

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Palladia 10 mg film-omhulde tabletten voor honden  
Palladia 15 mg film-omhulde tabletten voor honden  
Palladia 50 mg film-omhulde tabletten voor honden

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### **Werkzaam bestanddeel:**

Elke film-omhulde tablet bevat toceranib fosfaat, overeenkomend met 10 mg, 15 mg of 50 mg toceranib.

### **Hulpstof(fen):**

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Film-omhulde tabletten.

Palladia 10 mg: ronde, blauwgekleurde tabletten  
Palladia 15 mg: ronde, oranjegekleurde tabletten  
Palladia 50 mg: ronde, roodgekleurde tabletten

Elke tablet is gemerkt met de sterkte (10, 15 of 50) aan de ene zijde, de achterzijde is oningevuld.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Doeldiersoort(en)**

Honden

### **4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)**

Behandeling van niet-operabele, Patnaik graad II (intermediaire graad) of III (hoge graad), recidiverende mastceltumoren van de huid bij honden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende teven of bij honden die bedoeld zijn om mee te fokken.  
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.  
Niet gebruiken bij honden, jonger dan 2 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 3 kg.  
Niet gebruiken bij honden met gastro-intestinale bloedingen.

### **4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is**

Voor elke mastceltumor die te behandelen is door middel van een operatie, dient operatie de eerste keuze van behandeling te zijn.

### **4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik**

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

De honden dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Verlaging van de dosis en/of het onderbreken van de dosering kan nodig zijn om bijwerkingen te reguleren. De behandeling dient gedurende de

eerste zes weken wekelijks opnieuw beoordeeld te worden en daarna elke zes weken of met intervallen die geschikt geacht worden door de dierenarts. Bij de evaluaties dienen de klinische symptomen die gemeld zijn door de eigenaar van het dier te worden beoordeeld.

Om de tabel voor het aanpassen van de dosering op de juiste manier te gebruiken, wordt aanbevolen om een complete bloedceltelling, serum chemie bepaling en urine analyse uit te voeren voor de aanvang van de behandeling en ongeveer een maand na het begin van de behandeling en vervolgens met intervallen van ongeveer zes weken of zoals bepaald door de dierenarts. De periodieke controle van de laboratoriumwaarden dient uitgevoerd te worden aan de hand van de klinische symptomen en de toestand van het dier en de resultaten van de laboratoriumwaarden bij eerdere bezoeken.

De veiligheid van Palladia werd geëvalueerd bij honden met een mastceltumor met het volgende:

- absolute neutrofielentelling >1500/microliter
- hematocriet >25%
- bloedplaatjestelling >75.000/microliter
- ALT of AST <3 x bovenste grens van de normaalwaarde
- Bilirubine <1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde
- Creatinine <2,5 mg/dl
- Bloed ureum stikstof <1,5 x bovenste grens van de normaalwaarde

Palladia kan vasculaire dysfunctie veroorzaken die kan leiden tot oedeem en trombo-embolie, inclusief pulmonaire trombo-embolie. Staak de behandeling totdat de klinische verschijnselen en klinische pathologie genormaliseerd zijn. Voordat een operatie uitgevoerd wordt, dient de behandeling gedurende tenminste 3 dagen onderbroken te worden om zeker te zijn van vasculaire homeostase.

Als er een systemische mastocytose aanwezig is, dient een standaard preventieve behandeling ingesteld te worden (bv. H-1 en H-2 blokkers) voordat er met Palladia begonnen wordt, om een klinisch significante mastceldegranulatie en daaruit voortkomende potentieel ernstige systemische bijwerkingen te vermijden of te minimaliseren.

Palladia is geassocieerd met diarree of gastro-intestinale bloedingen die ernstig kunnen zijn en een directe behandeling vereisen. Onderbreking van de dosering en verlaging van de dosis kunnen nodig zijn, afhankelijk van de ernst van de klinische symptomen.

In zeldzame gevallen traden ernstige en soms fatale gastro-intestinale complicaties op, inclusief gastro-intestinale perforatie, bij honden die behandeld werden met Palladia (zie rubriek 4.6). Indien de verdenking bestaat op gastro-intestinale ulceratie, al dan niet veroorzaakt door Palladia of door mastceltumordegranulatie, dient de toediening van Palladia gestaakt te worden en een passende behandeling ingesteld te worden.

Toceranib wordt gemetaboliseerd in de lever en aangezien studies betreffende de effecten bij nier- of leverbeschadiging ontbreken, dient het met voorzichtigheid gebruikt te worden bij honden met een leveraandoening.

