

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Palladia, 10 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
Palladia, 15 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
Palladia, 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Veikliosios medžiagos:

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toceranibo fosfato, atitinkančio 10 mg, 15 mg ar 50 mg toceranibo.

Pagalbinės medžiagos:

Kokybinė pagalbinių medžiagų ir kitų sudedamųjų medžiagų sudėtis
Tabletės branduolys:
Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Krospovidonas
Tabletės apvalkalas:
Makrogolis
Titano dioksidas (E171)
Laktozė, monohidratas
Triacetinas
Hipromeliozė
Palladia 10 mg tabletės: Indigokarmino lakas (E132)
Palladia 15 mg tabletės: Saulėlydžio geltonojo lakas (E110) Raudonasis geležies oksidas (E172)
Palladia 50 mg tabletės: Raudonasis geležies oksidas (E172) Talkas

Palladia, 10 mg – apvalios žydros tabletės.
Palladia, 15 mg – apvalios oranžinės tabletės.
Palladia, 50 mg – apvalios raudonos tabletės.

Kiekviena tabletė vienoje pusėje yra pažymėta tabletės stiprumu (10, 15 arba 50), atvirkščioji pusė tuščia.

3. KLINIKINĖ INFORMACIJA

3.1. Paskirties gyvūnų rūšys

Šunys.

3.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Šunims gydyti, esant nešalintiniams atsinaujinantiems II ar III stadijos pagal Patnaik odos putliųjų ląstelių (mastocitų) navikams.

3.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti kalėms vaikingumo ir laktacijos metu ar ketinamiems veisti šunims.

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Negalima naudoti jaunesniems nei 2 m. amžiaus ar sveriantiems mažiau nei 3 kg šunims.

Negalima naudoti šunims, kuriems pasireiškė kraujavimas iš virškinimo trakto.

3.4. Specialieji įspėjimai

Esant bet kokiam putliųjų ląstelių navikui, kurį galima pašalinti chirurgiškai, gydymui pirmiausiai reikia rinktis operaciją.

3.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą paskirties gyvūnų rūšims

Gydomus šunis būtina kruopščiai stebėti. Norint išvengti nepageidaujama reakcijų, gali prireikti mažinti vaisto dozę ir (ar) vaisto nebeskirti. Pirmąsias 6 sav. gydymo schemą reikia peržiūrėti kas savaitę, o vėliau – kas 6 sav. arba laiko tarpais, numatytais veterinarijos gydytojo. Vertinant reikia remtis gyvūno šeimnininko nurodytais klinikiniais požymiais.

Norint tinkamai pasinaudoti vaisto dozės pritaikymo lentele, rekomenduotina, prieš pradėdant gydyti ir praėjus 1 mėn. nuo gydymo pradžios, o vėliau maždaug kas 6 sav. arba kaip nurodo veterinarijos gydytojas, atlikti pilną kraujo morfologinį tyrimą bei kraujo biocheminį ir šlapimo tyrimus.

Priklausomai nuo klinikinių simptomų ir gyvūno būklės bei ankstesnių apsilankymų laboratorinių tyrimų rezultatų, reikia periodiškai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus.

Palladia tablečių saugumas buvo tirtas putliųjų ląstelių navikų turintiems šunims, kuriems nustatyta:

- absoliutus neutrofilų kiekis – $>1\ 500/\text{mikrolitre}$,
- hematokrito kiekis – $>25\ \%$,
- trombocitų kiekis – $>75\ 000/\text{mikrolitre}$,
- ALT arba AST – < 3 kartus viršija viršutinę normos ribą,
- bilirubino kiekis – $<1,25$ karto viršija viršutinę normos ribą,
- kreatinino kiekis – $<2,5\ \text{mg/dl}$,
- šlapalo azoto kiekis kraujyje – $<1,5$ karto viršija viršutinę normos ribą.

Palladia gali sukelti kraujagyslių sutrikimus, dėl kurių gali atsirasti edema ar tromboembolija, tame tarpe ir plaučių tromboembolija. Tuomet gydymą reikia nutraukti, kol klinikiniai požymiai ir klinikinė gyvūno būklė taps normali. Likus ne mažiau kaip 3 d. iki operacijos, gydymą reikia nutraukti, kad nusistovėtų kraujagyslių homeostazė.

Esant sisteminei mastocitozei, prieš pradėdant gydyti Palladia, reikia taikyti standartines prevencines priežiūros priemones (pvz., H-1 ir H-2 blokatorius), kad būtų išvengta ar iki minimumo sumažinta kliniškai svarbią putliųjų ląstelių degranuliacija ir dėl to galinčios atsirasti sunkios sisteminės nepageidaujamos reakcijos.

Palladia siejama su viduriavimu ar kraujavimu iš virškinimo trakto, kurie gali būti sunkūs, todėl gyvūną reikia gydyti nedelsiant. Priklausomai nuo klinikinių požymių sunkumo, gali reikėti nutraukti vaisto davimą ar mažinti dozę.

Retai Palladia gydytiems šunims pasireiškė rimtos, o kartais ir gaisimą sukeliančios virškinimo trakto komplikacijos, pvz., virškinimo trakto perforacija (žr. 3.6 p.). Jei įtariama, kad nepriklausomai nuo to, ar dėl Palladia ar dėl putliųjų ląstelių naviko degranuliacijos gali atsirasti virškinimo trakto opų, gydymą Palladia būtina nutraukti ir skirti atitinkamą gydymą.

Toceranibas biotransformuojamas kepenyse ir, nesant tyrimų apie poveikį pažeistiems inkstams ar kepenims, sergantiems kepenų ligomis šunims jį reikia naudoti apdairiai.

Jei taikant atitinkamą palaikomąjį gydymą ir sumažinus vaisto dozę, kaip aprašyta toliau pateikiamoje lentelėje, sunkios nepageidaujamos reakcijos kartojasi arba nepranyksta, gydymą vaistu būtina nutraukti.

