

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

## **2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS**

### **Vaikuttava aine:**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää toseranibifosfaattia vastaten 10 mg, 15 mg tai 50 mg toseranibia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Palladia 10 mg: pyöreä, sininen tabletti  
Palladia 15 mg: pyöreä, oranssi tabletti  
Palladia 50 mg: pyöreä, punainen tabletti

Jokaisen tabletin toisella puolella on merkintänä Pfizerin logo ja vastakkaisella puolella vahvuus (10, 15 tai 50).

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Kohde-eläinlaji(t)**

Koira

### **4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain**

Patnaik-luokan II (kohtalainen) tai III (vaikea) uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito koiralla, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Ei saa käyttää tiineille tai imettäville nartuille eikä siitokseen tarkoitetuille koirille.  
Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.  
Ei saa käyttää alle 2 vuoden ikäisten tai alle 3 kg painavien koirien hoitoon.  
Ei saa käyttää, jos koiralla on ruoansulatuselimistön verenvuotoa.

### **4.4 Erityisvaroitukset**

Jos syöttösolukasvain voidaan hoitaa leikkauksella, leikkauksen on oltava ensisijainen hoitomuoto.

### **4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet**

#### **Eläimiä koskevat erityiset varotoimet**

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten lievittämiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden

hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkärin asianmukaiseksi katsomien ajanjaksojen välein. Arviossa tulisi huomioida lemmikin omistajan ilmoittamat kliiniset oireet.

Jotta annosmuutostaulukkoa voidaan soveltaa asianmukaisesti, täydellinen verenkuva, seerumin kemiallinen kuva ja virtsanäyte kehoitetaan analysoimaan ennen hoidon aloittamista ja noin kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen sekä tämän jälkeen noin kuuden viikon välein tai eläinlääkärin harkinnan mukaan. Laboratoriokoetuloksia on seurattava säännöllisesti kliinisten oireiden ja eläimen tilan sekä aiempien laboratoriokoetulosten suhteen.

Palladian turvallisuutta on tutkittu koirilla, joilla oli syöttösolukasvain ja seuraavat arvot:

- absoluuttinen neutrofiilimäärä > 1500/mikrolitra
- hematokriitti > 25 %
- trombosyyttimäärä > 75 000/mikrolitra
- ALAT tai ASAT < 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- bilirubiini < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- kreatiniini < 2,5 mg/dl
- veren ureatyppi < 1,5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden

Palladia saattaa aiheuttaa verisuoniston toimintahäiriöitä, mistä voi aiheutua turvotusta ja tromboemboliaa mukaan lukien keuhkotromboemboliaa. Hoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset oireet ja kliiniset poikkeavuudet ovat normalisoituneet. Keskeytä hoito vähintään 3 vuorokauden ajaksi ennen leikkausta, jotta verisuonisto on varmasti saavuttanut homeostaasin.

Jos koiralla on systeeminen mastosytoosi, sille on annettava käyttöön vakiintunutta ennakoivaa hoitoa (esim. H1- ja H2-salpaajia) ennen Palladia-hoidon aloittamista, jotta kliinisesti merkitsevä syöttösolujen degranulaatio ja siitä mahdollisesti seuraavat vaikeat systeemiset haittavaikutukset voidaan minimoida.

Palladia-hoitoon on liittynyt ripulia tai maha-suolikanavan verenvuotoa, joka saattaa olla vaikeasteista ja vaatia nopeaa hoitoa. Hoidon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen kliinisten oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Palladia-hoitoa saaneilla koirilla on esiintynyt harvinaisina tapauksina vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita maha-suolikanavan komplikaatioita, kuten perforaatioita (ks. kohta 4.6). Jos epäillään maha-suolikanavan haavaumaa riippumatta siitä, liittykö se hoitoon tai syöttösolukasvaimen degranulaatioon, hoito on lopetettava ja haavauma hoidettava asianmukaisesti.

Toseranibi metaboloituu maksassa, ja koska valmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä, sitä on annettava varoen maksasairautta sairastaville koirille.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä huolimatta asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä seuraavan taulukon mukaisesti.

<b>Annoksen muuttaminen kliinisten oireiden / poikkeavuuksien perusteella</b>	
<b>Kliiniset oireet/poikkeavuus</b>	<b>Annosmuutos*</b>
<b>Ruokahaluttomuus</b>	
Ruoan kulutus vähentynyt alle puoleen vähintään 2 vuorokauden ajan	Keskeytä hoito ja muuta ruokavaliota ja/tai anna elintoimintoja tukevaa hoitoa, kunnes ruoan kulutus paranee, suurena sen jälkeen annosta 0,5 mg/kg
<b>Ripuli</b>	
< 4 vetistä ulostetta/vrk alle 2 vrk ajan tai ulosteet pehmeitä	Jatka samalla annoksella ja aloita elimistön toimintaa tukeva hoito.
> 4 vetistä ulostetta/vrk tai vähintään 2 vrk ajan	Keskeytä hoito, kunnes ulosteet kiinteytyvät ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg

<b>Ruoansulatuselimistön verenvuoto</b>	
Ulosteessa tuoretta verta tai ulosteet mustia ja tervamaisia yli 2 vrk ajan tai suoraa verenvuotoa tai ulosteissa verihiyytymiä	Keskeytä hoito ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, kunnes kaikki ulosteissa esiintyneeseen vereen liittyvät kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Hypoalbuminemia (albumiini)</b>	
Albumiini < 1,5 g/dl	Jatka hoitoa kunnes arvo > 1,5 g/dl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Neutropenia (neutrofiilimäärä)</b>	
> 1000/μl	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 1000/μl tai neutropeninen kuume tai infektio	Jatka hoitoa kunnes arvo > 1000/μl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Anemia (hematokriitti)</b>	
> 26 %	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 26 %	Keskeytä hoito, kunnes arvo on > 26 %, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Maksatoksisuus (ALAT, ASAT)</b>	
> 1-3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö
> 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on ≤ 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö, pienennä sitten annosta 0,5 mg/kg
<b>Munuaistoksisuus (kreatiniini)</b>	
< 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella
≥ 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Samanaikainen anemia, atsotemia, hypoalbuminemia ja hyperfosfatemia</b>	
Keskeytä hoito 1–2 viikoksi, kunnes veriarterit ovat parantuneet ja albumiini > 2,5 g/dl, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg	

\*Kun annosta pienennetään 0,5 mg/kg, annos 3,25 mg/kg pienennetään annokseen 2,75 mg/kg tai annos 2,75 mg/kg pienennetään annokseen 2,25 mg/kg. Annos ei saa olla pienempi kuin 2,2 mg/kg.

### **Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava**

Valmiste saattaa heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä sekä alkion ja sikiön kehitystä. Vältä ihokosketusta tabletteihin sekä hoitoa saaneen koiran ulosteisiin, virtsaan ja oksennukseen. Tabletit on annettava kokonaisina eikä niitä saa rikkoa tai jauhaa. Jos koira kieltäytyy nielemästä rikki puremaansa tablettia, tabletti on hävitettävä. Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla valmisteiden käsittelyn jälkeen sekä hoidettujen koirien oksennuksen, virtsan tai ulosteiden hävittämisen jälkeen.

Raskaana olevat naiset eivät saa antaa valmistetta rutiininomaisesti ja heidän on vältettävä kosketusta hoitoa saaneen koiran ulosteisiin, virtsaan ja oksennukseen sekä rikkoutuneisiin tai kostuneisiin tabletteihin.

Valmisteen nieleminen saattaa olla lapselle haitallista. Lapsia ei saa päästää kosketuksiin valmisteiden kanssa. Pidä lapset poissa hoitoa saaneen koiran ulosteista, virtsasta tai oksennuksesta.

Jos valmistetta niellään vahingossa, siitä saattaa aiheutua maha-suolikanavan vaivoja, kuten oksentelua tai ripulia. Otettaessa valmistetta vahingossa on käännyttävä välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä tälle pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

#### **4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)**

Tulokset kliinisestä kenttätutkimuksesta 151 hoitoa ja lumehoitoa saaneella koiralla osoittivat, että sairauden kliiniset löydökset (syöttösolukasvain) ja hoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat luonteeltaan hyvin samankaltaisia.

##### Hyvin yleiset (useammalla kuin 1 eläimellä 10:stä):

Lievät tai keskivaikeat:

- ripuli, neutropenia, painon lasku, veren esiintyminen ulosteissa / verinen ripuli / ruoansulatuselimistön verenvuoto, ruokahaluttomuus, letargia, oksentelu; ontuminen / tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt, nestehukka, ihotulehdus, kutina; lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti, trombosytopenia, pienentyneet albumiinipitoisuudet, pienentynyt hematokriitti.

##### Yleiset (1–10 eläimellä 100:sta)

Vaikea-asteiset:

- oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus, letargia, nestehukka, kuume, veren esiintyminen ulosteissa / verinen ripuli / ruoansulatuselimistön verenvuoto, pohjukaisuuhaava, pahoinvointi, septikemia, ihonekroosi, painon lasku; lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti, pienentynyt hematokriitti.

Lievät tai keskivaikeat:

- paikallinen tai yleistynyt kipu, pahoinvointi, tihtynyt hengitys, runsas juominen, ilmavaivat, kuume, kuonon depigmentaatio; turkin värimuutos, karvanlähtö, virtsatieinfektio; lisääntynyt bilirubiinipitoisuus, lisääntynyt kreatiinipitoisuus.

##### Melko harvinaiset (1–10 eläimellä 1 000:sta)

- Vaikea-asteinen ontuminen / tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt.
- Vakava verenkiertosokki.
- Hoitoon liittyi mahdollisesti kaksi kuolemantapausta. Toisella koiralla havaittiin patologisessa tutkimuksessa verisuoneen muodostuneen verihyytymän aiheuttama tukos ja siihen liittyvä DIC-oireyhtymä (yleistynyt suonensisäinen hyytyminen) ja haimatulehdus. Toinen koira kuoli ruoansulatuselimistön perforaation seurauksena.
- Tämän lisäksi oli kaksi muuta kuolemantapausta, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei kuitenkaan kyetty varmistamaan.
- Kahdelle koiralle ilmaantui nenäverenvuotoa, joka ei liittynyt trombosytopeniaan. Toiselle tuli samanaikaisesti nenäverenvuodon kanssa DIC-oireyhtymä.
- Kolmella koiralla esiintyi kouristustyyppisiä kohtauksia, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei voitu varmistaa.

#### **4.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana**

Ei saa käyttää nartuille tiineyden eikä laktaation aikana eikä siitokseen tarkoitetuille koirille (ks. kohta 4.3).