De behandeling dient blijvend gestaakt te worden als ernstige bijwerkingen zich opnieuw voordoen of aanwezig blijven ondanks een passende ondersteunende zorg en verlaging van de dosis zoals beschreven in de onderstaande tabel.

<b>Aanpassing dosering, gebaseerd op klinische symptomen/pathologie</b>	
<b>Klinische symptomen/pathologie</b>	<b>Aanpassing dosering*</b>
<b>Anorexie</b>	
< 50% voedselopname $\geq 2$ dagen	Behandeling onderbreken en een verandering van dieet instellen $\pm$ ondersteunende behandeling totdat de voedselopname verbetert, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Diarree</b>	
<4 x waterige ontlasting/dag, < 2 dagen of slappe ontlasting	Dosering handhaven en ondersteunende behandeling instellen.
>4 x waterige ontlasting/dag, of $\geq 2$ dagen	Behandeling onderbreken tot ontlasting weer vorm heeft en ondersteunende behandeling instellen, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Gastro-intestinale bloeding</b>	
Vers bloed in de ontlasting of zwarte teerachtige ontlasting >2 dagen of vrij bloed of bloedstolsels in de ontlasting	Behandeling onderbreken en ondersteunende behandeling instellen tot alle klinische symptomen van bloed in de ontlasting opgelost zijn, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Hypoalbuminemie (albumine)</b>	
Albumine < 1,5 g/dl	Behandeling onderbreken totdat > 1,5 g/dl en klinische symptomen normaal, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Neutropenie (neutrofielen telling)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Dosering handhaven
<1000/ $\mu$ l of koorts door neutropenie of infectie	Behandeling onderbreken tot >1000/ $\mu$ l en klinische symptomen normaal, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Anemie (hematocriet)</b>	
>26%	Dosering handhaven
$\leq 26\%$	Behandeling onderbreken tot >26%, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Hepatische Toxiciteit (ALT, AST)</b>	
>1x–3x bovenste grens van de normaalwaarde	Dosering handhaven; staak het gebruik van hepatotoxische middelen (indien deze gebruikt werden).
>3x bovenste grens van de normaalwaarde	Behandeling onderbreken tot $\leq 3x$ bovenste grens van de normaalwaarde, staak het gebruik van hepatotoxische middelen (indien deze gebruikt werden), daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Renale toxiciteit (creatinine)</b>	
<1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde	Dosering handhaven
$\geq 1,25$ x bovenste grens van de normaalwaarde	Behandeling onderbreken tot <1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Gelijktijdig anemie, azotemie, hypoalbuminemie en hyperfosfatemie</b>	
Behandeling 1 tot 2 weken onderbreken totdat de waarden verbeterd zijn en albumine > 2,5 g/dl, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.	

\* Een verlaging van de dosis met 0,5 mg/kg is een verlaging van 3,25 mg/kg tot 2,75 mg/kg of van 2,75 mg/kg tot 2,25 mg/kg. De dosis mag niet < 2,2 mg/kg zijn.

## Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Palladia kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en de embryonale/foetale ontwikkeling schaden. Vermijd huidcontact met tabletten, feces, urine en braaksel van behandelde honden. De tabletten dienen in zijn geheel toegediend te worden en niet te worden gebroken of fijngemaakt. Als de hond een gebroken tablet uitspuugt na kauwen, dient de tablet weggegooid te worden. Was de handen grondig met water en zeep na hanteren van het diergeneesmiddel en na het opruimen van braaksel, urine of feces van behandelde honden.

Zwangere vrouwen dienen Palladia niet routinematig toe te dienen en contact met braaksel, urine of feces van behandelde honden en met gebroken of vochtig geworden Palladia tabletten te vermijden. Innemen van Palladia kan schadelijk zijn voor kinderen. Kinderen mogen niet in contact komen met het diergeneesmiddel. Houd kinderen weg van feces, urine of braaksel van behandelde honden. Na accidentele ingestie van dit diergeneesmiddel kunnen zich gastro-intestinale problemen voordoen, zoals braken en diarree. In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

### **4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)**

Resultaten van de klinische veldstudie, waarbij 151 behandelde en placebo-behandelde honden betrokken waren, toonden aan dat de klinische symptomen van de ziekte (mastceltumor) en de aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen van zeer overeenkomstige aard waren.

#### Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerkingen)

Mild tot matig:

- Diarree, neutropenie, gewichtsverlies, bloed in de feces/hemorragische diarree/gastro-intestinale bloedingen, anorexie, lethargie, braken, kreupelheid/musculoskeletale aandoeningen, dehydratie, dermatitis, pruritus, verhoogd alanine aminotransferase, trombocytopenie, verlaagd albumine, verlaagde hematocriet.

#### Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)

Ernstig:

- Braken, diarree, anorexie, lethargie, dehydratie, pyrexie, bloed in de feces/hemorragische diarree/gastro-intestinale bloedingen, ulceratie van het duodenum, misselijkheid, septicaemie, necrose van de huid, gewichtsverlies, verhoogd alanine aminotransferase, verlaagde hematocriet.

Mild tot matig:

- Plaatselijke of algehele pijn, misselijkheid, versnelde ademhaling, polydipsie, flatulentie, pyrexie, depigmentatie van de neus, veranderingen in de vachtkleur, alopecia, urineweginfecties, verhoogd bilirubine, verhoogd creatinine.

#### Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)

- Ernstige kreupelheid/musculoskeletale aandoeningen.
- Ernstige circulatoire shock.
- Er waren twee sterfgevallen waarbij er mogelijk een verband was met de behandeling. Bij de ene hond wezen pathologische bevindingen op vasculaire trombose met diffuse intravasale stolling (DIS) en pancreatitis. De andere hond stierf aan een maagperforatie.
- Er waren nog twee sterfgevallen, het verband met de behandeling kon echter niet vastgesteld worden.

- Twee honden kregen een neusbloeding die niet geassocieerd was met trombocytopenie. Een andere hond kreeg een neusbloeding met gelijktijdig diffuse intravasale stolling.
- Drie honden hadden epilepsie-achtige activiteit, verband met de behandeling kon echter niet vastgesteld worden.

#### **4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg**

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende teven of bij honden die bedoeld zijn om mee te fokken (zie rubriek 4.3). Van andere verbindingen in deze anti-angiogenetische klasse van anti-neoplastische middelen is bekend dat ze een toename geven van embryo-sterfte en foetale afwijkingen. Daar angiogenese een kritiek onderdeel van de embryonale en foetale ontwikkeling is, zal te verwachten zijn dat remming van de angiogenese na toediening van Palladia zal resulteren in ongunstige gevolgen voor de drachtigheid van de teef.

#### **4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met toceranib. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot potentiële kruisresistentie met andere cytostatische diergeneesmiddelen.

Daar toceranib waarschijnlijk voor een groot gedeelte in de lever geëlimineerd wordt, dient de combinatie met andere substanties die remming van leverenzymen kunnen induceren met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Het is niet bekend in hoeverre toceranib de eliminatie van andere substanties kan beïnvloeden.

Gebruik niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen met voorzichtigheid in combinatie met Palladia, vanwege een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of perforatie.

#### **4.9 Dosering en toedieningsweg**

Voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel toegediend worden.

De aanbevolen aanvangsdosis is 3,25 mg toceranib/kg lichaamsgewicht, eens per twee dagen toegediend (zie Doseringstabel voor details).

De toe te dienen dosis dient gebaseerd te zijn op veterinaire beoordelingen, die de eerste zes weken wekelijks uitgevoerd worden en daarna elke zes weken. De duur van de behandeling is afhankelijk van de reactie op de behandeling. De behandeling dient voortgezet te worden als de aandoening stabiel is of als er een gedeeltelijke of volledige respons is, vooropgesteld dat het diergeneesmiddel voldoende goed getolereerd wordt. In geval van progressie van de tumor is het onwaarschijnlijk dat de behandeling succesvol zal zijn en dient deze herzien te worden.

**DOSERINGSTABEL: PALLADIA TABLETTEN VOOR 3,25 MG/KG LICHAAMSGEWICHT**

Lichaamsgewicht van de hond (kg)	Aantal tabletten				
	10 mg (blauw)		15 mg (oranje)		50 mg (rood)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	plus	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	plus	1		
11,6 – 13,0	1	plus	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	plus	3		
17,7 – 19,2	1			plus	1
19,3 – 20,7			1	plus	1
20,8 – 23,0	2			plus	1
23,1 – 26,9			2	plus	1
27,0 – 29,9			3	plus	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			plus	2
34,7 – 36,1			1	plus	2
36,2 – 38,4	2			plus	2
38,5 – 43,0			2	plus	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			plus	3
50,0 – 51,5			1	plus	3
51,6 – 53,8	2			plus	3
53,9 – 58,4			2	plus	3
58,5 – 63,0*					4

\* het aantal tabletten dat nodig is voor honden van minder dan 5,0 kg of meer dan 63 kg lichaamsgewicht, dient berekend te worden op basis van het doseringsvoorschrift van 3,25 mg/kg.