Dozių pritaikymas, remiantis klinikiniais požymiais ar patologija	
Klinikiniai požymiai ar patologija	Dozės pritaikymas*
Anoreksija	
2 ar daugiau dienų suėda mažiau nei 50 % raciono	Gydymą vaistu nutraukti, pradėti raciono modifikacijas ± palaikomąją priežiūrą, kol pagerės apetitas, po to vaisto dozę reikia sumažinti 0,5 mg/kg
Viduriavimas	
Vandeningas viduriavimas pasireiškia ne dažniau kaip 4 kartus per parą, trunka trumpiau kaip 2 d., arba suminkštėjusios išmatos	Išlaikyti numatytą vaisto dozę ir taikyti palaikomąją priežiūrą.
Vandeningas viduriavimas pasireiškia dažniau kaip 4 kartus per parą arba trunka ilgiau kaip 2 d.	Gydymą reikia nutraukti, kol susiformuos normalios išmatos, ir taikyti palaikomąją priežiūrą. Gydymą tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Kraujavimas iš virškinimo trakto	
Šviežias kraujas ar juodos deguto spalvos išmatos ilgiau kaip 2 d. arba aiškūs pakraujavimai ar kraujo krešuliai išmatose	Gydymą būtina nutraukti ir pradėti taikyti palaikomąją priežiūrą, kol pranyks kraujas išmatose. Gydymą tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Hipoalbuminemija (albuminai)	
Albuminų kiekis mažesnis nei 1,5 g/dl	Gydymą būtina nutraukti, kol albuminų kiekis taps >1,5 g/dl ir klinikiniai požymiai taps normalūs, po to gydymą tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Neutropenija (neutrofilų skaičius)	
>1 000/μl	Išlaikyti numatytą vaisto dozę.
≤1 000/μl arba neutropeninis karščiavimas ar infekcija	Gydymą reikia nutraukti, kol neutrofilų kiekis taps >1 000/μl ir klinikiniai požymiai taps normalūs, vėliau tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Anemija (hematokritas)	
>26 %	Išlaikyti numatytą vaisto dozę.
≤26 %	Gydymą reikia nutraukti, kol hematokritas taps >26 %, vėliau tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Toksiškumas kepenims (ALT, AST)	
Nuo vieno iki trijų kartų viršija viršutinę normos ribą	Išlaikyti numatytą vaisto dozę; nebenaudoti hepatotoksinių vaistų, jei buvo naudoti
Daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą	Gydymą reikia nutraukti, kol rodikliai viršutinę normos ribą viršys ne daugiau kaip 3 kartus, nebenaudoti hepatotoksinių vaistų, jei buvo naudoti, vėliau gydymą tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.

Toksiškumas inkstams (kreatininas)	
Viršutinę normos ribą viršija mažiau nei 1,25 karto	Išlaikyti numatytą vaisto dozę.
Viršutinę normos ribą viršija 1,25 ir daugiau kartų	Gydymą reikia nutraukti, kol rodikliai viršutinę normos ribą viršys ne daugiau kaip 1,25 karto, vėliau tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Vienu metu pasireiškianti anemija, azotemija, hipoalbuminemija ir hiperfosfatemija	
Gydymą reikia nutraukti 1–2 sav., kol rodikliai atsistatys ir albuminų kiekis viršys 2,5 g/dl, vėliau tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.	

*0,5 mg/kg mažesnė vaisto dozė reiškia vaisto dozės sumažinimą nuo 3,25 mg/kg iki 2,75 mg/kg arba nuo 2,75 mg/kg iki 2,25 mg/kg. Vaisto dozė negali būti mažesnė nei 2,2 mg/kg.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Palladia gali sutrikdyti vyrų bei moterų vaisingumą ir embriono ar vaisiaus vystymąsi. Būtina vengti tablečių bei gydytų šunų išmatų, šlapimo ir vėmalų patekimo ant odos. Tabletes reikia suduoti sveikas, jų negalima laužyti ar smulkinti. Jei apkramtytas tabletes šuo išspjauna, jas reikia sunaikinti. Naudojus tabletes ir valius gydytų šunų vėmalus, šlapimą ar išmatas, reikia kruopščiai nusiplauti rankas su muilu ir vandeniui.

Nėščioms moterims negalima dirbti su vaistu, jos turi vengti sąlyčio su gydyto šuns išmatomis, šlapimu bei vėmalais, negali liesti sulaužytų ar sudrėkusių Palladia tablečių.

Prarytos Palladia tabletės gali pakenkti vaikams. Vaikams negalima leisti liestis prie vaisto ar gydyto šuns išmatų, šlapimo ar vėmalų.

Atsitiktinai prarijus veterinarinį vaistą, gali atsirasti keblumų su virškinimo traktu, pvz., vėmimas ar viduriavimas. Atsitiktinai prarijus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto pakuotės lapelį ar etiketę.

Specialiosios aplinkos apsaugos atsargumo priemonės

Netaikytinos.

3.6. Nepageidaujamos reakcijos

Šunys:

Labai dažna (> 1 iš 10 gydytų gyvūnų)	Nežymi iki vidutinės: viduriavimas, vėmimas, kraujas išmatose, viduriavimas su krauju, kraujavimas iš virškinimo trakto anoreksija, dehidracija, mieguistumas, svorio netekimas šlubavimas, skeleto raumenų sutrikimai dermatitas, niežulys sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs albuminų kiekis, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis, neutropenija, trombocitopenija
Dažna (1–10 gyvūnų iš 100 gydytų gyvūnų)	Sunki: anoreksija, dehidracija, karščiavimas, svorio netekimas, septicemija, mieguistumas viduriavimas, vėmimas, kraujas išmatose, viduriavimas su krauju, kraujavimas iš virškinimo trakto, dvylikapirštės žarnos opos, pykinimas odos nekrozė

	<p>sumažėjęs hematokritas, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis</p> <p>Nežymi iki vidutinės:</p> <p>lokalizuotas skausmas, bendras skausmas, padidėjęs troškulys (polidipsija), karščiavimas nosies veidrodėlio depigmentacija, pakitusi kailio spalva, alopecija (nuplikimas)</p> <p>pykinimas, žarnyno pūtimas</p> <p>pagreitėjęs kvėpavimas (tachipnoja)</p> <p>šlapimo takų infekcija</p> <p>padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs kreatinino kiekis</p>
Nedažna (1–10 gyvūnų iš 1 000 gydytų gyvūnų)	<p>Sunki:</p> <p>šlubavimas, skeleto raumenų sutrikimai</p> <p>kraujo apytakos šokas</p>

Klinikiniame lauko tyrime, kuriame dalyvavo 151 šuo, gydytas vaistu ir placebo, nustatyta, kad klinikiniai ligos požymiai (putliųjų ląstelių navikai) ir su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos savo prigimtimi yra labai panašios.

