

1.sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Palladia 10 mg filmtabletta kutyának
Palladia 15 mg filmtabletta kutyának
Palladia 50 mg filmtabletta kutyának

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Hatóanyag:

Az egyes filmtabletták 10 mg, 15 mg vagy 50 mg toceranibnak megfelelő mennyiségű toceranibfoszfátot tartalmaznak.

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Palladia 10 mg: Kerek, kék színű tablettá
Palladia 15 mg: Kerek, narancs színű tablettá
Palladia 50 mg: Kerek, piros színű tablettá

A tabletták egyik oldalukon a hatóanyag tartalommal (10, 15 vagy 50) jelzettek, másik oldaluk üres.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat faj(ok)

Kutya

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Nem műthető, Patnaik grade II. (közepes fokú) vagy III. (súlyos fokú) kiújuló hízósejtes daganat kezelésére kutyán.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható vemhes, szoptató vagy tenyésztésre szánt kutyán.

Nem alkalmazható a hatóanyagokkal, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

Nem alkalmazható 2 évnél fiatalabb vagy 3 kg-nál kisebb testtömegű kutyán.

Nem alkalmazható olyan kutyáknál, melyeknél emésztőrendszeri vérzés jelentkezik.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Műthető hízósejtes daganatok esetében a műtétnek kell az első választásnak lennie.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A kutyákat gondosan figyelemmel kell kísérni. A mellékhatások kezelésére az adag csökkentése és/vagy a kezelés megszakítása válhat szükségessé. A kezelést az első hat hétben hetente, majd

hathetente vagy az állatorvos által meghatározott időközönként felül kell vizsgálni. Az értékelésnek a tulajdonos által jelentett klinikai tünetek elemzését is magába kell foglalnia.

Az adagolási táblázat megfelelő alkalmazásához ajánlott a teljes vérszám, szérumkémiai és vizeletvizsgálat végzése a kezelés megkezdése előtt majd utána közelítőleg egy hónappal majd hathetente vagy az állatorvos által meghatározott időközönként. A laboratóriumi adatok időszakos vizsgálatát a klinikai tünetek, az állat állapota és a megelőző vizsgálati eredmények alapján kell végezni.

Hízósejtes daganattól szenvedő kutyákban a Palladia ártalmatlanságát az alábbiak szerint értékelték:

- Abszolút neutrofil szám >1500/mikroliter
- Hematokrit >25%
- Vérlemezszám >75000/mikroliter
- ALT vagy AST <3 X a normál érték felső határának
- Bilirubin <1,25 X a normál érték felső határának
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Vér karbamid nitrogén < 1,5x a normál érték felső határának

A Palladia érrendszeri zavarokat okozhat, amely az ödémától a thrombo-embóliáig terjedhet, beleértve a tüdőembóliát is. A kezelést, a klinikai tünetek és kóros elváltozások megszűnéséig fel kell függeszteni. Sebészeti beavatkozás előtt, az érrendszer homeosztázisának biztosítása érdekében, a kezelést legalább 3 napra fel kell függeszteni.

Szisztémás hízósejtes megbetegedés esetén, a Palladia adagolás előtt standard megelőző kezelést kell alkalmazni (pl. H-1 és H-2 blokkolókat), hogy elkerüljük, vagy minimálisra csökkentjük a klinikailag jelentős hízósejt degranulációt és az ennek következtében fellépő, potenciálisan súlyos szisztémás mellékhatásokat.

A Palladia kezelés során akár súlyos hasmenés vagy gasztrointesztinális vérzés is felléphet, amelyet azonnal kezelni kell. A klinikai tünetek súlyosságától függően vagy fel kell függeszteni a kezelést, vagy az adagokat kell csökkenteni.

Palladiával kezelt kutyák között (ld. a 4.6 szakaszt) ritkán súlyos, néha végzetes gyomor-bélrendszeri komplikáció, akár perforáció is előfordulhat. Amennyiben gyomor-bél fekély gyanúja merül fel, függetlenül attól, hogy az a Palladiának, vagy a hízósejtes daganat degranulációjának a következménye-e vagy sem, a Palladia kezelést fel kell függeszteni és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A toceranib a májban bomlik le, és vese- vagy májfunkciós zavarokban szenvedő kutyákon végzett vizsgálatok hiányában, a májbetegségben szenvedő kutyákon csak körültekintéssel alkalmazható.

A kezelést tartósan fel kell függeszteni, vagy az adagot a következő táblázatban leírtak szerint kell beállítani, ha a súlyos mellékhatás visszatér vagy a megfelelő támogató kezelés ellenére továbbra is fennáll.