Aanpassing/reductie dosering

Om de bijwerkingen te reguleren, kan de dosis gereduceerd worden tot 2,75 mg/kg lichaamsgewicht of verder tot 2,25 mg/kg lichaamsgewicht, eens per twee dagen toegediend, of de behandeling kan tot 2 weken onderbroken worden (zie tabel Aanpassing dosering in rubriek 4.5).

**4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk**

Verschijnselen van overdosering werden waargenomen in een toxiciteitsstudie, uitgevoerd bij gezonde volwassen Beagles die behandeld werden met 2 mg/kg, 4 mg/kg of 6 mg toceranib/kg eenmaal per twee dagen gedurende 13 opeenvolgende weken zonder onderbreking van de dosering. Toceranib werd goed verdragen bij 2 mg/kg terwijl bijwerkingen werden waargenomen bij sommige honden die behandeld werden met 4 mg/kg zodat een NOAEL niet vastgesteld kon worden.

De honden in de groep die om de dag 6 mg/kg kreeg, vertoonden de meeste bijwerkingen, waaronder een verminderde voedselopname en gewichtsverlies. Sporadisch voorkomende dosis-gerelateerde kreupelheid, stijfheid, zwakte en pijn in de ledematen verdwenen vanzelf zonder behandeling. Anemie en neutropenie en eosinopenie waren dosis-gerelateerd. Twee honden (6 mg/kg) werden na ongeveer 3 weken geëuthanaseerd in verband met klinische toxiciteit, samenhangend met de behandeling, begonnen met een verminderde voedselopname en melena en culminerend in anorexie, gewichtsverlies en hematochezie.

De organen die hoofdzakelijk het doelwit waren van de toxiciteit waren het maag-darmkanaal, het beenmerg, de gonaden en het musculo-skeletale stelsel.

In geval van bijwerkingen na overdosering dient de behandeling onderbroken te worden tot ze verdwenen zijn en daarna weer hervat te worden met de aanbevolen therapeutische dosis. Zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.9 voor richtlijnen voor aanpassing van de dosering.

#### **4.11 Wachtijd**

Niet van toepassing.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

Farmacotherapeutische groep: Anti-neoplastische agentia – Andere proteïne-kinase inhibitoren  
ATCvet code: QL01EX90

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Toceranib is een klein-moleculaire, multi-kinase inhibitor, die zowel een directe anti-tumor als een anti-angiogenese werking heeft. Toceranib remt selectief de tyrosine kinase activiteit van verscheidene leden van de “split kinase receptor tyrosine kinase (RTK)” familie, waarvan sommige betrokken zijn bij tumorgroei, pathologische angiogenese en metastatische progressie van kanker. In zowel biochemische als cellulaire onderzoeken remt toceranib de activiteit van Flk-1/KDR tyrosine kinase (vasculair endotheliale groeifactor receptor, VEGFR2), bloedplaatjes-afhankelijke groeifactor receptor (PDGFR) en stamcelfactor receptor (c-Kit). Toceranib oefent in vitro een anti-proliferatief effect uit op endotheel cellen. Toceranib induceert het stoppen van de celcyclus en de daarop volgende apoptose in tumorcellijnen door expressie van activerende mutaties in de split-kinase RTK, c-Kit. Mastceltumorgroei bij de hond wordt vaak aangestuurd door een activerende mutatie in c-Kit.

De werkzaamheid en veiligheid van Palladia orale tabletten voor de behandeling van mastceltumoren werden bepaald in een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-blinde, multicenter klinische veldstudie met 151 honden met een Patnaik graad II of III recidiverende mastceltumor van de huid, met of zonder betrokkenheid van de regionale lymfklier. De studie omvatte een dubbel-blind placebo-gecontroleerde fase van 6 weken, gevolgd door een ongeblindeerde fase waarin alle honden Palladia ontvingen voor een gemiddelde duur van 144 dagen.

Met Palladia behandelde honden vertoonden een significant grotere objectieve mate van respons (37,2%) vergeleken met honden die met een placebo behandeld waren (7,9%). Na 6 weken behandelen werd een complete respons bij 8,1% en een partiële respons bij 29,1% van de met Palladia behandelde honden waargenomen. Er was ook een significant voordeel van Palladia boven placebo wat betreft het secundaire werkzaamheids-eindpunt, de tijdsduur tot progressie van de tumor (TTP). De mediaan voor TTP voor met Palladia behandelde honden was 9 tot 10 weken en voor met een placebo behandelde honden 3 weken.