- Tyrimo metu du šunys nugaišo, galimai dėl vaisto poveikio. Skrodimo metu vienam šuniui buvo nustatyta kraujagyslių trombozė su išplitusia intravaskuline koaguliopatija (angl. DIC – *disseminated intravascular coagulopathy*) ir pankreatitas. Kitas šuo nugaišo po skrandžio perforacijos;
- nugaišo dar du šunys, tačiau gaišimų su gydymu susieti nebuvo galima;
- dviems šunims iš nosies bėgo kraujas, tačiau tai nebuvo susiję su trombocitopenija. Kitam šuniui kraujas iš nosies pasirodė tuo pat metu pasireiškus išplitusiai intravaskulinei koaguliopatijai;
- trims šunims pasireiškė į traukulius panašūs judesiai, kurių su gydymu susieti nebuvo galima.

Svarbu teikti informaciją apie nepageidaujamas reakcijas. Tai leidžia nuolat stebėti veterinarinio vaisto saugumą. Pranešimus, pageidautina, turėtų siųsti veterinarijos gydytojas registruotojui arba jo vietiniam atstovui arba nacionalinei kompetentingai institucijai per nacionalinę pranešimų teikimo sistemą. Atitinkamus kontaktinius duomenis žr. pakuotės lapelyje.

3.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Negalima naudoti šuningoms ir laktacijos metu kalėms ar ketinamiems veisti šunims (žr. 3.3 p.). Žinoma, kad kitos antiangiogeninės klasės antineoplastinės medžiagos didina embrionų mirtingumą ir vaisių išsigimimą. Kadangi angiogenezė yra esminė embriono ir vaisiaus formavimosi sudedamoji dalis, po Palladia naudojimo galima tikėtis nepageidaujamo poveikio kalės šuningumui – angiogenezės slopinimo.

3.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Su toceranibu nebuvo atlikti sąveikos su kitais vaistais tyrimai. Nėra informacijos dėl potencialaus kryžminio atsparumo su kitais citostatiniais produktais.

Kadangi didžiausia toceranibo dalis biotransformuojama kepenyse, kartu naudoti kitas kepenų fermentus aktyvinti ar slopinti galinčias medžiagas reikia apdairiai.

Nežinoma, kiek toceranibas gali paveikti kitų medžiagų eliminaciją.

Nesteroidinius vaistus nuo uždegimo kartu su Palladia reikia naudoti apdairiai, nes didėja virškinimo trakto opų ar perforacijos tikimybė.

3.9. Dozės ir naudojimo būdas

Sušerti.

Tabletes galima sušerti vienas arba su ėdalų.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 3,25 mg/kg kūno svorio, duodama kas antrą dieną (išsamiau žr. Dozavimo lentelėje).

Vaisto dozę turi skirti veterinaras, įvertinęs gyvūno būklę: pirmąsias 6 sav. – kartą per savaitę, vėliau – kas 6 sav. Gydomo trukmė priklauso nuo atsako į gydymą. Gydymą reikia tęsti, iki kol liga stabilizuojasi arba pasireiškia dalinis ar pilnas atsakas, su sąlyga, kad gyvūnas vaistą pakankamai gerai toleruoja. Jei auglys progresuoja, menkai tikėtina, kad gydymas bus sėkmingas ir jį reikia peržiūrėti.

DOZAVIMO LENTELĖ. PALLADIA TABLEČIŲ KIEKIS, SKIRIANT 3,25 mg/kg KŪNO SVORIO

Šuns svoris, kg	Tablečių skaičius			
	10 mg (žydros)		15 mg (oranžinės)	50 mg (raudonos)
5,0*–5,3			1	
5,4–6,9	2			
7,0–8,4	1	plius	1	
8,5–10,0			2	
10,1–11,5	2	plius	1	
11,6–13,0	1	plius	2	
13,1–14,6			3	
14,7–16,1				1
16,2–17,6	1	plius	3	
17,7–19,2	1			plius 1
19,3–20,7			1	plius 1
20,8–23,0	2			plius 1
23,1–26,9			2	plius 1
27,0–29,9			3	plius 1
30,0–32,3				2
32,4–34,6	1			plius 2
34,7–36,1			1	plius 2
36,2–38,4	2			plius 2
38,5–43,0			2	plius 2
43,1–47,6				3
47,7–49,9	1			plius 3
50,0–51,5			1	plius 3
51,6–53,8	2			plius 3
53,9–58,4			2	plius 3
58,5–63,0*				4

* mažiau nei 5,0 kg arba daugiau nei 63 kg sveriančiam šuniui reikalingą tablečių kiekį reikia paskaičiuoti remiantis 3,25 mg/kg dozavimo režimu.

Dozės pritaikymas ar sumažinimas

Norint kontroliuoti nepageidaujamas reakcijas, vaisto dozę galima sumažinti iki 2,75 mg/kg kūno svorio arba net iki 2,25 mg/kg kūno svorio ir ją skirti kas antrą dieną arba gydymą nutraukti iki 2 sav. (žr. Dozavimo pritaikymo lentelę 3.5 p.).

3.10. Perdozavimo simptomai (pirmosios pagalbos priemonės ir priešnuodžiai, jei būtina)

Perdozavimo simptomai buvo stebimi toksiškumo tyrime su sveikais suaugusiais biglių veislės šunimis, gydytais 2 mg/kg, 4 mg/kg ir 6 mg/kg toceranibo dozėmis, duodant jas vieną kartą kas antrą dieną 13 sav. iš eilės be pertraukos, metu. 2 mg/kg toceranibo dozes gyvūnai gerai toleravo, tuo tarpu keliems 4 mg/kg doze gydytiems šunims pasireiškė nepageidaujamos reakcijos ir dėl to NOAEL nustatyti negalima.

Grupėje šunų, gaunančių 6 mg/kg kas antrą dieną, pasireiškė daugiausiai nepageidaujamų reakcijų, pvz., šunys mažiau ėdė, mažėjo jų svoris. Atsitiktinis su vaisto doze susijęs šlubavimas, sustingimas, galūnių silpnumas ir skausmas praeidavo negydat. Su vaisto doze buvo susijusi anemija, neutropenija ir eozinopenija. Du šunys (6 mg/kg grupėje) buvo eutanazuoti maždaug trečią savaitę dėl su gydymu susijusio klinikinio toksiškumo, prasidėjusio dėl mažesnio suėdamo ėdalo kiekio bei tamsiomis išmatomis ir pasibaigusio anoreksija, svorio netekimu ir kraujuotomis išmatomis.