Adag beállítás a klinikai/kórtani tünetek alapján	
Klinikai tünetek/Kórtan	Adag beállítás *
Étvágytalanság	
<50% takarmányfelvétel legalább 2 napig	A kezelés felfüggesztése az étrend módosításával, támogató kezelés a takarmányfelvétel növekedéséig, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Hasmenés	
<4 vízszerű bélsár/nap vagy lágy bélsár kevesebb mint 2 napig	Támogató kezelés alkalmazása az adag fenntartása mellett.
>4 vízszerű bélsár/nap vagy legalább 2 napig	A kezelés felfüggesztése formált bélsár ürítésének visszatéréséig, támogató kezelés, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Gyomor-bél vérzés	
Friss vér a bélsárban vagy fekete bélsár vagy nyilvánvaló vérzés vagy vércafatok a bélsárban 2-nél több napig.	A kezelés felfüggesztése támogató kezelés mellett, amíg a bélsárban a vérre utaló valamennyi klinikai tünet meg nem szűnik, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Alacsony albuminszint (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték 1,5 g/dl fölé kerül és a klinikai tünetek normalizálódnak, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Neutropénia (neutrofil szám)	
>1000/μl	Fenntartani az adagot
≤1000/ μl vagy neutropéniás láz vagy fertőzés	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték 1000/ μl fölé kerül és a klinikai tünetek normalizálódnak, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Anémia (haematokrit)	
>26%	Fenntartani az adagot
≤26%	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték 26% fölé kerül, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Májtoxicitás (ALT, AST)	
>1X – 3X a normál érték felső határának	Az adag fenntartása mellett; felfüggeszteni a hepatotoxikus szer adását, ha volt ilyen
>3X a normál érték felső határának	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték a normál érték felső határának 3X-ára vagy az alá süllyed, felfüggeszteni a hepatotoxikus szer adását, ha volt ilyen, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Vesetoxicitás (kreatinin)	
<1,25 X a normál érték felső határának	Fenntartani az adagot
≥1,25 X a normál érték felső határának	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték a normál érték felső határának 1,25X-a alá süllyed, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Együttes anémia, azotémia, alacsony albuminszint és magas foszfátszint a vérben	
A kezelés felfüggesztése 1-2 hétig, míg az értékek javulnak, és az albumin 2,5 g/dl fölé kerül, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.	

*A 0,5 mg/kg-os csökkentés 3,25 mg/kg-ról 2,75 mg/kg-ra vagy 2,75 mg/kg-ról 2,25 mg/kg-ra csökkenti az adagot. Az adag nem lehet kevesebb, mint 2,2 mg/kg.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Palladia károsíthatja a férfiak és nők fertilitását valamint az embrio/fetus fejlődését. Kerüljük a tablettának, a kezelt kutyák bélsarának, vizeletének és hányadékának bőrrel való érintkezését. A tablettákat egészben kell alkalmazni, nem szabad törni vagy porítani. Ha a kutya megrágás után törött tablettát köp ki, azt azonnal ki kell dobni. A készítmény használata után szappannal alaposan mosson kezet, a kezelt kutyák hányadékát, bélsarát vagy vizeletét ki kell dobni.

Várandós nők ne alkalmazzák rutinszerűen a Palladia-t, kerüljék a kezelt kutyák bélsarának, vizeletének és hányadékának, valamint a törött vagy nedves Palladia tablettával való érintkezését.

A Palladia lenyelése veszélyes lehet a gyermekekre. Gyerekeknek tilos a készítménnyel érintkezni. Tartsuk távol a gyerekeket a kezelt kutyák bélsarától, vizeletétől vagy hányadékától.

A készítmény véletlen lenyelését követően gyomor-bél panaszok, mint pl. hányás, hasmenés, előfordulhatnak. Véletlen lenyelés esetén, azonnal orvosi vizsgálatot kell kérni és a használati utasítást vagy címkét be kell mutatni az orvosnak.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

A 151 kezelt és placebót kapó kontroll kutyán végzett klinikai kipróbálás eredményei azt mutatják, hogy betegség (hízósejtes daganat) klinikai tünetei és a kezelés következtében kialakuló mellékhatások nagyon hasonló jellegűek.

Nagyon gyakori (10 kezelt állatból egynél többel jelentkező mellékhatás(ok))

Enyhe – közepes:

- Hasmenés, neutropénia, testtömeg-csökkenés, vér a bélsárban/véres hasmenés/ vérzés a gyomor-bélcsatornában, étvágytalanság, bágyadtság, hányás, sántaság/mozgásszervi problémák, kiszáradás, bőrgyulladás, viszketés, emelkedett alanin-aminotranszferáz, alacsony trombocitaszám, csökkent albumin, csökkent hematokrit.

Gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)

Súlyos:

- Hányás, hasmenés, étvágytalanság, bágyadtság, kiszáradás, láz, vér a bélsárban/véres hasmenés/vérzés a gyomor-bélcsatornában, nyombélfekély, hányinger, szeptikémia, bőrelhalás, testtömeg-csökkenés, emelkedett alanin-aminotranszferáz, csökkent hematokrit.

Enyhe - közepes:

- Helyi vagy általános fájdalom, hányinger, szapora légzés, sok vízivás, flatulencia, láz, az orr pigmentációjának csökkenése, a szőrzet színének változása, szőrhiány, húgyúti problémák, emelkedett bilirubin, emelkedett kreatinin.

Nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)

- Súlyos sántaság/mozgásszervi problémák.
- Súlyos keringési sokk
- Két elhullás lehet összefüggésben a kezeléssel. Az egyik kutyában a kórbonctani vizsgálat érrendszeri trombózist és disszeminált intravaszkuláris koagulopátiát (DIC) valamint hasnyálmirigy-gyulladást állapított meg. A másik kutya elhullását a gyomor perforációja okozta.
- Két másik elhullás is volt, de ezeknél a kezeléssel való összefüggést nem lehetett megállapítani.