Muiden tähän antiangiogeenien lääkeryhmään kuuluvien antineoplastisten lääkeaineiden tiedetään lisäävän alkiokuolleisuutta ja sikiön epämuodostumia. Koska angiogeneesi on tärkeä vaihe alkion ja sikiön kehityksessä, valmisteen käytöstä aiheutuvan angiogeneesin estymisen voidaan olettaa johtavan nartun tiineyteen kohdistuviin haittavaikutuksiin.

#### **4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Toseranibilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Mahdollisesta ristiresistenssistä muille solunsalpaajavalmisteille ei ole tietoa.

Koska toseranibi todennäköisesti eliminoituu suuressa määrin maksametabolian kautta, maksaentsyymejä indusoivien tai estävien aineiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Ei tiedetä, missä määrin toseranibi voi vaikuttaa muiden aineiden eliminaatioon.

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen Palladia-hoidon yhteydessä, koska ne voivat suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien tai perforaation vaaraa.

#### 4.9 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan antaa ruokkimisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Suosittelut aloitusannos on 3,25 mg toseranibia painokiloa kohden (mg/kg) joka toinen vuorokausi (ks. tarkemmat tiedot annostustaulukosta).

Annostuksen on ensimmäisten 6 viikon ajan perustuttava eläinlääkärin viikoittain tekemään arvioon ja sen jälkeen 6 viikon välein tehtävään arvioon. Hoidon kesto riippuu hoitovasteesta. Hoitoa on jatkettava, jos tila pysyy vakaana tai hoitoon saadaan osittainen tai täydellinen vaste edellyttäen, että potilas sietää valmisteen riittävän hyvin. Jos kasvain suurenee, hoidosta ei todennäköisesti ole hyötyä ja se on arvioitava uudelleen.

#### ANNOSTUSTAULUKKO: PALLADIA-TABLETTIEN ANNOSTUS 3,25 MG PAINOKILOA KOHDEN (MG/KG)

Koiran paino (kg)	Tablettien lukumäärä			
	10 mg (sininen)		15 mg (oranssi)	50 mg (punainen)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	ja	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	ja	1	
11,6 – 13,0	1	ja	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	ja	3	
17,7 – 19,2	1			ja 1
19,3 – 20,7			1	ja 1
20,8 – 23,0	2			ja 1
23,1 – 26,9			2	ja 1
27,0 – 29,9			3	ja 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			ja 2
34,7 – 36,1			1	ja 2
36,2 – 38,4	2			ja 2
38,5 – 43,0			2	ja 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			ja 3
50,0 – 51,5			1	ja 3
51,6 – 53,8	2			ja 3
53,9 – 58,4			2	ja 3
58,5 – 63,0*				4

\* alle 5,0 kg tai yli 63 kg painavan koiran tarvitsema tablettimäärä on laskettava annoksen 3,25 mg/kg perusteella.

### **Annoksen muuttaminen tai pienentäminen:**

Annosta voidaan pienentää hättäväsikutusten hallintaan saamiseksi annokseen 2,75 mg/kg tai edelleen annokseen 2,25 mg/kg annettuna joka toinen vuorokausi tai hoito voidaan keskeyttää enintään kahdeksi viikoksi (ks. annosmuutostaulukko kohdassa 4.5).

#### **4.10 Yliannostus (oireet, hättötoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)**

Terveillä aikuisilla beagleillä tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin merkkejä yliannoksesta, kun koirat saivat toseranibia 2 mg/kg, 4 mg/kg tai 6 mg/kg joka toinen vuorokausi keskeytyksettä 13 peräkkäisen viikon ajan. Koirat sietivät toseranibin hyvin annoksella 2 mg/kg, mutta osalla koirista havaittiin hättäväsikutuksia annoksella 4 mg/kg, joten NOAEL-arvoa ei voitu osoittaa.

Annostus 6 mg/kg joka toinen vuorokausi aiheutti koirille eniten hättäväsikutuksia, joita olivat ruoan kulutuksen väheneminen ja painon lasku. Ajoittainen annosriippuvainen ontuminen, jäykkyys, heikkous ja raajakipu hävisivät ilman hoitoa. Anemia, neutropenia ja eosinopenia olivat annosriippuvaisia. Kaksi koiraa (6 mg/kg) lopetettiin noin 3 viikon hoidon jälkeen hoitoon liittyvän kliinisen toksisuuden vuoksi, mikä ilmaantui aluksi syömisän vähenemisenä ja mustina veriuulosteina ja paheni ruokahaluttomuudeksi, painon laskuksi ja ulosteen verisyydeksi.

Toksisuuden pääasiallisia kohde-elimiä ovat ruoansulatuskanava, luuydin, sukupuoliirauhaset sekä tuki- ja liikuntaelimestö.

Yliannostuksesta aiheutuvien hättäväsikutusten yhteydessä hoito on keskeytettävä, kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen hoitoa jatketaan suositeltuina hoitoannoksina. Ks. ohjeet annosmuutoksista kohdissa 4.4, 4.5 ja 4.9.