Pagrindiniai toksiškumo paveikti organai buvo virškinimo traktas, kaulų čiulpai, lytinės liaukos bei skeleto ir raumenų sistema.

Pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms dėl perdozavimo, gydymą būtina nutraukti iki būklės atsistatymo ir po to tęsti, skiriant rekomenduotinomis gydymosiomis dozėmis. Dozių pritaikymo gaires žr. 3.4, 3.5 ir 3.9 p.

3.11. Specialieji naudojimo apribojimai ir specialiosios naudojimo sąlygos, įskaitant antimikrobinų ir antiparazitinių veterinarinių vaistų naudojimo apribojimus, kuriais siekiama apriboti atsparumo išsivystymo riziką

Netaikytinos.

3.12. Išlauka

Netaikytina.

4. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

4.1. ATCvet kodas: QL01EX90

4.2. Farmakodinamika

Toceranibas – tai maža molekulė, multikinazės inhibitorius, veikiantis tiesiogiai naviką ir antiangiogeniškai. Toceranibas selektyviai slopina kelių skeltinių kinazės receptorių tirozino kinazių (RTK) šeimos atstovų, kurių keli yra susiję su navikų augimu, patologine angiogeneze ir vėžio metastazių progresavimu, tirozino kinazės aktyvumą. Biocheminių ir ląstelių tyrimų metu toceranibas slopino Flk-1/KDR tirozino kinazę (kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorių, angl. VEGFR2), su trombocitais susijusio augimo faktoriaus veiksnio (angl. PDGFR) ir kamieninių ląstelių veiksnio receptorių (c-Kit). *In vitro* toceranibas slopina endotelio ląstelių proliferaciją. Toceranibas stabdo ląstelių ciklą ir taip sukelia apoptozę naviko ląstelių linijose, kuriose išreikštos aktyvinamosios skeltinių kinazių RTK, c-Kit mutacijos. Šunų putliųjų ląstelių navikų augimą dažnai sukelia aktyvinamosios c-Kit mutacijos.

Palladia geriamųjų tablečių veiksmingumas ir saugumas, gydant šunis su putliųjų ląstelių (mastocitų) navikais, buvo įvertintas atsitiktinai suskirstytais, placebo kontroliuojamais dvigubai slaptais daugiacentriais klinikiniais lauko tyrimais su 151 šunimi su II ar III stadijos pagal Patnaik atsinaujinančiais odos putliųjų ląstelių navikais su arba be vietinių limfinių mazgų pažeidimo. Lauko tyrimai buvo sudaryti iš 6 sav. placebo kontroliuojamos dvigubai slaptos fazės ir po jos vykstančios atviros tyrimo fazės, kurių metu visi šunys vidutiniškai 144 d. buvo gydyti Palladia.

Palladia gydyti šunys į gydymą realiai reagavo žymiai stipriau (37,2 %), lyginant su placebo gydytais šunimis (7,9 %). Po 6 sav. gydymo, visiškai pasveiko 8,1 %, iš dalies – 29,1 % Palladia gydytų šunų. Pagal kitą gydymo efektyvumo įvertinimo rodiklį – laiką iki naviko progresavimo, Palladia buvo žymiai pranašesnė už placebo. Vidutinis laikas iki naviko progresavimo Palladia gydytų šunų grupėje buvo 9–10 sav., placebo gydytų šunų – 3 sav.

Šunys su laukinio tipo ir su mutavusiu c-kit, žymiai geriau reagavo į gydymą vaistu, nei į placebo.

4.3. Farmakokinetika

2 sav. kas antrą dieną *per os* skiriant tabletes 3,25 mg toceranibo 1 kg kūno svorio (7 dozės), nustatyti tokie farmakokinetiniai toceranibo rodikliai sveikų biglių veislės šunų kraujo plazmoje: pusinės eliminacijos laikas, ($t_{1/2}$) – $17,2 \pm 3,9$ val., laikas iki didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje (T_{max}) – apytiksliai $6,2 \pm 2,6$ val., didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) – apytiksliai 108 ± 41 ng/ml, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{min}) – $18,7 \pm 8,3$ ng/ml, plotas po koncentracijos kraujo plazmoje per laiką kreive (AUC_{0-48}) – $2\,640 \pm 940$ ng·h/ml. Toceranibas gerai jungiasi su baltymais (91–93 %). Absolūtus *per os* suduoto toceranibo 3,25 mg/kg dozės biologinis prieinamumas – 86 %.

Nepriklausomai nuo naudojimo būdo, du kartus per dieną skiriamų 5 mg/kg vaisto dozių farmakokinetika buvo linijinė. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad toceranibas šunų ir kačių organizme pirmiausia biotransformuojamas į N-oksido darinį. Nėra *in vivo* tyrimų duomenų apie biotransformaciją šunų kepenyse. *In vivo* jokių farmakokinetikos skirtumų tarp lyčių nenustatyta. Maždaug 92 % sušerto toceranibo fosfato išsiskiria su išmatomis, kiti 7 % – su šlapimu.

5. FARMACINIAI DUOMENYS

5.1. Pagrindiniai nesuderinamumai

Netaikytina.

5.2. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 3 metai.

5.3. Specialieji laikymo nurodymai

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

5.4. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Kartoninė dėžutė, kurioje yra 4 aliumininės-PVC vaikų neatidaromos lizdinės plokštelės su 20 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 5 plėvele dengtos tabletės.

Palladia plėvele dengtos tabletės tiekiamos 10 mg, 15 mg ir 50 mg stiprumo.

5.5. Specialiosios nesunaudotų veterinarinių vaistų ar su jų naudojimu susijusių atliekų naikavimo nuostatos

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus ir visas atitinkamam veterinariniam vaistui taikytinas nacionalines surinkimo sistemas.

6. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zoetis Belgium

7. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/2/09/100/001 (10 mg tabletės)

EU/2/09/100/002 (15 mg tabletės)

EU/2/09/100/003 (50 mg tabletės)

8. REGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009-09-23.

9. PASKUTINĖ VETERINARINIO VAISTO APRAŠO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm-dd}

10. VETERINARINIŲ VAISTŲ KLASIFIKACIJA

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Sąjungos vaistų duomenų bazėje (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

II PRIEDAS

KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Nėra.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ (TABLETĖS)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Palladia, 10 mg, plėvele dengtos tabletės
Palladia, 15 mg, plėvele dengtos tabletės
Palladia, 50 mg, plėvele dengtos tabletės

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Vienoje tabletėje yra 10 mg toceranibo (toceranibo fosfato).
Vienoje tabletėje yra 15 mg toceranibo (toceranibo fosfato).
Vienoje tabletėje yra 50 mg toceranibo (toceranibo fosfato).