- Két kutyánál orrvérzés alakult ki, de nem járt alacsony trombocitaszámmal. Egy másik kutyánál az orrvérzés disszeminált intravaszkuláris koagulopátiával egyidejűleg alakult ki.
- Három kutyának rohamszerű tünetei voltak, de a kezeléssel való összefüggést nem lehetett megállapítani.

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Vemhes vagy laktáló szukanak, továbbá tenyésztésre szánt kutyának nem adható (lásd a 4.3 szakaszt). A daganat ellenes készítmények anti-angiogenikus osztályának más tagjairól ismert, hogy növelik az embrióelhalás és a magzati rendellenességek arányát. Tekintettel arra, hogy az angiogenezis az embrionális és a magzati fejlődésnek kritikus eleme, a Palladia alkalmazását követően észlelhető angiogenezis gátlás a vemhes szukan bekövetkező mellékhatás eredményének tekinthető.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatásra irányuló vizsgálatokat a toceranibbal nem végeztek. Nincs információ más citosztatikumokkal szembeni keresztrezisztencia lehetőségéről.

Mivel a toceranib valószínűleg nagymértékben a máj metabolizmusa révén választódik ki, olyan anyagokkal való kombinálása, melyek képesek a máj enzimeit indukálni vagy gátolni, óvatosságot igényel.

Nem ismert, hogy a toceranib más anyagok kiürülését milyen mértékben befolyásolja.

A gyomor-bél fekélyek vagy perforáció kialakulásának veszélye miatt nem szteroid gyulladásgátló készítményeket csak óvatosan szabad a Palladiával egyidejűleg alkalmazni.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Szájon át.

A tablettát eleséggel együtt, vagy anélkül is be lehet adni.

Az ajánlott kezdő adag 3,25 mg/ttkg, másnaponként (a részleteket lásd az adagolási táblázatban).

A beadandó mennyiséget az állatorvos a tapasztaltak alapján az első hat héten hetenként állapítja meg, majd ezt követően hathetenként. A kezelés tartama a kezelésre adott választól függ. A kezelést folytatni kell, ha a betegség nem változik, vagy a válasz részleges vagy teljes, feltéve, hogy a készítményt az állat megfelelően tolerálja. A daganat növekedése esetén a kezelés valószínűleg nem hatásos, és felül kell vizsgálni.

ADAGOLÁSI TÁBLÁZAT: PALLADIA TABLETTA 3,25 MG/TTKG

Kutya testtömeg (kg)	Tabletta db			
	10 mg (kék)		15 mg (narancs)	50 mg (piros)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	meg (+)	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	meg (+)	1	
11,6 – 13,0	1	meg (+)	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	meg (+)	3	
17,7 – 19,2	1			meg (+) 1
19,3 – 20,7			1	meg (+) 1
20,8 – 23,0	2			meg (+) 1
23,1 – 26,9			2	meg (+) 1
27,0 – 29,9			3	meg (+) 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			meg (+) 2
34,7 – 36,1			1	meg (+) 2
36,2 – 38,4	2			meg (+) 2
38,5 – 43,0			2	meg (+) 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			meg (+) 3
50,0 – 51,5			1	meg (+) 3
51,6 – 53,8	2			meg (+) 3
53,9 – 58,4			2	meg (+) 3
58,5 – 63,0*				4

* Az 5,0 kg alatti vagy 63 kg feletti testtömegű kutyáknak szükséges tabletták számát a 3,25 mg/kg adag alapján kell kiszámolni.

Adag beállítás/csökkentés:

Mellékhatások jelentkezése esetén az adagot 2,75 mg/ttkg-ra, vagy még tovább, 2,25 mg/ttkg-ra kell csökkenteni és csak minden második nap alkalmazni, vagy a kezelést legalább 2 hétre fel kell függeszteni (lásd a 4.5 szakaszban lévő adagolási táblázatot).

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Túladagolás miatti tüneteket egészséges Beagle kutyákon végzett toxicitási vizsgálat során figyeltek meg, amikor a kutyákat 2 mg/kg, 4 mg/kg vagy 6 mg toceranib/kg adaggal 13 egymást követő héten keresztül megszakítás nélkül, minden másnap kezelték. A 2 mg/ttkg toceranib adagolását az állatok jól tolerálták, míg a 4 mg/ttkg-mal kezelt kutyák közül néhányánál mellékhatást jegyeztek fel, így NOAEL-t nem lehetett meghatározni.

A másnaponta 6 mg/ttkg-os adaggal kezelt csoportba tartozó állatoknál észlelték a legtöbb mellékhatást, egyebek között csökkent takarmányfogyasztást és a testtömeg csökkenést. Az adaggal összefüggően elvélő fellépő sántaság, végtag merevség, gyengeség és fájdalom külön kezelés nélkül elmúlt. Az anémia, neutropénia és eozinopénia kialakulása szintén dózisfüggő volt. Két kutyán (6 mg/ttkg) eutanáziát kellett alkalmazni hozzávetőleg 3 heti kezelés után a kezeléssel összefüggő toxicitási tünetek miatt, amelyek kezdetben csökkent takarmány felvételben és véres bélsárürítésben nyilvánultak meg, majd étvágytalansággal, fagyással és véres hasmenéssel kulmináltak.

Toxicitási szempontból a legfontosabb célszervek a gyomor-bélcsatorna, a csontvelő, az ivarszervek valamint a csont- és izomrendszer.