#### **4.11 Varoaika**

Ei oleellinen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

Farmakoterapeutinen ryhmä: Syöpälääkkeet - Proteiinikinaasin estäjät  
ATCvet-koodi: QL01XE91

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Toseranibi on pienimolekyylinen multikinaasi-inhibiittori, jolla on sekä suoraa antituumoriaktiivisuutta että antiangiogeenistä aktiivisuutta. Toseranibi estää selektiivisesti useiden jakautuneiden kinaasireseptoreiden tyrosiinikinaasiryhmän (RTK) jäsenten tyrosiinikinaasiaktiiviteettiä. Näistä osa on yhteydessä kasvaimen kasvuun, patologiseen angiogeneesiin ja syövän metastaattiseen leviämiseen. Toseranibi esti Flk-1/KDR-tyrosiinikinaasin (endoteelikasvutekijän VEGFR2), verihitulekasvutekijän (PDGFR) ja kantasolutekijäreseptorin (c-Kit) aktiivisuutta sekä biokemiallisissa että solumäärityksissä. Toseranibilla on antiproliferatiivinen vaikutus endoteelisoluihin *in vitro*. Toseranibi saa aikaan solukierron pysähtymisen ja sitä seuraavan apoptoosin kasvainsolulinjoissa, jotka aktivoivat RTK:n irroneen kinaasin, c-Kit-reseptorin, mutaatioita. c-Kit-reseptorin aktivoiva mutaatio edistää usein koiran syöttösolukasvainten kasvua.

Suun kautta otettävien Palladia-tablettien tehoa ja turvallisuutta syöttösolukasvainten hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskuskenttätutkimuksessa 151 koiralla, joilla oli Patniak-luokan II tai III uusiutuvia ihon syöttösolukasvaimia. Kasvaimet saattoivat olla levinneet paikallisiin imusolmukkeisiin. Kenttätutkimus koostui 6 viikon mittaisesta kaksoissokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta vaiheesta, jota seurasi sokkouttamaton vaihe, jolloin kaikki koirat saivat valmistetta keskimäärin 144 vuorokauden ajan.

Objektiivinen vaste ilmaantui merkitsevästi useammin valmistetta saaneille koirille (37,2 %) verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin koiriin (7,9 %). Kuuden viikon hoidon jälkeen täydellinen vaste havaittiin 8,1 %:lla ja osittainen vaste 29,1 %:lla valmistetta saaneista koirista. Hoidosta saatiin myös merkittävä etu lumehoitoon nähden toissijaisen päätetapahtuman, kasvaimen etenemisen viiveen, suhteen. Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen oli Palladia-hoitoa saaneilla koirilla 9–10 viikkoa ja lumelääkettä saaneilla koirilla 3 viikkoa.

Sekä koirat, joilla oli villin tyypin c-kit-reseptori, että koirat, joilla oli c-kit-reseptorin mutaatio, saivat merkittävästi paremman vasteen hoidosta kuin lumelääkkeestä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kun toseranibia annettiin 3,25 mg/kg suun kautta tablettina joka toinen päivä 2 viikon ajan (seitsemän annosta), plasman toseranibipitoisuuksien farmakokineettiset ominaisuudet olivat terveillä beagleillä: eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ )  $17,2 \pm 3,9$  tuntia, aika plasman huippupitoisuuteen ( $T_{max}$ ) noin  $6,2 \pm 2,6$  tuntia, plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) noin  $108 \pm 41$  ng/ml, plasman pienin pitoisuus ( $C_{min}$ )  $18,7 \pm 8,3$  ng/ml ja aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä alue ( $AUC_{0-48}$ )  $2640 \pm 940$  ng·h/ml. Toseranibi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (sitoutumisprosentti 91–93 %). Toseranibin absoluuttiseksi hyötyosuudeksi annoksella 3,25 mg/kg suun kautta määritettiin 86 %.

Farmakokinetiikan havaittiin olevan lineaarinen annoksilla 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa antoreitistä riippumatta. *In vitro* -tutkimuksessa toseranibi metaboloitui koirilla ja kissoilla pääasiassa N-oksidi johdokseksi. Koirien maksametaboliasta ei ole tietoja *in vivo*. Farmakokinetiikassa ei havaittu *in vivo* sukupuoleen liittyviä eroja. Kun toseranibifosfaattia annettiin suun kautta, noin 92 % annetusta lääkeaineesta erittyi ulosteisiin, ja 7 % erittyi virtsan kautta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### **Tabletin ydin:**

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Magnesiumstearaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Krospovidoni

#### **Tabletin päällyste:**

Palladia 10 mg tabletit:

makrogoli, titaanidioksidi (E 171), laktoosimonohydraatti, triasetiini, hypromelloosi, indigokarmiinilakka (E 132)

Palladia 15 mg tabletit:

makrogoli, titaanidioksidi (E 171), laktoosimonohydraatti, triasetiini, hypromelloosi, paraoranssi (E 110), punainen rautaoksidi (E 172)

Palladia 50 mg tabletit:

makrogoli, titaanidioksidi (E 171), laktoosimonohydraatti, triasetiini, hypromelloosi, talkki, punainen rautaoksidi (E 172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.



### **6.3 Kestoaika**

Avaamattoman pakkauksen kestoaika: 2 vuotta.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

Kartonkinen ulkopakkaus, jossa neljä lapsiturvallista alumiini-PVC-läpipainopakkausta, joissa kummassakin 5 kalvopäällysteistä tablettia.

Palladia kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana vahvuuksina 10 mg, 15 mg ja 50 mg.

### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Ltd.  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Yhdistynyt Kuningaskunta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/2/09/100/001 (10 mg tabletit)

EU/2/09/100/002 (15 mg tabletit)

EU/2/09/100/003 (50 mg tabletit)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23/09/2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>

## **MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO**

Ei oleellinen.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT MYYNTILUVAN EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT MYYNTILUVAN EHDOT JA RAJOITUKSET**
- D. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

**B. TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT MYYNTILUVAN EHDOT JA RAJOITUKSET**

Eläinlääkemääräys.

**C. TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT MYYNTILUVAN EHDOT JA RAJOITUKSET**

Ei oleellinen.

**D. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

Ei oleellinen.

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**

**Kartonkinen kotelo/tabletit**

**1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
toseranibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).

**3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

**4. PAKKAUSKOKO**

20 tablettia

**5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Koira

**6. KÄYTTÖAIHEET**

Patnaik-luokan II tai III uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito koiralla, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.

**7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**9. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**10. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei oleellinen.

**11. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

**12. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen**

Eläimille – vain eläinlääkärin määräyksestä.

**13. MERKINTÄ ”EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE”**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**14. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Ltd.  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Yhdistynyt Kuningaskunta

**15. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

EU/2/09/100/001

**16. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**

{Alu-PVC/läpipainopakkaukset}

**1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit, koiralle  
toseranibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer (ja logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”**

Eläimille.



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**

**Kartonkinen kotelo/tabletit**

**1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit, koiralle  
toseranibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).

**3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

**4. PAKKAUSKOKO**

20 tablettia

**5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Koira

**6. KÄYTTÖAIHEET**

Patnaik-luokan II tai III uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito koiralla, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.

**7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**9. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**10. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei oleellinen.

**11. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

**12. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen**

Eläimille – vain eläinlääkärin määräyksestä.

**13. MERKINTÄ ”EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE”**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**14. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Ltd.  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Yhdistynyt Kuningaskunta

**15. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

EU/2/09/100/002

**16. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**

{Alu-PVC/läpipainopakkaukset}

**1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
toseranibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer (ja logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”**

Eläimille.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**

**Kartonkinen kotelo/tabletit**

**1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit, koiralle  
toseranibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).

**3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

**4. PAKKAUSKOKO**

20 tablettia

**5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Koira

**6. KÄYTTÖAIHEET**

Patnaik-luokan II tai III uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito koiralla, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.

**7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**9. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**10. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei oleellinen.

**11. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

**12. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen**

Eläimille – vain eläinlääkärin määräyksestä.

**13. MERKINTÄ ”EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE”**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**14. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Ltd.  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Yhdistynyt Kuningaskunta

**15. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

EU/2/09/100/003

**16. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**

{Alu-PVC/läpipainopakkaukset}

**1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
toseranibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer (ja logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”**

Eläimille.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

### 1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

Pfizer Ltd  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Yhdistynyt Kuningaskunta

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

### 2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Toseranibi

### 3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää toseranibifosfaattia vastaten 10 mg, 15 mg tai 50 mg toseranibia vaikuttavana aineena.

Tabletit sisältävät myös laktoosimonohydraattia, mikrokiteistä selluloosaa, magnesiumstearaattia, kolloidista vedetöntä piidioksidia ja krospovidonia.

Palladia-tabletit ovat pyöreitä ja ne on päällystetty värillisellä kalvopäällysteellä altistusriskin minimoimiseksi ja oikean tablettivahvuuden tunnistamisen helpottamiseksi:

Palladia 10 mg: sininen  
Palladia 15 mg: oranssi  
Palladia 50 mg: punainen

### 4. KÄYTTÖAIHEET

Patnaik-luokan II (kohtalainen) tai III (vaikea) uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.



## 5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tiineille tai imettäville nartuille eikä siitokseen tarkoitetuille koirille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai Palladia-tablettien apuaineille.

Ei saa käyttää alle 2 vuoden ikäisten tai alle 3 kg painavien koirien hoitoon.

Ei saa käyttää, jos koiralla on mahan verenvuotoa. Jos jokin näistä koskee koiraasi, käänny eläinlääkärin puoleen.

## 6. HAITTAVAIKUTUKSET

Tulokset kliinisestä kenttätutkimuksesta 151 hoitoa ja lumelääkehoitoa saaneella koiralla osoittivat, että sairauden kliiniset löydökset (syöttösolukasvain) ja hoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat luonteeltaan hyvin samankaltaisia.

Osa hyvin yleisistä Palladia-tabletteihin liittyvistä haittavaikutuksista (joita esiintyy yli 10 %:lla koirista) ovat painon lasku, ripuli, neutropenia (veren valkosolujen määrän vähäisyys), veren esiintyminen ulosteissa/verinen ripuli/ruoansulatuselimistön verenvuoto, ruokahaluttomuus, väsymys, oksentelu, ontuminen / tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt, nestehukka, ihotulehdus, kutina (ihoärsytys/raapiminen); lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti, verihiutaleniukkuus, pienentynyt albumiinipitoisuus, pienentynyt hematokriitti.

Muita yleisiä (eli 1–10 %:lla koirista) ja vaikeita haittavaikutuksia olivat oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus, väsymys, nestehukka, ihon kuolioituminen, kuume, veren esiintyminen ulosteissa/verinen ripuli/ruoansulatuselimistön verenvuoto ja haavaumat, pahoinvointi, verenmyrkytys, painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti ja pienentynyt hematokriitti.