Honden die drager waren van wild-type c-kit en honden die drager waren van gemuteerde c-kit vertoonden een significant betere respons op de behandeling dan op de placebo.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij een regime van 3,25 mg toceranib/kg lichaamsgewicht oraal toegediend als tablet, om de dag gedurende 2 weken (7 doses), werden de volgende farmacokinetische parameters voor toceranib in plasma van gezonde Beagles vermeld: eliminatie halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ )  $17,2 \pm 3,9$  uur, tijd tot de maximum plasma concentratie ( $T_{max}$ ) ongeveer  $6,2 \pm 2,6$  uur, maximum plasma concentratie ( $C_{max}$ )



ongeveer  $108 \pm 41$  ng/ml, minimum plasma concentratie ( $C_{\min}$ )  $18,7 \pm 8,3$  ng/ml en de “area under the plasma concentration time-curve” ( $AUC_{0-48}$ )  $2640 \pm 940$  ng·uur/ml.

Toceranib is in hoge mate eiwit-gebonden, tussen 91% en 93%. De absolute biologische beschikbaarheid van toceranib bij orale dosering van 3,25 mg/kg werd bepaald op 86%.

Er werd een lineaire farmacokinetiek waargenomen, ongeacht de wijze van toediening, bij doses tot 5 mg/kg, tweemaal daags toegediend. In een *in-vitro* studie werd toceranib bij honden en katten primair gemetaboliseerd naar het N-oxide derivaat. Er zijn geen *in vivo* gegevens met betrekking tot het lever metabolisme bij honden. Er werden *in vivo* geen verschillen in farmacokinetiek waargenomen tussen de geslachten. Na orale toediening van toceranib fosfaat wordt ongeveer 92% van het toegediende middel uitgescheiden in de feces en 7% in de urine.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tablet kern

Lactose monohydraat

Microkristallijne cellulose

Magnesium stearaat

Silica, colloïdaal watervrij

Crospovidon

#### Tablet coating:

Palladia 10 mg tabletten:

Macrogol, Titaniumdioxide (E171), Lactose monohydraat, Triacetine, Hypromellose, Indigo Carmine Lake (E132)

Palladia 15 mg tabletten:

Macrogol, Titaniumdioxide (E171), Lactose monohydraat, Triacetine, Hypromellose, Sunset Yellow Lake (E110), IJzer-oxide rood (E172)

Palladia 50 mg tabletten:

Macrogol, Titaniumdioxide (E171), Lactose monohydraat, Triacetine, Hypromellose, Talk, IJzer-oxide rood (E172)

### **6.2 Belangrijke onverenigbaarheden**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheidstermijn**

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

### **6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

Kartonnen doos met vier aluminium-PVC kindveilige blister verpakkingen, elke blister bevat 5 film-omhulde tabletten.

Palladia film-omhulde tabletten zijn verkrijgbaar in sterktes van 10 mg, 15 mg en 50 mg.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

**7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunningverlening: 23/09/2009  
Datum van laatste verlenging: 31/07/2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap (<http://www.ema.europa.eu/>).

**VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK**

Niet van toepassing.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN HET GEBRUIK**
- C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRLs)**

**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN HET GEBRUIK**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

**C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRLs)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen doos/tabletten**

**1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Palladia 10 mg film-omhulde tabletten voor honden  
Palladia 15 mg film-omhulde tabletten voor honden  
Palladia 50 mg film-omhulde tabletten voor honden  
toceranib

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 10 mg toceranib (als toceranib fosfaat)  
Elke tablet bevat 15 mg toceranib (als toceranib fosfaat)  
Elke tablet bevat 50 mg toceranib (als toceranib fosfaat)

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Film-omhulde tabletten

**4. VERPAKKINGSGROOTTE**

20 tabletten

**5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS**

Honden



**6. INDICATIE(S)**

**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.  
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

**8. WACHTTIJD**

**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

**10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN**

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: Lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN  
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET  
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.  
Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.