Ha, a túladagolás következtében mellékhatások jelentkeznek, a kezelést azok megszűnéséig fel kell függeszteni, majd az ajánlott terápiás adaggal folytatni. Lásd az adagbeállítással kapcsolatos 4.4, 4.5 és 4.9 szakaszokat.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Nem értelmezhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: daganat ellenes szerek – protein-kináz gátlók
Állatgyógyászati ATC kód: QL01XE91

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A toceranib kismolekulájú, multi-kináz gátló, amelynek kettős, közvetlen daganat ellenes és angiogenezis ellenes hatása van. A toceranib szelektíven gátolja tirozin-kináz receptor családot hasító számos tagjának tirozin-kináz aktivitását, melyek közül néhány szerepet játszik a daganat növekedésében, a kóros angiogenezisben és a rákos áttétek képződésében. A toceranib gátolja az Flk-1/KDR tirozin-kinázt (vasculáris endotheliális faktor receptor, VEGFR2), a trombocitákból származó növekedési faktor receptort (PDGFR) és az őssejt faktor receptort (c-Kit) mind a biokémiai, mind a sejtes próbákban. A toceranib *in vitro* körülmények között gátló hatást fejt ki az endothel sejtek szaporodására. A toceranib a sejtciklus leállítását és ennek folyományaként a tumor sejtvonalak szétesését indukálja, a TKR hasító kináz, c-kit mutációk aktiválása révén. A kutya hízósejtes daganat növekedését gyakran a c-kit mutáció aktiválódása vezérli.

A Palladia tabletta hatékonyságát és ártalmatlanságát a hízósejtes tumor kezelésében, véletlenszerű besorolással, placebo kontrollos, dupla vak, több helyszínen végzett klinikai teszt során vizsgálták 151 Patniak grade II vagy III fokozatú, kiújuló hízósejtes daganatos kutyán, melyeknél a regionális nyirokcsomók vagy érintettek voltak vagy nem. A kísérlet magába foglalt egy 6 hetes dupla vak, placebo kontrol fázist, amint egy nem vak fázis követett, ahol valamennyi kutya Palladiát kapott átlagosan 144 napig.

A Palladiával kezelt kutyák jelentősen jobb objektív eredmény mutattak (37,2 %) a placebóval kezelt kutyákhoz viszonyítva (7,9 %). 6 hét kezelés után a Palladiával kezelt kutyák közül teljes választ 8,1 %, részleges választ 29,1 % mutatott. A Palladia placebóval szembeni szignifikáns előnye a másodlagos hatékonysági végpontban, a daganatos elváltozások kiterjedése idején is megmutatkozott. A tumorprogresszió bekövetkeztének átlagos ideje a Palladiával kezelt kutyáknál 9-10 hét, a placebóval kezelt kutyáknál pedig 3 hét volt.

A vad típusú és a mutációs c-kitet hordozó kutyák egyaránt jobban reagáltak a kezelésre, mint a placebóval kezelték.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

3,25 mg/ttkg adaggal, tabletta formájában, minden másnap szájon át, 2 héten át alkalmazott (7 adag) toceranib, egészséges Beagle kutyák plazmájában a toceranib következő farmakokinetikai paramétereit jelentették: eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ óra, maximális plazmakoncentráció elérési ideje (T_{max}) közelítőleg $6,2 \pm 2,6$ óra, maximális plazmakoncentráció (C_{max}) közelítőleg 108 ± 41 ng/ml, minimális plazmakoncentráció (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml és a plazmakoncentráció alakulását az idő függvényében ábrázoló görbe alatti terület (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

A toceranib erősen, 91% és 93% között kötődik a fehérjéhez. A toceranib abszolút biológiai hozzáférhetősége 86%, ha szájon át 3,25 mg/kg adagban alkalmazzák.

A naponta kétszer alkalmazott 5 mg/kg adag esetén a farmakokinetikai értékek, az adagolás módjától függetlenül, lineárisak voltak. Egy *in vitro* kísérletben a toceranib lebomlása kutyában és macskában elsősorban N-oxid derivációval történt. Nincsenek *in vivo* adatok a kutyákban zajló máj metabolizmusról. *In vivo* nem találtak különbséget a farmakokinetikában a nemek között. Szájon át alkalmazva, a beadott toceranib foszfát hozzávetőleg 92%-a bélsárral, további 7%-a a vizelettel ürül ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tableta:

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Magnézium-sztearát
Kolloid szilícium-dioxid, vízmentes
Kroszpovidon

Tabletta bevonó:

Palladia 10 mg tableta:

Makrogol, titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát, triacetin, hipromellóz, indigókármin (E132)

Palladia 15 mg tableta:

Makrogol, titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát, triacetin, hipromellóz, narancsfesték (Sunset Yellow Lake, E110), vörös vas-oxid (E172)

Palladia 50 mg tableta:

Makrogol, titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát, triacetin, hipromellóz, talkum, vörös vas-oxid (E172)

6.2 Főbb inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

Négy darab, egyenként 5 filmtablettát tartalmazó alumínium-PVC gyermekbiztos buborékfólia lapot tartalmazó kartondoboz.