Myös seuraavat lievemmat vaikutukset ovat yleisiä: paikallinen tai yleistynyt kipu, pahoinvointi, ilmavaivat, tihentynyt hengitys, runsas juominen, kuume, virtsatieinfektiot, kohonneet bilirubiiniarvot, lisääntynyt kreatiniinipitoisuus. Osalla koirista saattaa esiintyä myös värin häviämistä kuonon seudulta, osalla koirista turkin väri muuttui useimmiten vaaleammaksi ja osalla koirista esiintyi myös karvanlähtöä.

Seuraavat haittavaikutukset olivat melko harvinaisia (esiintyi 0,1–1 %:lla koirista):

- Vaikea-asteinen ontuminen/tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt.
- Vaikea verenkiertosokki.
- Hoitoon liittyi mahdollisesti kaksi kuolemantapausta. Toisella koiralla havaittiin patologisessa tutkimuksessa verisuoneen muodostuneen verihyytymän aiheuttama tukos ja siihen liittyvä DIC-oireyhtymä (yleistynyt suonensisäinen hyytyminen) ja haimatulehdus. Toinen koira kuoli maha-suolikanavan puhkeamisen seurauksena.
- Tämän lisäksi oli kaksi muuta kuolemantapausta, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei kuitenkaan kyetty varmistamaan.
- Kahdelle koiralle ilmaantui nenäverenvuotoa, joka ei liittynyt trombosytopeniaan. Toiselle tuli samanaikaisesti nenäverenvuodon kanssa DIC-oireyhtymä.
- Kolmella koiralla esiintyi kouristustyyppisiä kohtauksia, mutta niiden syy-yhteyttä hoitoon ei voitu varmistaa.

Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai joitakin muita sellaisia vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

## 7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koira

## 8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Suun kautta.

Suosittelun aloitusannos on noin 3,25 mg toseranibia painokiloa kohden (mg/kg) joka toinen päivä (ks. tarkemmat tiedot annostustaulukosta).

Eläinlääkäri saattaa muuttaa koiralle annettavien tablettien määrää haittavaikutusten hoitamiseksi. Koiralle annetaan siksi eläinlääkärin määrämä annos, vaikka se poikkeaisi annostustaulukosta.

Annostuksen on perustuttava eläinlääkärin viikoittain tekemään arvioon ensimmäisten kuuden viikon ajan ja sen jälkeen kuuden viikon välein tehtävään arvioon.

Hoidon kesto riippuu hoitovasteesta. Hoitoa on jatkettava, jos tila pysyy vakaana tai hoitoon saadaan osittainen tai täydellinen vaste edellyttäen, että koira sietää valmisteen riittävän hyvin. Jos kasvain suurenee, hoidosta ei todennäköisesti ole hyötyä ja se on arvioitava uudelleen.

### ANNOSTUSTAULUKKO: PALLADIA-TABLETTIEN ANNOSTUS 3,25 mg PAINOKILOA KOHDEN (MG/KG)

Koiran paino (kg)	Tablettien lukumäärä			
	10 mg (sininen)		15 mg (oranssi)	50 mg (punainen)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	ja	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	ja	1	
11,6 – 13,0	1	ja	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	ja	3	
17,7 – 19,2	1			ja 1
19,3 – 20,7			1	ja 1
20,8 – 23,0	2			ja 1
23,1 – 26,9			2	ja 1
27,0 – 29,9			3	ja 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			ja 2
34,7 – 36,1			1	ja 2
36,2 – 38,4	2			ja 2
38,5 – 43,0			2	ja 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			ja 3
50,0 – 51,5			1	ja 3
51,6 – 53,8	2			ja 3
53,9 – 58,4			2	ja 3
58,5 – 63,0*				4

\* alle 5,0 kg tai yli 63 kg painavan koiran tarvitsema tablettimäärä on laskettava annostuksen 3,25 mg/kg perusteella.

## 9. ANNOSTUSOHJEET

Tabletit voidaan antaa ruokkimisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Tabletit on annettava kokonaisina eikä niitä saa jakaa, rikkoa tai jauhaa. Jos koira kieltäytyy nielemästä rikki puremaansa tablettia, tabletti on hävitettävä. Eri tablettivahvuuksien (eriväristen tablettien) yhdistäminen voi olla tarpeen oikean annostuksen toteuttamiseksi edellä esitetyn taulukon mukaisesti.

Jos annos jää ottamatta, seuraava annos annetaan määrätyn hoito-ohjelman mukaisesti. Älä suurena äläkä kaksinkertaista annosta. Jos tabletteja on annettu enemmän kuin eläinlääkäri on määrännyt, ota yhteyttä eläinlääkäriin.

Koira on seurattava tarkoin lääkkeen antamisen jälkeen, jotta voidaan varmistaa sen nielleen kaikki tabletit.

Koiralle ei saa antaa tämän hoidon aikana tiettyjä lääkkeitä, koska ne saattavat samanaikaisesti käytettynä aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro eläinlääkärille kaikista lääkkeistä, myös ilman reseptiä saatavista lääkkeistä, joita aiot antaa koiralle.

Mahdollisesta ristiresistenssistä muille solunsalpaajavalmisteille ei ole tietoa.

## 10. VAROAIKA

Ei oleellinen.