**14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”**

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**17. PARTIJNUMMER FABRIKANT**

Lot



**MINIMALE GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

{Alu/PVC/Blisters}

**1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Palladia 10 mg tabletten voor honden

Palladia 15 mg tabletten voor honden

Palladia 50 mg tabletten voor honden

toceranib



**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Zoetis

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

## **B. BIJSLUITER**

**BIJSLUITER**  
**Palladia 10 mg film-omhulde tabletten voor honden**  
**Palladia 15 mg film-omhulde tabletten voor honden**  
**Palladia 50 mg film-omhulde tabletten voor honden**

**1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLENDE**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

**2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Palladia 10 mg film-omhulde tabletten voor honden  
Palladia 15 mg film-omhulde tabletten voor honden  
Palladia 50 mg film-omhulde tabletten voor honden  
toceranib

**3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke film-omhulde tablet bevat toceranib fosfaat, overeenkomend met 10 mg, 15 mg of 50 mg toceranib als werkzaam bestanddeel.

Elke tablet bevat ook lactose monohydraat, microkristallijne cellulose, magnesium stearaat, colloïdaal silica watervrij en crospovidon.

Palladia zijn ronde tabletten en hebben een gekleurd filmomhulsel om het risico op blootstelling te minimaliseren en te helpen bij het herkennen van de juiste tabletsterkte.

Palladia 10 mg: blauw  
Palladia 15 mg: oranje  
Palladia 50 mg: rood

**4. INDICATIE(S)**

Behandeling van niet-operabele, Patnaik graad II (intermediaire graad) of III (hoge graad), recidiverende mastceltumoren van de huid bij honden.

## **5. CONTRA-INDICATIES**

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende teven of bij honden die bedoeld zijn om mee te fokken.  
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.  
Niet gebruiken bij honden, jonger dan 2 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 3 kg.  
Niet gebruiken bij honden met gastro-intestinale bloedingen. Uw dierenarts zal u adviseren indien dit het geval is bij uw hond.

## **6. BIJWERKINGEN**

Resultaten van de klinische veldstudie, waarbij 151 behandelde en placebo-behandelde honden betrokken waren, toonden aan dat de klinische symptomen van de ziekte (mastceltumor) en de aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen van zeer overeenkomstige aard waren.

Enkele zeer vaak voorkomende bijwerkingen (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en)) die geassocieerd zijn met Palladia tabletten zijn gewichtsverlies, diarree, neutropenie (laag aantal witte bloedcellen), bloed in de feces/hemorragische diarree/gastro-intestinale bloedingen, anorexie, lethargie, braken, kreupelheid/musculoskeletale aandoeningen, dehydratie, dermatitis, pruritus (huidirritatie/krabben) verhoogd alanine aminotransferase, trombocytopenie, verlaagd albumine, verlaagde hematocriet.

Andere bijwerkingen werden vaak gezien (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren) en hadden ernstige gevolgen, dit zijn braken, diarree, anorexie, lethargie, dehydratie, necrose van de huid, koorts, bloed in de feces/hemorragische diarree/gastro-intestinale bloedingen en zweren, misselijkheid, septicaemie, gewichtsverlies, verhoogd alanine aminotransferase en verlaagde hematocriet.

Ook vaak gezien, maar met minder ernstig effect, waren plaatselijke of algehele pijn, misselijkheid, flatulentie, versnelde ademhaling, polydipsie, koorts, urineweginfectie, verhoogd bilirubine, verhoogd creatinine. Sommige honden kunnen ook kleurverlies rond hun neus vertonen, sommige honden kunnen een verandering in vachtkleur vertonen waarbij deze lichter lijkt te worden en sommige honden kunnen haar verliezen.

De volgende bijwerkingen kwamen soms voor (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren):

- Ernstige kreupelheid/musculoskeletale aandoeningen.
- Ernstige circulatoire shock.
- Er waren twee sterfgevallen waarbij er mogelijk een verband was met de behandeling. Bij de ene hond wezen pathologische bevindingen op vasculaire trombose met diffuse intravasale stolling (DIS) en pancreatitis. De andere hond stierf aan een maagperforatie.
- Er waren nog twee sterfgevallen, het verband met de behandeling kon echter niet vastgesteld worden.
- Twee honden kregen een neusbloeding die niet geassocieerd was met trombocytopenie. Een andere hond kreeg een neusbloeding met gelijktijdig diffuse intravasale stolling.
- Drie honden hadden epilepsie-achtige activiteit, verband met de behandeling kon echter niet vastgesteld worden.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiters worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

## **7. DOELDIERSOORT(EN)**

Honden



## **8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK.**

Voor oraal gebruik.

De aanvangsdosis is ongeveer 3,25 mg toceranib/kg lichaamsgewicht, eens per twee dagen toegediend (zie doseringstabel voor details).