A Palladia filmtabletta 10 mg, 15 mg és 50 mg hatáserősségben kapható.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/09/100/001 (10 mg tablets)
EU/2/09/100/002 (15 mg tablets)
EU/2/09/100/003 (50 mg tablets)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 23/09/2009
A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 31/07/2014

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

**A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
TILALMAK**

Nem értelmezhető.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI**
- C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI

Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA

Nem értelmezhető.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Palladia 10 mg filmtabletta kutyának
Palladia 15 mg filmtabletta kutyának
Palladia 50 mg filmtabletta kutyának
toceranib

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Egy tablettá 10 mg toceranibot tartalmaz (toceranib-foszfát formájában)
Egy tablettá 15 mg toceranibot tartalmaz (toceranib-foszfát formájában)
Egy tablettá 50 mg toceranibot tartalmaz (toceranib-foszfát formájában)

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

20 tablettá

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya

6. JAVALLAT(OK)

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át.
Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐK

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK), HA SZÜKSÉGESEK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/09/100/001
EU/2/09/100/002
EU/2/09/100/003

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Alu-PVC/Buborékfólia

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Palladia 10 mg tableta kutyának
Palladia 15 mg tableta kutyának
Palladia 50 mg tableta kutyának
toceranib



2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zoetis

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS
Palladia 10 mg filmtabletta kutyának
Palladia 15 mg filmtabletta kutyának
Palladia 50 mg filmtabletta kutyának

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

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

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Palladia 10 mg filmtabletta kutyának
Palladia 15 mg filmtabletta kutyának
Palladia 50 mg filmtabletta kutyának
toceranib.

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Az egyes filmtabletták 10 mg, 15 mg vagy 50 mg toceranibnak megfelelő mennyiségű toceranib-foszfát hatóanyagot tartalmaznak.

Az egyes filmtabletták tartalmaznak még laktóz-monohidrátot, mikrokristályos cellulózt, magnézium-sztearátot, vízmentes kolloid szilícium-dioxidot és kroszpovidont.

A Palladia kerek tabletták, mely színezett filmréteggel van bevonva a közvetlen érintkezés kockázatának minimalizálása és a megfelelő hatásereőségű tabletták azonosításának elősegítése érdekében.

Palladia 10 mg: kék
Palladia 15 mg: narancs
Palladia 50 mg: piros

4. JAVALLAT(OK)

Nem műthető, Patnaik grade II. (közepes fokú) vagy III. (súlyos fokú), kiújuló hízósejtes daganat kezelésére kutyán.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható vemhes, szoptató vagy tenyésztésre szánt kutyán.

Nem alkalmazható a Palladia hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén.

Nem alkalmazható 2 évnél fiatalabb vagy 3 kg-nál alacsonyabb testtömegű kutyán.

Nem alkalmazható olyan kutyáknál, melyeknél gyomorvérzés jelentkezik. Állatorvosa tájékoztatni fogja, ha az ön kutyájánál ez áll fenn.

6. MELLÉKHATÁSOK

A 151 kezelt és placebót kapó kontroll kutyán végzett klinikai kipróbálás eredményei azt mutatják, hogy betegség (hízósejtes daganat) klinikai tünetei és a kezelés következtében kialakuló mellékhatások nagyon hasonló jellegűek.

Néhány nagyon gyakori (10 kezelt állatból egynél többél jelentkező) mellékhatás, ami kapcsolódik a Palladia tablettával való kezeléshez: testtömeg-csökkenés, hasmenés, neutropénia (alacsony fehérvérsejt-szám), vér a bélsárban/véres hasmenés/vérzés a gyomor-bélcsatornában, étvágytalanság, bágyadtság, hányás, sántaság/mozgásszervi problémák, kiszáradás, bőrgyulladás, viszketés (bőrirritáció/vakaródzás), emelkedett alanin-aminotranszferáz, alacsony trombocitaszám, csökkent albumin, csökkent hematokrit.

Voltak olyan gyakran (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél) jelentkező mellékhatások, melyek súlyosak voltak, ezek a hányás, hasmenés, étvágytalanság, bágyadtság, kiszáradás, bőrelhalás, láz, vér a bélsárban/véres hasmenés/vérzés és fekély a gyomor-bélcsatornában, hányinger, szeptikémia, testtömeg-csökkenés, emelkedett alanin-aminotranszferáz, csökkent hematokrit.

Voltak gyakran jelentkező, de kevésbé súlyos mellékhatások is, melyek a helyi vagy általános fájdalom, hányinger, flatulencia, szapora légzés, sok vízvívás, láz, húgyúti problémák, emelkedett bilirubin, emelkedett kreatinin. Néhány kutyánál előfordulhat az orr pigmentációjának csökkenése vagy a halványodásban megnyilvánuló változás a szőrzet színében, és néhány kutyánál szőrhiány jelentkezhet.

A következő tünetek nem voltak gyakoriak (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkeztek)

- Súlyos sántaság/mozgásszervi problémák.
- Súlyos keringési sokk
- Két elhullás lehet összefüggésben a kezeléssel. Az egyik kutyában a kórbonctani vizsgálat érrendszeri trombózist és disszeminált intravaszkuláris koagulopátiát (DIC) valamint hasnyálmirigy-gyulladást állapított meg. A másik kutya elhullását a gyomor perforációja okozta.
- Két másik elhullás is volt, de ezeknél a kezeléssel való összefüggést nem lehetett megállapítani.
- Két kutyánál orrvérzés alakult ki, de nem járt alacsony trombocitaszámmal. Egy másik kutyánál az orrvérzés disszeminált intravaszkuláris koagulopátiával egyidejűleg alakult ki.
- Három kutyának rohamszerű tünetei voltak, de a kezeléssel való összefüggést nem lehetett megállapítani.