3. PAKUOTĖS DYDIS

20 plėvele dengtų tablečių.

4. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Šunys.



5. INDIKACIJA (-OS)

6. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI)

Sušerti.

7. IŠLAUKA

8. TINKAMUMO DATA

Exp. {mėnuo/metai}

9. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

10. NUORODA „PRIEŠ NAUDOJIMĄ PERSKAITYTI PAKUOTĖS LAPELĮ“

Prieš naudojimą perskaityti pakuotės lapelį.

11. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

12. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

13. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zoetis Belgium

14. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

**MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ
ALIUMININĖS-PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Palladia 10 mg
Palladia 15 mg
Palladia 50 mg



2. VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ KIEKYBINĖ INFORMACIJA

10 mg toceranibo
15 mg toceranibo
50 mg toceranibo

3. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

4. TINKAMUMO DATA

Exp. {mėnuo/metai}

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS

1. Veterinarinio vaisto pavadinimas

Palladia, 10 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
Palladia, 15 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
Palladia, 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

2. Sudėtis

Veikliosios medžiagos:

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toceranibo fosfato, atitinkančio 10 mg, 15 mg ar 50 mg toceranibo.

Palladia – tai apvalios plėvele dengtos tabletės, padengtos spalvota plėvele, kad sumažinti poveikio pavojų ir padėtų teisingai nustatyti tabletės stiprumą:

Palladia, 10 mg – žydros.
Palladia, 15 mg – oranžinės.
Palladia, 50 mg – raudonos.

3. Paskirties gyvūnų rūšys

Šunys.

4. Naudojimo indikacijos

Šunims gydyti, esant nešalintiniams atsinaujinantiems II ar III stadijos pagal Patnaik odos putliųjų ląstelių (mastocitų) navikams.

5. Kontraindikacijos

Negalima naudoti kalėms vaikingumo ir laktacijos metu ar ketinamiems veisti šunims.
Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.
Negalima naudoti jaunesniems nei 2 m. amžiaus ar sveriantiems mažiau nei 3 kg šunims.
Negalima naudoti šunims, kuriems pasireiškė kraujavimas iš virškinimo trakto. Veterinarijos gydytojas gali patarti, ar tai taikytina Jūsų šuniui.

6. Specialieji išpėjimai

Specialieji išpėjimai

Esant bet kokiam putliųjų ląstelių navikui, kurį galima pašalinti chirurgiškai, gydymui pirmaisiai reikia rinktis operaciją.

Specialiosios atsargumo priemonės, siekiant užtikrinti saugų naudojimą paskirties rūšių gyvūnams
Gydomus šunis būtina kruopščiai stebėti. Norint išvengti nepageidaujamų reakcijų, gali prireikti mažinti vaisto dozę ir (ar) vaisto nebeskirti. Pirmąsias 6 sav. gydymo schemą reikia peržiūrėti kas savaitę, o vėliau – kas 6 sav. arba laiko tarpais, numatytais veterinarijos gydytojo. Tuo tikslu veterinarijos gydytojas gali imti šuns kraujo ir šlapimo mėginius.

- Nutraukite Palladia naudojimą nedelsiant ir kreipkitės į veterinarijos gydytoją, jei pastebėjote tokius šuns pasikeitimus:
 - ✓ atsisako ėsti,
 - ✓ vemia ar viduriuoja vandeningomis išmatomis, ypač jei dažniau nei du kartus per 24 val.,
 - ✓ išmatos tamsios, dervos spalvos,
 - ✓ vėmaluose ir išmatose yra skaisčiai raudono kraujo,
 - ✓ atsiranda nepaaiškinamos mėlynės ar kraujavimas,
 - ✓ arba, jei šuo elgiasi Jums neįprastai.

Jei taikant palaikomąją priežiūrą ir sumažinus vaisto dozę, sunkios nepageidaujamos reakcijos kartojasi arba nepranyksta, gydymą vaistu būtina visam laikui nutraukti.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

- Vaikams negalima leisti liestis prie vaisto ar gydyto šuns išmatų, šlapimo ar vėmalų.
- Jei esate nėščia, Jums negalima dirbti su vaistu. Tačiau jei Jūs nuspręsite vis tiek sušerti tabletę savo šuniui, turite tai daryti ypatingai atsargiai ir laikytis toliau aprašytų darbo procedūrų.
- Jums ar Jūsų šeimos nariui atsitiktinai prarijus ar suvalgius Palladia, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Svarbu gydytojui parodyti šio vaisto informacinį lapelį. Atsitiktinai prarijus Palladia, gali atsirasti kablumų su virškinimo traktu, pvz., vėmimas ar viduriavimas.

Laikantis toliau aprašytų darbo procedūrų, mažėja veikliosios Palladia medžiagos poveikio Jums ir Jūsų namiškiams tikimybė:

- bet kuris namiškių, sušėręs Palladia šuniui, visuomet turi nusiplauti rankas;
- dirbant su tabletėmis:
 - ✓ jų negalima laužyti ar smulkinti,
 - ✓ išimtas iš lizdinės plokštelės Palladia tabletės šuniui reikia sušerti nedelsiant, jų negalima palikti ten, kur jas gali nučiuopti ar praryti vaikai,
 - ✓ išėmus tabletę ar tabletes, lizdinę plokštelę visuomet reikia įdėti atgal į kartoninę dėžutę,
 - ✓ jei Palladia tabletė „slepia“ dėdale, būtina įsitikinti, ar šuo suėdė visą vaisto dozę. Tai sumažina pavojų vaikams ar kitiems namiškiams atsitiktinai prisiliesti prie Palladia.

Vaikingumas, laktacija ir vaisingumas

Negalima naudoti šuningoms ir laktacijos metu kalėms ar ketinamiems veisti šunims (žr. 5 p.). Žinoma, kad kitos antiangiogeninės klasės antineoplastinės medžiagos didina embrionų mirtingumą ir vaisių išsigimimą. Kadangi angiogenezė yra esminė embriono ir vaisiaus formavimosi sudedamoji dalis, po Palladia naudojimo galima tikėtis nepageidaujamo poveikio kalės šuningumui – angiogenezės slopinimo.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Yra vaistų, kurių negalima duoti Palladia gydomam šuniui, nes kartu jie gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas. Apie visus ketinamus duoti šuniui vaistus (taip pat ir nereceptinius) būtinai reikia pasakyti veterinarijos gydytojui.

