

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

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

Pagalbinės medžiagos

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

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.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Šunys.

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

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

4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti šuningoms ir laktacijos metu kalėms ar ketinamiems veisti šunims.
Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.
Negalima gydyti jaunesnių nei 2 m. amžiaus ar sveriančių mažiau nei 3 kg šunų.
Negalima naudoti šunims, kuriems pasireiškė kraujavimas iš virškinimo trakto.

4.4. Specialieji išpėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

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

4.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Gydomas šunis būtina kruopščiai stebėti. Norint išvengti nepalankių 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 šeiminingo 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 nepalankios 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 (žr. 4.6 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 nepalankios 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 dozė 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 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 vandeniu.

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, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos ir gydytojui parodyti vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Klinikinių gamybinių tyrimų su 151 gydytu vaistu ir gydytų placebo šunimi metu buvo nustatyta, kad klinikiniai ligos požymiai (putliųjų ląstelių navikai) ir su gydymu susijusios nepalankios reakcijos savo prigimtimi yra labai panašios.

Labai dažna (nepalanki (-ios) reakcija (-os) pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų):

nežymios arba vidutinės:

- viduriavimas, neutropenija, svorio netekimas, kraujas išmatose, viduriavimas su krauju, kraujavimas iš virškinimo trakto, anoreksija, mieguistumas, vėmimas, šlubavimas bei skeleto ir raumenų sutrikimai, dehidracija, dermatitas, niežulys, padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis, trombocitopenija, sumažėjęs albuminų kiekis, sumažėjęs hematokritas.

Dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų)

sunkios:

- vėmimas, viduriavimas, anoreksija, mieguistumas, dehidracija, karščiavimas, kraujas išmatose, viduriavimas su krauju, kraujavimas iš virškinimo trakto, dvylikapirštės žarnos opos, pykinimas, septicemija, odos nekrozė, svorio netekimas, padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis, sumažėjęs hematokritas;

nežymios arba vidutinės:

- lokalizuotas ar bendras skausmingumas, pykinimas, pagreitėjęs kvėpavimas, troškulys, žarnyno pūtimas, karščiavimas, nosies depigmentacija, pakitusi kailio spalva, alopecija (nuplikimas), šlapimo takų infekcija, padidėjęs bilirubino, kreatinino kiekis.

Nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų):

- sunkus šlubavimas ar skeleto ir raumenų sutrikimai;
- sunkus kraujo apytakos šokas;
- tyrimo metu du šunys nugaišo, galimai dėl vaisto poveikio. Skrodimo metu vienam šuniui buvo nustatyta kraujagyslių trombozė su išplitusia intravaskuline koagulopatija (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.

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Negalima naudoti šuningoms ir laktacijos metu kalėms ar ketinamiems veisti šunims (žr. 4.3 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 nepalankaus poveikio kalės šuningumui – angiogenezės slopinimo.

4.8. 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.

4.9. 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. 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	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 nepalankias 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 4.5 p.).

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Perdozavimo simptomai buvo stebimi toksiškumo tyrimų 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 dozės gyvūnai gerai toleravo, tuo tarpu keliems 4 mg/kg doze gydytiems šunims pasireiškė nepalankios reakcijos ir dėl to NOAEL nustatyti negalima.

Grupėje šunų, gaunančių 6 mg/kg kas antrą dieną, pasireiškė daugiausiai nepalankių 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 kraujuotomis išmatomis.

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

Pasireiškus nepalankioms reakcijoms dėl perdozavimo, gydymą būtina nutraukti iki būklės atsistatymo ir po to tęsti, skiriant rekomenduotinomis gydomosiomis dozėmis. Dozių pritaikymo gaires žr. 4.4, 4.5 ir 4.9 p.

4.11. Išlauka

Netaikytina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: antineoplastinės medžiagos - kiti proteinkinazių inhibitoriai.
ATCvet kodas: QL01EX90.