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJ(OK)

Kutya

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Szájon át.

Az ajánlott kezdő adag 3,25 mg/ttkg, másnaponként (a részleteket lásd az adagolási táblázatban).

Az ön kutyájának adandó tabletták számát állatorvosa módosíthatja a mellékhatások csökkentése érdekében. Ezért az állatorvosa által meghatározott adagolást tartsa be még akkor is, ha az eltér az adagolási táblázattól.

A beadandó mennyiséget az állatorvos a tapasztaltak alapján az első hat héten hetenként állapítja meg, majd ezt követően hathetenként.

A kezelés tartama a kezelésre adott választól függ. A kezelést folytatni kell, ha a betegség nem változik, vagy a válasz részleges vagy teljes, feltéve, hogy a készítményt az állat megfelelően tolerálja. A daganat növekedése esetén a kezelés valószínűleg nem hatásos, és felül kell vizsgálni.

ADAGOLÁSI TÁBLÁZAT: PALLADIA TABLETTA 3,25 MG/TTKG

Kutya testtömege (kg)	Tabletták száma			
	10 mg (kék)		15 mg (narancs)	50 mg (piros)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	meg (+)	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	meg (+)	1	
11,6 – 13,0	1	meg (+)	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	meg (+)	3	
17,7 – 19,2	1			meg (+) 1
19,3 – 20,7			1	meg (+) 1
20,8 – 23,0	2			meg (+) 1
23,1 – 26,9			2	meg (+) 1
27,0 – 29,9			3	meg (+) 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			meg (+) 2
34,7 – 36,1			1	meg (+) 2
36,2 – 38,4	2			meg (+) 2
38,5 – 43,0			2	meg (+) 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			meg (+) 3
50,0 – 51,5			1	meg (+) 3
51,6 – 53,8	2			meg (+) 3
53,9 – 58,4			2	meg (+) 3
58,5 – 63,0*				4

* Az 5,0 kg alatti vagy 63 kg feletti testtömegű kutyáknak szükséges tabletták számát a 3,25 mg/kg adag alapján kell kiszámolni.

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

A tablettát eleséggel vagy anélkül is be lehet adni.

A tablettákat egészben kell alkalmazni, nem lehet darabolni, törni vagy porítani. Ha a kutya megrágás után törött tablettát köp ki, azt azonnal ki kell dobni. A pontos adagolás érdekében a különböző hatáserősségű („színű”) tablettákat a táblázatban leírtak szerinti kombinálására lehet szükség. Egy adag kihagyása esetén a következő tervezett adagot kell beadni az előírásnak megfelelően. Ne emelje meg vagy duplázza az adagot. Ha az előírtnál nagyobb adagot adott be, lépjen kapcsolatba állatorvosával.

A kezelést követően meg kell győződni arról, hogy a kutya minden tablettát lenyelt-e.

Van néhány olyan gyógyszer, amit nem alkalmazhat kutyájánál ezzel a készítménnyel egy időben, mert súlyos mellékhatásokat okozhat. Konzultáljon állatorvosával a kutyájánál használt valamennyi használt gyógyszerről, beleértve a szabadforgalmú (OTC) készítményeket is.

Nincs információ más citosztatikumokkal szembeni keresztrezisztencia lehetőségéről.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Nem értelmezhető.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a dobozon feltüntetett lejáratí időn belül szabad felhasználni! Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

Műthető hízősejtes daganatok esetében a műtétnek kell az első választásnak lennie.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

A kutyákat gondosan figyelemmel kell kísérni. A mellékhatások kezelésére az adag csökkentése és/vagy a kezelés megszakítása válhat szükségessé. A kezelést az első hat hétben hetente, majd hathetente vagy az állatorvos által meghatározott időközönként felül kell vizsgálni. Az állatorvos vér és vizeletmintákat vehet az ön kutyájától, hogy ezeket az ellenőrzéseket elvégezze.

- Ha kutyáján az alábbi változások bármelyikét észleli, hagyja abba a Palladia-val való kezelést és keresse fel állatorvosát:
 - ✓ Visszautasítja az élelmet.
 - ✓ Hány vagy vízszerű bélsara (hasmenése) van, különösen, ha 24 óra alatt több, mint kétszer fordul elő.
 - ✓ Fekete bélsár.
 - ✓ Világos piros vér a hányadékban vagy a bélsárban.
 - ✓ Váratlan sérülés vagy vérzés.
 - ✓ A kutyáján tapasztalt bármilyen változás, ami aggasztja önt.

A kezelést tartósan fel kell függeszteni, ha a súlyos mellékhatás visszatér vagy a megfelelő támogató kezelés ellenére továbbra is fennáll.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

- Gyerekeknek tilos a Palladia-val érintkezni. Tartsuk távol a gyerekeket a kezelt kutyák bélsarától, vizeletétől vagy hányadékától.
- Ha ön várandós nő, ne alkalmazza rutinszerűen a Palladia-t, sőt, ha ön adja a tablettát a kutyájának, legyen különösen óvatos és kövesse a használati utasítást.
- Ha a Palladia véletlenül bármely családtagjának az emésztőrendszerébe jut (lenyeli vagy megeszi), azonnal orvosi vizsgálatot kell kérni. Fontos, hogy ennek a használati utasításnak a másolatát mutassa meg az orvosnak. A Palladia véletlen lenyelése esetén hasi problémákat tapasztalhat, beleértve a hányást és a hasmenést.