Su toceranibu nebuvo atlikti sąveikos su kitais vaistais tyrimai. Nėra informacijos dėl potencialaus kryžminio atsparumo su kitais citostatiniais produktais.

Kadangi didžiausia toceranibo dalis biotransformuojama kepenyse, kartu naudoti kitas kepenų fermentus aktyvinti ar slopinti galinčias medžiagas reikia apdairiai.

Nežinoma, kiek toceranibas gali paveikti kitų medžiagų eliminaciją.

Nesteroidinius vaistus nuo uždegimo kartu su Palladia reikia naudoti apdairiai, nes didėja virškinimo trakto opų ar perforacijos tikimybė.

Perdozavimas

Perdozavimo simptomai buvo stebimi toksiškumo tyrime su sveikais suaugusiais biglių veislės šunimis, gydytais 2 mg/kg, 4 mg/kg ir 6 mg/kg toceranibo dozėmis, duodant jas vieną kartą kas antrą dieną 13 sav. iš eilės be pertraukos, metu. 2 mg/kg toceranibo dozes gyvūnai gerai toleravo, tuo tarpu keliems 4 mg/kg doze gydytiems šunims pasireiškė nepageidaujamos reakcijos.

Grupėje šunų, gaunančių 6 mg/kg kas antrą dieną, pasireiškė daugiausiai nepageidujamų reakcijų, pvz., šunys mažiau ėdė, mažėjo jų svoris. Atsitiktinis su vaisto doze susijęs šlubavimas, sustingimas, galūnių silpnumas ir skausmas praeidavo negydant. Su vaisto doze buvo susijusi anemija, neutropenija ir eozinopenija. Du šunys (6 mg/kg grupėje) buvo eutanazuoti maždaug trečią savaitę dėl su gydymu susijusio klinikinio toksiškumo, prasidėjusio dėl mažesnio suėdamo ėdalo kiekio bei tamsiomis išmatomis ir pasibaigusio anoreksija, svorio netekimu ir kraujotomis išmatomis.

Pagrindiniai toksiškumo paveikti organai buvo virškinimo traktas, kaulų čiulpai, lytinės liaukos bei skeleto ir raumenų sistema.

Pasireiškus nepageidujamoms reakcijoms dėl perdozavimo, gydymą būtina nutraukti iki būklės atsistatymo ir po to tęsti, skiriant rekomenduotinomis gydomosiomis dozėmis.

7. Nepageidaujamos reakcijos

Šunys:

Labai dažna (> 1 iš 10 gydytų gyvūnų)	Nežymi iki vidutinės: viduriavimas, vėmimas, kraujas išmatose, viduriavimas su krauju, kraujavimas iš virškinimo trakto anoreksija, dehidracija, mieguistumas, svorio netekimas šlubavimas, skeleto raumenų sutrikimai dermatitas (odos uždegimas), niežulys sumažėjęs hematokritas (kraujo raudonųjų kūnelių frakcija kraujyje), sumažėjęs albuminų kiekis (žemas baltymų lygis kraujyje), padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) (kepenų fermento) kiekis, neutropenija, trombocitopenija (žemas trombocitų kiekis)
Dažna (1–10 gyvūnų iš 100 gydytų gyvūnų)	Sunki: anoreksija, dehidracija, karščiavimas, svorio netekimas, septicemija (kraujo užkrėtimas), mieguistumas viduriavimas, vėmimas, kraujas išmatose, viduriavimas su krauju, kraujavimas iš virškinimo trakto, dvylikapirštės žarnos opos, pykinimas odos nekrozė (odos pleiskanojimas ir atsisluoksniavimas) sumažėjęs hematokritas (kraujo raudonųjų kūnelių frakcija kraujyje), padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) (kepenų fermento) kiekis Nežymi iki vidutinės: lokalizuotas skausmas, bendras skausmas, padidėjęs troškulys (polidipsija), karščiavimas nosies veidrodėlio depigmentacija, pakitusi kailio spalva, alopecija (nuplikimas) pykinimas, žarnyno pūtimas pagreitėjęs kvėpavimas (tachipnoja) šlapimo takų infekcija padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs kreatinino kiekis
Nedažna (1–10 gyvūnų iš 1 000 gydytų gyvūnų)	Sunki: šlubavimas, skeleto raumenų sutrikimai kraujo apytakos šokas

Svarbu teikti informaciją apie nepageidaujamas reakcijas. Tai leidžia nuolat stebėti vaisto saugumą. Pastebėjus bet kokią šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame pakuotės lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, pirmiausia būtina informuoti veterinarijos gydytoją. Apie bet kokias nepageidaujamas reakcijas taip pat galite pranešti registruotojui arba registruotojo vietiniam atstovui naudodamiesi šio lapelio pabaigoje pateiktais kontaktiniais duomenimis arba perduodami informaciją per savo nacionalinę pranešimų sistemą: {nacionalinės sistemos duomenys}.

8. Dozės, naudojimo būdai ir metodas kiekvienai rūšiai

Sušerti.

Pradinė dozė yra maždaug 3,25 mg/kg kūno svorio, duodama kas antrą dieną (išsamiau žr. Dozavimo lentelėje, atspausdinto pakuotės lapelio pabaigoje).

Norint kontroliuoti nepageidaujamas reakcijas, veterinaras gali koreguoti Jūsų šuniui duodamų tablečių skaičių. Todėl duokite tokią dozę, kokią paskyrė Jūsų šuns veterinaras, netgi jei ji skiriasi nuo nurodytos Dozavimo lentelėje.

Vaisto dozę turi skirti veterinaras, įvertinęs gyvūno būklę: pirmąsias 6 sav. – kartą per savaitę, vėliau – kas 6 sav.

Gydymo trukmė priklauso nuo atsako į gydymą. Gydymą reikia tęsti, iki kol liga stabilizuojasi arba pasireiškia dalinis ar pilnas atsakas, su sąlyga, kad gyvūnas vaistą pakankamai gerai toleruoja. Jei auglys progresuoja, menkai tikėtina, kad gydymas bus sėkmingas ir jį reikia peržiūrėti.