## 11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ei saa käyttää ulkopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Tämä eläinlääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

## 12. ERITYISVAROITUKSET

### **Koira koskevat erityiset varotoimet**

Jos syöttösolukasvain voidaan hoitaa leikkauksella, leikkauksen on oltava ensisijainen hoitomuoto.

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten hoitamiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkärin asianmukaiseksi katsomien ajanjaksojen välein. Eläinlääkäri saattaa katsoa veri- ja virtsanäytteiden ottamisen koiralta tämän hoidon seurannan kannalta tarpeelliseksi.

- Lopeta Palladia-hoito heti ja ota yhteyttä eläinlääkäriin, jos havaitset koiralla jotakin seuraavista:
  - ✓ koira kieltäytyy syömästä
  - ✓ oksentelua tai vetisiä ulosteita (ripulia) etenkin, jos tällaista esiintyy useammin kuin kaksi kertaa vuorokaudessa (24 tunnissa)
  - ✓ mustia, tervamaisia ulosteita
  - ✓ kirkasta, punaista verta oksennuksessa tai ulosteissa
  - ✓ selittämättömiä mustelmia tai verenvuotoa
  - ✓ tai jos koiralla esiintyy muita muutoksia, joista olet huolestunut.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä huolimatta.

### **Ihmisiä koskevat erityiset varotoimet**

- Lapsia ei saa päästää kosketuksiin valmisteen kanssa. Pidä lapset poissa hoitoa saaneen koiran ulosteista, virtsasta tai oksennuksesta.
- Jos olet raskaana, et saa antaa Palladia-tabletteja rutiiniluonteisesti. Jos sinun on kuitenkin annettava näitä tabletteja koiralle, sinun on oltava erityisen varovainen ja noudatettava seuraavassa kuvattuja käsittelytoimenpiteitä.
- Jos sinä nielet tai joku perheenjäsen nielee vahingossa valmistetta, hakeutukaa heti lääkärinhoitoon. On tärkeää näyttää lääkärille tätä pakkausselostetta. Jos valmistetta niellään vahingossa, siitä saattaa aiheutua mahavaivoja, kuten oksentelua tai ripulia.

Seuraavat käsittelyohjeet auttavat sinua ja perheenjäseniäsi minimoimaan altistuksen valmisteen vaikuttavalle aineelle:

- Kaikkien, jotka antavat tabletteja koiralle, on aina pestävä kädet tablettien käsittelyn jälkeen.
- Kun käsittelet tabletteja:
  - ✓ Älä riko äläkä jauha tabletteja.
  - ✓ Palladia-tabletit on annettava koiralle heti sen jälkeen, kun ne on otettu läpipainopakkauksesta eikä niitä saa jättää paikkaan, josta lapset voivat saada ne käsiinsä tai niellä ne.
  - ✓ Läpipainopakkaus on laitettava aina takaisin kartonkiseen ulkopakkaukseen, kun tabletti tai tabletit on otettu.
  - ✓ Jos tabletti piilotetaan ruokaan, varmista, että koira syö kaiken ruoan. Tämä vähentää vaaraa, että lapset ja muut perheenjäsenet joutuvat vahingossa kosketuksiin tablettien kanssa.

### **13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

### **14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY**

Tätä valmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EME) verkkosivuilla osoitteessa: <http://www.ema.europa.eu/>.

### **15. MUUT TIEDOT**

Kartonkinen ulkopakkaus, jossa neljälapsiturvallista alumiini-PCV-läpipainopakkausta. Yksi läpipainoliuskka sisältää 5 tablettia.

Tabletteja on saatavana kolmea eri vahvuutta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer Animal Health s.a.,  
Tél.: +32 (0)2 554 62 11

**Република България**

Pfizer Luxembourg SARL  
Tel: + 359 2 970 43 21

**Česká republika**

Pfizer Animal Health  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Orion Pharma Animal Health  
Tlf: +45 49 12 67 65

**Deutschland**

Pfizer GmbH  
Tel: +49 30-5500 5501

**Eesti**

Pfizer Animal Health  
Tel: +370 5 269 17 96

**Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 4909900

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 46 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland, trading as:  
Pfizer Animal Health  
Tel: +353 (0) 1 467 6500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tlf: +354 540 80 00

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.,  
Tel: +39 06 3318 2933

**Κύπρος**

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**Luxembourg**

Pfizer Animal Health s.a.,  
Tél.: + 32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +361 488 3695

**Malta**

Agrimed Limited  
Tel: +356 21 465 797

**Nederland**

Pfizer Animal Health B.V.,  
Tel: +31 (0)10 4064 600

**Norge**

Orion Pharma Animal Health  
Tlf: +47 40 00 41 90

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 52 11 57 20

**Polska**

Pfizer Trading Polska Sp. z.o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**Romania**

Pfizer Romania SRL  
Tel: + 0040 21 207 28 93

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Tel: +386 (0) 1 52 11 670

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL o.z.  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy Animal Health,  
Puh/Tel: +358 (0)9 4300 40

**Sverige**

Orion Pharma Animal Health  
Tlf: +46 (0)8 623 64 40

**Latvija**

Pfizer Animal Health  
Tel: +370 5 269 17 96

**Lietuva**

Pfizer Animal Health  
Tel.: +370 5 269 17 96

**United Kingdom**

Pfizer Ltd  
Tel: +44 (0) 1304 616161

## Erityistä tietoa eläinlääkärille

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten hoitamiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkärin asianmukaiseksi katsomien ajanjaksojen välein. Arviossa tulisi huomioida lemmikin omistajan ilmoittamat kliiniset oireet.