A következő kezelési mód segít önnek és az önnel egy háztartásban élőknek a Palladia hatóanyagával való érintkezést minimálisra csökkenteni:

- Bárki, aki az ön háztartásából beadja a kutyájának a Palladia-t mossa meg a kezét a tablettával való érintkezés után.
- Ha ön kezeli a tablettát:
 - ✓ Ne törje vagy porítsa a tablettát.
 - ✓ A Palladia tablettát a fóliából való kivétel után azonnal adja be a kutyának, és ne hagyja olyan helyen, hogy gyermek kezébe juthasson, vagy lenyelhesse azt.
 - ✓ A fóliacsíkot mindig tegye vissza a dobozába, ha a tablettát már kivette belőle.
 - ✓ Ha takarmányba „rejtve” adja be a Palladia-t, győződjön meg róla, hogy a teljes adagot megette-e. Ez csökkenti annak a kockázatát, hogy gyermek vagy a háztartásból bárki véletlenszerűen érintkezessen a Palladia-val.

Vemhesség, laktáció és fertilitás:

Vemhes vagy laktáló szukanak, továbbá tenyésztésre szánt kutyának nem adható (lásd az 5 szakaszt). A daganat ellenes készítmények anti-angiogenikus csoportjának más tagjairól ismert, hogy növelik az embrióelhalás és a magzati rendellenességek arányát.

Mivel az angiogenezis az embrionális és magzati fejlődés kritikus szakasza, ezért tekinthetjük úgy, hogy a Palladia alkalmazását követő angiogenesis gátlás eredményezi a vemhes szukákban bekövetkező mellékhatásokat.

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók:

Gyógyszerkölsönhatásokra irányuló vizsgálatokat a toceranibbal nem végeztek. Nincs információ más citosztatikumokkal szembeni keresztrezisztencia lehetőségéről.

Mivel a toceranib valószínűleg nagymértékben a máj metabolizmusa révén választódik ki, olyan anyagokkal való kombinált alkalmazása, melyek képesek a máj enzimeit indukálni vagy gátolni, óvatosságot igényel.

Nem ismert, hogy a toceranib más anyagok kiürülését milyen mértékben befolyásolja.

A gyomor-bél fekélyek vagy perforáció kialakulásának veszélye miatt nem szteroid gyulladásgátló készítményeket csak óvatosan szabad a Palladiával egyidejűleg alkalmazni.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

Túladagolás miatti tüneteket egészséges Beagle kutyákon végzett toxicitási vizsgálat során figyeltek meg, amikor a kutyákat 2 mg/kg, 4 mg/kg vagy 6 mg toceranib/kg adaggal 13 egymást követő héten keresztül megszakitás nélkül, minden másnap kezelték. A 2 mg/ttkg toceranib adagolását az állatok jól tolerálták, míg a 4 mg/ttkg-mal kezelt kutyák közül néhányánál mellékhatást jegyeztek fel, így NOAEL-t nem lehetett meghatározni.

A másnaponta 6 mg/ttkg-os adaggal kezelt csoportba tartozó állatoknál észlelték a legtöbb mellékhatást, egyebek között csökkent takarmányfogyasztást és a testtömeg csökkenését. Az adaggal összefüggően elvélve fellépő sántaság, végtag merevség, gyengeség és fájdalom külön kezelés nélkül elmúlt. Az anémia, neutropénia és eozinopénia kialakulása szintén dóziszfüggő volt. Két kutyánál (6

mg/ttkg) eutanáziát kellett végezni hozzávetőleg 3 heti kezelés után, a kezeléssel összefüggő toxicitási tünetek miatt, amelyek kezdetben csökkent takarmány felvételben és véres bélsár ürítésében nyilvánultak meg, majd étvágytalansággal, fogyással és véres hasmenéssel kulmináltak.

Toxicitási szempontból a legfontosabb célszervek a gyomor-bélcsatorna, a csontvelő, az ivarszervek valamint a csont- és izomrendszer.

Ha, a túladagolás következtében mellékhatások jelentkeznek, a kezelést azok megszűnéséig fel kell függeszteni, majd az ajánlott terápiás adaggal folytatni

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK, (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján <http://www.ema.europa.eu/>.

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Négy darab alumínium-PVC gyermekbiztos buborékfólia lapot tartalmazó kartondoboz.
Minden buborékfólia lap 5 filmtablettát tartalmaz.

A tabletták három különböző hatáserősségben kaphatók.

Előfordulhat, hogy nem minden kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Különleges információk az állatorvos számára

A kutyákat gondosan figyelemmel kell kísérni. A mellékhatások kezelésére az adag csökkentése és/vagy a kezelés megszakítása válhat szükségessé. A kezelést az első hat hétben hetente, majd hathetente vagy az állatorvos által meghatározott időközönként felül kell vizsgálni. Az értékelésnek a tulajdonos által jelentett klinikai tünetek elemzését is magába kell foglalnia.