5.1. Farmakodinaminės savybės

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 efektyvumas ir saugumas, gydant šunis su putliųjų ląstelių (mastocitų) navikais, buvo įvertintas atsitiktinai suskirstytais, placebo kontroliuojamais dvigubai slaptais daugiacentriais klinikiniais gamybiniais tyrimais su 151 šunimi su II ar III stadijos pagal Patnaik atsinaujinančiais odos putliųjų ląstelių navikais su arba be vietinių limfinių mazgų pažeidimo. Gamybiniai 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.

5.2. Farmakokinetinės savybės

2 sav. kas antrą dieną *per os* skiriant tabletemis 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 kreivę (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.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

laktozės monohidratas,
mikrokristalinė celiuliozė,
magnio stearatas,
koloidinis bevandenis silicio dioksidas,
krospovidonas;

Tabletės apvalkalas:

Palladia 10 mg tablečių:

makrogolis, titano dioksidas (E171), laktozės monohidratas, triacetinas, hipromeliozė, indigokarmino lakas (E132).

Palladia 15 mg tablečių:

makrogolis, titano dioksidas (E171), laktozės monohidratas, triacetinas, hipromeliozė, saulėlydžio geltonojo lakas (E110), raudonasis geležies oksidas (E172).

Palladia 50 mg tablečių:

makrogolis, titano dioksidas (E171), laktozės monohidratas, triacetinas, hipromeliozė, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172).

6.2. Pagrindiniai nesuderinamumai

Nėra.

6.3. Tinkamumo laikas

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

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Ketrios aliumininės-PVC vaikų neatidaromos lizduotės kartoninėje dėžutėje. Vienoje lizduotėje yra 5 plėvele dengtos tabletės.

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

6.6. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikavimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. 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)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009-09-23.
Perregistravimo data 2014-07-31

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI DĖL TIEKIMO IR NAUDOJIMO**
- C. DUOMENYS APIE DLK**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI DĖL TIEKIMO IR NAUDOJIMO

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

C. DUOMENYS APIE DLK

Netaikytina.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė (tabletės)

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
Toceranibas

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. VAISTO FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

4. PAKUOTĖS DYDIS

20 tablečių

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Šunys.



6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Sušerti.
Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS**12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ AR JUOSTELIŲ

Aliumininės-PVC lizduotės

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Palladia 10 mg, tabletės šunims

Palladia 15 mg, tabletės šunims

Palladia 50 mg, tabletės šunims

Toceranibas



2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zoetis

3. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS

Palladia 10 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

Palladia 15 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

Palladia 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas

Zoetis Belgium SA

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

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Palladia 10 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

Palladia 15 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

Palladia 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

Toceranibas

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toceranibo fosfato, atitinkančio 10 mg, 15 mg ar 50 mg toceranibo (veikliosios medžiagos).

Tabletėje taip pat yra laktozės monohidrato, mikrokristalinės celiuliozės, magnio stearato, koloidinio bevandenio silicio dioksido ir kros повідono.

Palladia – tai apvalios tabletės, dengtos spalvota plėvele, kuri sumažina poveikio pavojų ir padeda teisingai nustatyti tabletės stiprumą:

Palladia 10 mg – žydros.

Palladia 15 mg – oranžinės.

Palladia 50 mg – raudonos.

4. INDIKACIJA (-OS)

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

5. KONTRAINDIKACIJOS

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

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

Negalima gydyti jaunesnių nei 2 m. amžiaus ar sveriančių mažiau nei 3 kg šunų.

Negalima naudoti šunims, kuriems pasireiškė kraujavimas iš virškinimo trakto. Veterinarijos gydytojas gali patarti, ar tai taikytina Jūsų šuniui.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Klinikinių gamybinių tyrimų su 151 gydytų vaistu ir gydytų placebo šunimi metu buvo nustatyta, kad klinikiniai ligos požymiai (putliųjų ląstelių navikai) ir su gydymu susijusios nepalankios reakcijos savo prigimtimi yra labai panašios.