Jotta annosmuutostaulukkoa voidaan soveltaa asianmukaisesti, täydellinen verenkuva, seerumin kemiallinen kuva ja virtsanäyte kehoitetaan analysoimaan ennen hoidon aloittamista ja noin kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen sekä tämän jälkeen noin kuuden viikon välein tai eläinlääkärin harkinnan mukaan. Laboratoriokoetuloksia on seurattava säännöllisesti kliinisten oireiden ja eläimen tilan sekä aiempien laboratoriokoetulosten suhteen.

Palladian turvallisuutta on tutkittu koirilla, joilla oli syöttösolukasvain ja seuraavat veriarvot:

- absoluuttinen neutrofiilimäärä > 1500/mikrolitra
- hematokriitti > 25 %
- trombosyyttimäärä > 75 000/mikrolitra
- ALAT tai ASAT < 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- bilirubiini < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- kreatiniini < 2,5 mg/dl
- veren ureatyppi < 1,5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden

Valmiste saattaa aiheuttaa verisuoniston toimintahäiriöitä, mistä voi aiheutua turvotusta ja tromboemboliaa mukaan lukien keuhkotromboemboliaa. Hoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset oireet ja kliiniset poikkeavuudet ovat normalisoituneet. Keskeytä hoito vähintään 3 vuorokauden ajaksi ennen leikkausta, jotta verisuonisto on varmasti saavuttanut homeostaasin.

Jos koiralla on systeeminen mastosytoosi, sille on annettava käyttöön vakiintunutta ennakoivaa hoitoa (esim. H1- ja H2-salpaajia) ennen Palladia-hoidon aloittamista, jotta kliinisesti merkitsevä syöttösolujen degranulaatio ja siitä mahdollisesti seuraavat vaikeat systeemiset haittavaikutukset voidaan minimoida.

Hoitoon on liittynyt ripulia tai maha-suolikanavan verenvuotoa, joka saattaa olla vaikea-asteista ja vaatia nopeaa hoitoa. Hoidon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen kliinisten oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Hoitoa saaneilla koirilla on esiintynyt harvinaisina tapauksina vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita maha-suolikanavan komplikaatioita, kuten perforaatioita. Jos epäillään maha-suoli haavaumaa riippumatta siitä, liittykö se hoitoon tai syöttösolukasvaimen degranulaatioon, hoito on lopetettava ja haavauma on hoidettava asianmukaisesti.

Toseranibi metaboloituu maksassa, ja koska valmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä, sitä on annettava varoen maksasairautta sairastaville koirille.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä huolimatta asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä seuraavan taulukon mukaisesti.

<b>Annoksen muuttaminen kliinisten oireiden / poikkeavuuksien perusteella</b>	
<b>Kliiniset oireet/poikkeavuudet</b>	<b>Annosmuutos*</b>
<b>Ruokahaluttomuus</b>	
Ruoan kulutus vähentynyt alle puoleen vähintään 2 vuorokauden ajan	Keskeytä hoito ja muuta ruokavaliota ja/tai anna elintoimintoja tukevaa hoitoa, kunnes ruoan kulutus paranee, suurena sen jälkeen annosta 0,5 mg/kg
<b>Ripuli</b>	
< 4 vetistä ulostetta/vrk alle 2 vrk ajan tai ulosteet pehmeitä	Jatka samalla annoksella ja aloita elimistön toimintaa tukeva hoito.
> 4 vetistä ulostetta/vrk tai vähintään 2 vrk ajan	Keskeytä hoito, kunnes ulosteet kiinteytyvät ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Mahasuolikanavan verenvuoto</b>	
Ulosteessa tuoretta verta tai ulosteet mustia ja tervamaisia yli 2 vrk ajan tai suoraa verenvuotoa tai ulosteissa verihyytymiä	Keskeytä hoito ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, kunnes kaikki ulosteissa esiintyneeseen vereen liittyvät kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Hypoalbuminemia (albumiini)</b>	
Albumiini < 1,5 g/dl	Jatka hoitoa kunnes arvo > 1,5 g/dl ja kliiniset oireet häviävät, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Neutropenia (neutrofilimäärä)</b>	
> 1000/μl	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 1000/μl tai neutropeninen kuume tai infektio	Jatka hoitoa kunnes arvo > 1000/μl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Anemia (hematokriitti)</b>	
> 26 %	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 26 %	Keskeytä hoito, kunnes arvo on > 26 %, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Maksatoksisuus (ALAT, ASAT)</b>	
> 1-3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö
> 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on ≤ 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö, pienennä sitten annosta 0,5 mg/kg
<b>Munuaistoksisuus (kreatiniini)</b>	
< 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella
≥ 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
<b>Samanaikainen anemia, atsotemia, hypoalbuminemia ja hyperfosfatemia</b>	
Keskeytä hoito 1–2 viikoksi, kunnes veriarterit ovat parantuneet ja albumiini > 2,5 g/dl, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg	

\*Kun annosta pienennetään 0,5 mg/kg, annos 3,25 mg/kg pienennetään annokseen 2,75 mg/kg tai annos 2,75 mg/kg pienennetään annokseen 2,25 mg/kg. Annos ei saa olla pienempi kuin 2,2 mg/kg.