Az adagolási táblázat megfelelő alkalmazásához ajánlott a teljes vérszám, szérumbiokémiai és vizeletvizsgálat végzése a kezelés megkezdése előtt majd utána közelítőleg egy hónappal majd hathetente vagy az állatorvos által meghatározott időközönként. A laboratóriumi adatok időszakos vizsgálatát a klinikai tünetek, az állat állapota és a megelőző vizsgálati eredmények alapján kell végezni.

Hízósejtes daganattól szenvedő kutyákban a Palladia biztonságosságát az alábbiak szerint értékelték:

- Abszolút neutrofil szám >1500/mikroliter
- Hematokrit >25%
- Vérlemezszám >75,000/mikroliter
- ALT vagy AST <3 X a normál érték felső határának
- Bilirubin <1,25 X a normál érték felső határának
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Vér karbamid nitrogén < 1,5x a normál érték felső határának

A Palladia érrendszeri zavarokat okozhat, amely az ödémától a thrombo-embóliáig terjedhet, beleértve a tüdőembóliát is. A kezelést, a klinikai tünetek és kóros elváltozások megszűnéséig fel kell függeszteni. Sebészeti beavatkozás előtt, az érrendszer homeosztázisának biztosítása érdekében, a kezelést legalább 3 napra fel kell függeszteni.

Szisztémás hízósejtes megbetegedés esetén, a Palladia adagolás előtt standard megelőző kezelést kell alkalmazni (pl. H-1 és H-2 blokkolókat), hogy elkerüljük, vagy minimálisra csökkentsük a klinikailag jelentős hízósejt degranulációt és az ennek következtében fellépő, potenciálisan súlyos szisztémás mellékhatásokat.

A Palladia kezelés során akár súlyos hasmenés vagy gasztrointesztinális vérzés is felléphet, amelyet azonnal kezelni kell. A klinikai tünetek súlyosságától függően vagy fel kell függeszteni a kezelést, vagy az adagokat kell csökkenteni.

Palladiával kezelt kutyák között ritkán súlyos, néha végzetes gyomor-bélrendszeri komplikáció, akár perforáció is előfordulhat. Amennyiben gyomor-bél fekély gyanúja merül fel, függetlenül attól, hogy az a Palladiának, vagy a hízósejtes daganat degranulációjának a következménye-e vagy sem, a Palladia kezelést fel kell függeszteni és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A toceranib a májban bomlik le, és vese- vagy májfunkciós zavarokban szenvedő kutyákon végzett vizsgálatok hiányában, a májbetegségben szenvedő kutyákon csak körültekintéssel alkalmazható.

A kezelést tartósan fel kell függeszteni, vagy az adagot a következő táblázatban leírtak szerint kell beállítani, ha a súlyos mellékhatás visszatér vagy a megfelelő támogató kezelés ellenére továbbra is fennáll.

Adag beállítás a klinikai,/kórtani tünetek alapján	
Klinikai tünetek/Kórtan	Adag beállítás *
Étvágytalanság	
<50% takarmányfelvétel legalább 2 napig	A kezelés felfüggesztése az étrend módosításával, támogató kezelés a takarmányfelvétel növekedéséig, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Hasmenés	
<4 vízszerű bélsár/nap vagy lágy bélsár kevesebb mint 2 napig	Támogató kezelés alkalmazása az adag fenntartása mellett.
>4 vízszerű bélsár/nap vagy legalább 2 napig	A kezelés felfüggesztése formált bélsár ürítésének visszatéréséig, támogató kezelés, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Gyomor-bél vérzés	
Friss vér a bélsárban vagy fekete bélsár vagy nyilvánvaló vérzés vagy vércsafatok a bélsárban 2-nél több napig.	A kezelés felfüggesztése támogató kezelés mellett, amíg a bélsárban a vérre utaló valamennyi klinikai tünet meg nem szűnik, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Alacsony albuminszint (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték 1,5 g/dl fölé kerül és a klinikai tünetek normalizálódnak, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Neutropénia (neutrofil szám)	
>1000/μl	Fenntartani az adagot
≤1000/ μl vagy neutropéniás láz vagy fertőzés	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték 1000/ μl fölé kerül és a klinikai tünetek normalizálódnak, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Anémia (haematokrit)	
>26%	Fenntartani az adagot
≤26%	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték 26% fölé kerül, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Májtoxicitás (ALT, AST)	
>1X – 3X a normál érték felső határának	Az adag fenntartása mellett; felfüggeszteni a hepatotoxikus szer adását, ha volt ilyen
>3X a normál érték felső határának	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték a normál érték felső határának 3X-ára vagy az alá süllyed, felfüggeszteni a hepatotoxikus szer adását, ha volt ilyen, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Vesetoxicitás (kreatinin)	
<1.25 X a normál érték felső határának	Fenntartani az adagot
≥1.25 X a normál érték felső határának	A kezelés felfüggesztése, amíg az érték a normál érték felső határának 1,25X-a alá süllyed, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.
Együttes anémia, azotémia, alacsony albuminszint és magas foszfátszint a vérben	
A kezelés felfüggesztése 1-2 hétig, míg az értékek javulnak, és az albumin 2,5 g/dl fölé kerül, majd az adag 0,5 mg/ttkg-mal való csökkentése.	

*A 0,5 mg/kg-os csökkentés 3,25 mg/kg-ról 2,75 mg/kg-ra vagy 2,75 mg/kg-ról 2,25 mg/kg-ra csökkenti az adagot. Az adag nem lehet kevesebb, mint 2,2 mg/kg.