DOZAVIMO LENTELĖ. PALLADIA TABLEČIŲ KIEKIS, SKIRIANT 3,25 mg/kg KŪNO SVORIO

Šuns svoris, kg	Tablečių skaičius				
	10 mg (žydros)		15 mg (oranžinės)		50 mg (raudonos)
5,0*–5,3			1		
5,4–6,9	2				
7,0–8,4	1	plus	1		
8,5–10,0			2		
10,1–11,5	2	plus	1		
11,6–13,0	1	plus	2		
13,1–14,6			3		
14,7–16,1					1
16,2–17,6	1	plus	3		
17,7–19,2	1			plus	1
19,3–20,7			1	plus	1
20,8–23,0	2			plus	1
23,1–26,9			2	plus	1
27,0–29,9			3	plus	1
30,0–32,3					2
32,4–34,6	1			plus	2
34,7–36,1			1	plus	2
36,2–38,4	2			plus	2
38,5–43,0			2	plus	2
43,1–47,6					3
47,7–49,9	1			plus	3
50,0–51,5			1	plus	3
51,6–53,8	2			plus	3
53,9–58,4			2	plus	3
58,5–63,0*					4

* mažiau nei 5,0 kg arba daugiau nei 63 kg sveriančiam šuniui reikalingą tablečių kiekį reikia paskaičiuoti remiantis 3,25 mg/kg dozavimo režimu.

9. Nuorodos dėl tinkamo naudojimo

Tabletes galima sušerti vienas arba su ėdalų.

Tabletes reikia suduoti sveikas, jų negalima dalinti, laužyti ar smulkinti. Jei apkramtytas tabletes šuo išspjauna, jas reikia sunaikinti. Norint skirti tinkamą vaisto dozę, gali reikėti derinti įvairių stiprumų („spalvų“) tabletes, kaip nurodyta lentelėje.

Laiku nesudavus vaisto, kitą vaisto dozę reikia sušerti kaip nurodyta. Negalima vaisto dozės didinti ar dvigubinti. Jei šuniui sušeriama daugiau tablečių, nei nurodyta, reikia kreiptis į veterinarijos gydytoją.

Sudavus vaistą, šunį būtina atidžiai stebėti, kad jis tikrai prarytų tablebę.

10. Išlauka

Netaikytina.

11. Specialieji laikymo nurodymai

Saugoti nuo vaikų.

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant kartoninės dėžutės po „Exp.“.

12. Specialiosios atliekų naikinimo nuostatos

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus ir visas atitinkamam veterinariniam vaistui taikytinas nacionalines surinkimo sistemas. Šios priemonės turi padėti apsaugoti aplinką.

Veterinarijos gydytojas arba vaistininkas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais.

13. Veterinarinių vaistų klasifikacija

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. Registracijos numeriai ir pakuočių dydžiai

EU/2/09/100/001-003

Kartoninė dėžutė, kurioje yra 4 aliumininės-PVC vaikų neatidaromos lizdinės plokštelės su 20 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 5 plėvele dengtos tabletės.

Palladia plėvele dengtos tabletės tiekiamos 10 mg, 15 mg ir 50 mg stiprumo.

15. Pakuotės lapelio paskutinės peržiūros data

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Sąjungos vaistų duomenų bazėje (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktiniai duomenys

Registruotojas:

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Belgija

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą:

Pfizer Italia s.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Italija

Vietiniai atstovai ir kontaktiniai duomenys, skirti pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas:

België/Belgique/Belgien

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
BE-1930 Zaventem
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

Lietuva

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Danmark

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Malta

Agrimed Limited
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,
MT
Tel: +356 21 465 797

Deutschland

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstr. 1
DE-10785 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Nederland

Zoetis B.V.
Rivium Westlaan 74
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel
Tel: +31 (0)10 714 0900

Eesti

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgia
Tel: +370 610 05088

Κύπρος

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
15125, Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Hrvatska

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2
HR-10000 Zagreb
Tel: +385 1 6441 462

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmörku
Sími: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

România

Zoetis România S.R.L.
Expo Business Park, 54A Aviator Popișteanu,
Clădirea 2, Etaj 1-3, Sector 1,
București, 012095 - RO
Tel: +40785019479

Slovenija

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2,
10000 Zagreb,
Hrvaška
Tel: +385 1 6441 462

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Ελλάδα

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
EL-15125 Αττική
Τηλ: +30 210 6791900

Sverige

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 Köpenhamn
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

Latvija

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belģija
Tel: +370 610 05088

United Kingdom (Northern Ireland)

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

17. Kita informacija**Speciali informacija veterinarijos gydytojui**

Klinikiniame lauko tyrime, kuriame dalyvavo 151 ūso gydytas vaistu ir placebo, buvo nustatyta, kad klinikiniai ligos požymiai (putliųjų laštelių navikai) ir su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos savo prigimtimi yra labai panašios.

- tyrimo metu du ūsnys nugaišo, galimai dėl vaisto poveikio. Skrodimo metu vienam ūniui buvo nustatyta kraujagyslių trombozė su išplitusia intravaskuline koaguliopatija (angl. DIC – *disseminated intravascular coagulopathy*) ir pankreatitas. Kitas ūso nugaišo po skrandžio perforacijos;
- nugaišo dar du ūsnys, tačiau gaišimų su gydymu susieti nebuvo galima;
- dviems ūnims iš nosies bėgo kraujas, tačiau tai nebuvo susiję su trombocitopenija. Kitam ūniui kraujas iš nosies pasirodė tuo pat metu pasireiškus išplitusiai intravaskulinei koaguliopatijai;
- trims ūnims pasireiškė į traukulius panašūs judesiai, kurių su gydymu susieti nebuvo galima.

Gydomus ūnis būtina kruopščiai stebėti. Norint išvengti nepageidaujamų reakcijų, gali prireikti mažinti vaisto dozę ir (ar) vaisto nebeskirti. Pirmąsias 6 sav. gydymo schemą reikia peržiūrėti kas savaitę, o vėliau – kas 6 sav. arba laiko tarpais, numatytais veterinarijos gydytojo. Vertinant reikia remtis gyvūno šeimininko nurodytais klinikiniais požymiais.

Norint tinkamai pasinaudoti vaisto dozės pritaikymo lentele, rekomenduotina, prieš pradėdant gydyti ir praėjus 1 mėn. nuo gydymo pradžios, o vėliau maždaug kas 6 sav. arba kaip nurodo veterinarijos gydytojas, atlikti pilną kraujo morfologinį tyrimą bei kraujo biocheminį ir šlapimo tyrimus. Priklausomai nuo klinikinių simptomų ir gyvūno būklės bei ankstesnių apsilankymų laboratorinių tyrimų rezultatų, reikia periodiškai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus.