Su Palladia naudojimu yra susijusios šios labai dažnai (nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų) pasireiškiančios nepalankios reakcijos: svorio netekimas, viduriavimas, neutropenija (per mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis), kraujas išmatose, viduriavimas su krauju ar kraujavimas iš virškinimo trakto, anoreksija (apetito sumažėjimas), mieguistumas, vėmimas, šlubavimas bei skeleto raumenų sutrikimai, dehidratacija (vandens netekimas), dermatitas (odos uždegimas), niežulys, padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis, trombocitopenija (trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje), sumažėjęs albuminų kiekis, sumažėjęs hematokritas.

Dažnai (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų) pastebimos sunkios nepalankios reakcijos – vėmimas, viduriavimas, anoreksija, mieguistumas, dehidratacija, odos nekrozė, karščiavimas, kraujas išmatose, viduriavimas su krauju, kraujavimas iš virškinimo trakto ir opos, pykinimas, septicemija, svorio netekimas, padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis, sumažėjęs hematokritas.

Taip pat dažnai buvo pastebėtos mažiau sunkios reakcijos: vietinis ar bendras skausmingumas, pykinimas, žarnyno pūtimas, pagreitėjęs kvėpavimas, troškulys, karščiavimas, šlapimo takų infekcija, padidėjęs bilirubino, kreatinino kiekis. Kai kuriems šunims taip pat gali pašviesėti nosis, pakisti kailio spalva (pašviesėti), kai kurie šunys gali pradėti plikti.

Nedažnai (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų) pasireiškė tokios nepalankios reakcijos:

- sunkus šlubavimas ar skeleto ir raumenų sutrikimai;
- sunkus kraujo apytakos šokas;
- 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.

Pastebėjus bet kokį šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarinį gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Šunys.



8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Sušerti.

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

Norint kontroliuoti nepalankias 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	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.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Tabletes galima sušerti vienas arba su ėdalu.

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.

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

Nėra informacijos dėl potencialaus kryžminio atsparumo su kitais citostatiniais produktais.

10. IŠLAUKA

Netaikytina.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

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

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

12. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI

Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Chirurginis gydymas turi būti taikomas pirmiausia, gydant bet kuriuos putliųjų ląstelių navikus, gydytinus chirurgiškai.

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Gydomus šunis būtina kruopščiai stebėti. Norint išvengti nepalankių 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 nepalankios 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 lizduotės Palladia tabletės šuniui reikia sušerti nedelsiant, jų negalima palikti ten, kur jas gali nučiupti ar praryti vaikai,
 - ✓ išėmus tabletę ar tabletes, lizduotę visuomet reikia įdėti atgal į kartoninę dėžutę,
 - ✓ jei Palladia tabletė „slepiama“ édale, 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 nepalankaus poveikio kalės šuningumui – angiogenezės slopinimo.

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.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Perdozavimo simptomai buvo stebimi toksiškumo tyrimų 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 dozės gyvūnai gerai toleravo, tuo tarpu keliems 4 mg/kg doze gydytiems šunims pasireiškė nepalankios reakcijos.

Grupėje šunų, gaunančių 6 mg/kg kas antrą dieną, pasireiškė daugiausiai nepalankių reakcijų, pvz., šunys mažiau édė, 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 édalo 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 nepalankioms reakcijoms dėl perdozavimo, gydymą būtina nutraukti iki būklės atsistatymo ir po to tęsti, skiriant rekomenduotinomis gydomosiomis dozėmis.

13. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIO PATVIRTINIMO DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

15. KITA INFORMACIJA

Ketrios aliumininės-PVC vaikų neatidaromos lizduotės kartoninėje dėžutėje. Vienoje lizduotėje yra 5 tabletės.

Tiekiamos trijų stiprumų tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Speciali informacija veterinarijos gydytojui

Gydumus šunis būtina kruopščiai stebėti. Norint išvengti nepalankių 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 šeiminingo 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 nepalankios 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 nepalankios 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.