Palladia tablečių saugumas buvo tirtas putliųjų ląstelių navikų turintiems šunims, kuriems nustatyta:

- absoliutus neutrofilų kiekis – >1 500/mikrolitre,
- hematokrito kiekis – >25 %,
- trombocitų kiekis – >75 000/mikrolitre,
- ALT arba AST – < 3 kartus viršija viršutinę normos ribą,
- bilirubino kiekis – <1,25 karto viršija viršutinę normos ribą,
- kreatinino kiekis – <2,5 mg/dl,
- šlapalo azoto kiekis kraujyje – <1,5 karto viršija viršutinę normos ribą.

Palladia gali sukelti kraujagyslių sutrikimus, dėl kurių gali atsirasti edema ar tromboembolija, tame tarpe ir plaučių tromboembolija. Tuomet gydymą reikia nutraukti, kol klinikiniai požymiai ir klinikinė gyvūno būklė taps normali. Likus ne mažiau kaip 3 d. iki operacijos, gydymą reikia nutraukti, kad nusistovėtų kraujagyslių homeostazė.

Esant sisteminei mastocitozei, prieš pradėdant gydyti Palladia, reikia taikyti standartines prevencines priežiūros priemones (pvz., H-1 ir H-2 blokatorius), kad būtų išvengta ar iki minimumo sumažinta kliniškai svarbią putliųjų ląstelių degranuliacija ir dėl to galinčios atsirasti sunkios sisteminės nepageidaujamos reakcijos.

Palladia siejama su viduriavimu ar kraujavimu iš virškinimo trakto, kurie gali būti sunkūs, todėl gyvūną reikia gydyti nedelsiant. Priklausomai nuo klinikinių požymių sunkumo, gali reikėti nutraukti vaisto davimą ar mažinti dozę.

Retai Palladia gydytiems šunims pasireiškė rimtos, o kartais ir gaišimą sukeliančios virškinimo trakto komplikacijos, pvz., virškinimo trakto perforacija. Jei įtariama, kad nepriklausomai nuo to, ar dėl Palladia ar dėl putliųjų ląstelių naviko degranuliacijos gali atsirasti virškinimo trakto opų, gydymą Palladia būtina nutraukti ir skirti atitinkamą gydymą.

Toceranibas biotransformuojamas kepenyse ir, nesant tyrimų apie poveikį pažeistiems inkstams ar kepenims, sergantiems kepenų ligomis šunims jį reikia naudoti apdairiai.

Jei taikant atitinkamą palaikomąjį gydymą ir sumažinus vaisto dozę, kaip aprašyta toliau pateikiamoje lentelėje, sunkios nepageidaujamos reakcijos kartojasi arba nepranyksta, gydymą vaistu būtina nutraukti.

Dozių pritaikymas, remiantis klinikiniais požymiais ar patologija	
Klinikiniai požymiai ar patologija	Dozės pritaikymas*
Anoreksija	
2 ar daugiau dienų suėda mažiau nei 50 % raciono	Gydymą vaistu nutraukti, pradėti raciono modifikacijas ± palaikomąją priežiūrą, kol pagerės apetitas, po to vaisto dozę reikia sumažinti 0,5 mg/kg
Viduriavimas	
Vandeningas viduriavimas pasireiškia ne dažniau kaip 4 kartus per parą, trunka trumpiau kaip 2 d., arba suminkštėjusios išmatos	Išlaikyti numatytą vaisto dozę ir taikyti palaikomąją priežiūrą.
Vandeningas viduriavimas pasireiškia dažniau kaip 4 kartus per parą arba trunka ilgiau kaip 2 d.	Gydymą reikia nutraukti, kol susiformuos normalios išmatos, ir taikyti palaikomąją priežiūrą. Gydymą tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Kraujavimas iš virškinimo trakto	
Šviežias kraujas ar juodos deguto spalvos išmatos ilgiau kaip 2 d. arba aiškūs pakraujavimai ar kraujo krešuliai išmatose	Gydymą būtina nutraukti ir pradėti taikyti palaikomąją priežiūrą, kol pranyks kraujas išmatose. Gydymą tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Hipoalbuminemija (albuminai)	
Albuminų kiekis mažesnis nei 1,5 g/dl	Gydymą būtina nutraukti, kol albuminų kiekis taps >1,5 g/dl ir klinikiniai požymiai taps normalūs, po to gydymą tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Neutropenija (neutrofilų skaičius)	
>1 000/μl	Išlaikyti numatytą vaisto dozę.
≤1 000/μl arba neutropeninis karščiavimas ar infekcija	Gydymą reikia nutraukti, kol neutrofilų kiekis taps >1 000/μl ir klinikiniai požymiai taps normalūs, vėliau tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Anemija (hematokritas)	
>26 %	Išlaikyti numatytą vaisto dozę.
≤26 %	Gydymą reikia nutraukti, kol hematokritas taps >26 %, vėliau tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Toksiškumas kepenims (ALT, AST)	
Nuo vieno iki trijų kartų viršija viršutinę normos ribą	Išlaikyti numatytą vaisto dozę; nebenaudoti hepatotoksinių vaistų, jei buvo naudoti
Daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą	Gydymą reikia nutraukti, kol rodikliai viršutinę normos ribą viršys ne daugiau kaip 3 kartus, nebenaudoti hepatotoksinių vaistų, jei buvo naudoti, vėliau gydymą tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Toksiškumas inkstams (kreatininas)	
Viršutinę normos ribą viršija mažiau nei 1,25 karto	Išlaikyti numatytą vaisto dozę.
Viršutinę normos ribą viršija 1,25 ir daugiau kartų	Gydymą reikia nutraukti, kol rodikliai viršutinę normos ribą viršys ne daugiau kaip 1,25 karto, vėliau tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.
Vienu metu pasireiškianti anemija, azotemija, hypoalbuminemija ir hiperfosfatemija	
Gydymą reikia nutraukti 1–2 sav., kol rodikliai atsistatys ir albuminų kiekis viršys 2,5 g/dl, vėliau tęsti, skiriant 0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę.	

*0,5 mg/kg mažesnę vaisto dozę reiškia vaisto dozės sumažinimą nuo 3,25 mg/kg iki 2,75 mg/kg arba nuo 2,75 mg/kg iki 2,25 mg/kg. Vaisto dozė negali būti mažesnė nei 2,2 mg/kg.