De dosis die aan uw hond gegeven wordt, kan door uw dierenarts aangepast zijn om bijwerkingen te beheersen. Daarom dient de dosering dan ook gegeven te worden zoals die door uw dierenarts voorgeschreven is, zelfs als deze verschilt van de doseringstabel.

De toe te dienen dosis dient gebaseerd te zijn op veterinaire beoordelingen, die de eerste zes weken wekelijks uitgevoerd worden en daarna elke zes weken.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de reactie op de behandeling. De behandeling dient voortgezet te worden als de aandoening stabiel is of als er een gedeeltelijke of volledige respons is, vooropgesteld dat het diergeneesmiddel voldoende goed getolereerd wordt. In geval van progressie van de tumor is het onwaarschijnlijk dat de behandeling succesvol zal zijn en dient deze herzien te worden.

**DOSERINGSTABEL: PALLADIA TABLETTEN - 3,25 mg/kg LICHAAMSGEWICHT**

Lichaamsgewicht van de hond (kg)	Aantal tabletten				
	10 mg (blauw)		15 mg (oranje)		50 mg (rood)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	plus	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	plus	1		
11,6 – 13,0	1	plus	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	plus	3		
17,7 – 19,2	1			plus	1
19,3 – 20,7			1	plus	1
20,8 – 23,0	2			plus	1
23,1 – 26,9			2	plus	1
27,0 – 29,9			3	plus	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			plus	2
34,7 – 36,1			1	plus	2
36,2 – 38,4	2			plus	2
38,5 – 43,0			2	plus	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			plus	3
50,0 – 51,5			1	plus	3
51,6 – 53,8	2			plus	3
53,9 – 58,4			2	plus	3
58,5 – 63,0*					4

\* het aantal tabletten dat nodig is voor honden van minder dan 5,0 kg of meer dan 63 kg lichaamsgewicht, dient berekend te worden op basis van het doseringsvoorschrift van 3,25 mg/kg.

**9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING**

De tabletten kunnen met of zonder voedsel toegediend worden.

De tabletten dienen in zijn geheel toegediend te worden en niet te worden gebroken of fijngemaakt.

Als de hond een gebroken tablet uitspuugt na kauwen, dient de tablet weggegooid te worden. Om tot een correcte dosering te komen, kan het nodig zijn om tabletten van verschillende sterktes (“kleuren”) te combineren zoals aangegeven in de tabel.

Als er een dosis gemist is, dient de volgende dosis volgens voorschrift gegeven te worden. De dosis niet verhogen of verdubbelen. Neem contact op met uw dierenarts als er meer dan het voorgeschreven aantal tabletten gegeven is.

Honden dienen na het toedienen nauwkeurig geobserveerd te worden om er zeker van te zijn dat elke tablet doorgeslikt is.

Er zijn enkele medicijnen die u niet aan uw hond dient te geven gedurende de behandeling omdat ze, als ze tegelijk gebruikt worden, ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken. Licht uw dierenarts in over alle medicijnen die u van plan bent aan uw hond toe te dienen, inclusief vrij-verkrijgbare diergeneesmiddelen.

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot potentiële kruisresistentie met andere cytostatische diergeneesmiddelen.

## **10. WACHTTIJD**

Niet van toepassing.

## **11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking na "EXP".

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

## **12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)**

### Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Voor elke mastceltumor die te behandelen is door middel van een operatie, dient operatie de eerste keuze van behandeling te zijn.

### Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

De honden dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Verlaging van de dosis en/of het onderbreken van de dosering kan nodig zijn om bijwerkingen te reguleren. De behandeling dient gedurende de eerste zes weken wekelijks opnieuw beoordeeld te worden en daarna elke zes weken of met intervallen die geschikt geacht worden door de dierenarts. Om deze controles uit te voeren, kan het nodig zijn dat uw dierenarts bloed- en urinemonsters bij uw hond moet afnemen.

- Stop onmiddellijk met Palladia en neem contact op met uw dierenarts als u een van de volgende veranderingen bij uw hond waarneemt:
  - ✓ Weigeren om te eten
  - ✓ Braken of waterige ontlasting (diarree), speciaal indien vaker dan tweemaal in 24 uur.
  - ✓ Zwarte teerachtige ontlasting
  - ✓ Helder rood bloed in braaksel of ontlasting
  - ✓ Onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen
  - ✓ Of indien uw hond andere veranderingen vertoont waar u zich bezorgd over maakt

De behandeling dient blijvend gestaakt te worden als ernstige bijwerkingen zich opnieuw voordoen of aanwezig blijven ondanks een passende ondersteunende zorg en verlaging van de dosis.

### Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

- Kinderen mogen niet in contact komen met Palladia. Houd kinderen weg van feces, urine of braaksel van behandelde honden.
- Indien u zwanger bent, dient u Palladia niet routinematig toe te dienen, als u er echter toch voor kiest om deze tabletten aan uw hond te geven, dient u bijzonder zorgvuldig te zijn en de onderstaande aanwijzingen voor gebruik op te volgen.

- Als Palladia per ongeluk door u of een gezinslid ingenomen is (ingeslikt dan wel opgegeten) dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd. Het is belangrijk om de arts deze bijsluiter te laten zien. In geval van accidentele ingestie van Palladia kunt u maagklachten ervaren, waaronder braken en diarree.

De volgende aanwijzingen voor gebruik zullen helpen om de blootstelling aan het werkzaam bestanddeel van Palladia voor u en andere huisgenoten tot een minimum te beperken.

- Iedere huisgenoot die uw hond Palladia geeft, dient na het hanteren van de tabletten altijd de handen te wassen.
- Als u de tabletten hanteert:
  - ✓ De tabletten niet breken of fijnmaken.
  - ✓ De Palladia tabletten dienen nadat ze uit de blister genomen zijn onmiddellijk aan de hond toegediend te worden en dienen niet ergens gelaten te worden waar ze door kinderen opgepakt ofingeslikt zouden kunnen worden.
  - ✓ De blister altijd terugdoen in de kartonnen doos nadat er een tablet/tabletten uit genomen is/zijn.
  - ✓ Als de Palladia tablet verstopt is in voedsel, verzekert u zich er dan van dat uw hond de hele dosis opgegeten heeft. Dit zal het risico beperken dat kinderen of andere huisgenoten per ongeluk met Palladia in contact komen.

#### Dracht, lactatie of vruchtbaarheid:

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende teven of bij honden die bedoeld zijn om mee te fokken (zie rubriek 5). Van andere verbindingen in deze anti-angiogenetische klasse van anti-neoplastische middelen is bekend dat ze een toename geven van embryo-sterfte en foetale afwijkingen. Daar angiogenese een kritiek onderdeel van de embryonale en foetale ontwikkeling is, zal te verwachten zijn dat remming van de angiogenese na toediening van Palladia zal resulteren in ongunstige gevolgen voor de drachtigheid van de teef.

#### Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met toceranib. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot potentiële kruisresistentie met andere cytostatische diergeneesmiddelen. Daar toceranib waarschijnlijk voor een groot gedeelte in de lever geëlimineerd wordt, dient de combinatie met andere substanties die remming van leverenzymen kunnen induceren met voorzichtigheid gebruikt te worden. Het is niet bekend in hoeverre toceranib de eliminatie van andere substanties kan beïnvloeden. Gebruik niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen met voorzichtigheid in combinatie met Palladia, vanwege een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of perforatie.

#### Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Verschijselen van overdosering werden waargenomen in een toxiciteitsstudie, uitgevoerd bij gezonde volwassen Beagles die behandeld werden met 2 mg/kg, 4 mg/kg of 6 mg toceranib/kg eenmaal per twee dagen gedurende 13 opeenvolgende weken zonder onderbreking van de dosering. Toceranib werd goed verdragen bij 2 mg/kg terwijl bijwerkingen werden waargenomen bij sommige honden die behandeld werden met 4 mg/kg.

De honden in de groep die om de dag 6 mg/kg kreeg, vertoonden de meeste bijwerkingen, waaronder een verminderde voedselopname en gewichtsverlies. Sporadisch voorkomende dosis-gerelateerde kreupelheid, stijfheid, zwakte en pijn in de ledematen verdwenen vanzelf zonder behandeling. Anemie en neutropenie en eosinopenie waren dosis-gerelateerd. Twee honden (6 mg/kg) werden na ongeveer 3 weken geëuthanaseerd in verband met klinische toxiciteit, samenhangend met de behandeling, begonnen met een verminderde voedselopname en melena en culminerend in anorexie, gewichtsverlies en hematochezie.



De organen die hoofdzakelijk het doelwit waren van de toxiciteit waren het maag-darmkanaal, het beenmerg, de gonaden en het musculo-skeletale stelsel.

In geval van bijwerkingen na overdosering dient de behandeling onderbroken te worden tot ze verdwenen zijn en daarna weer hervat te worden met de aanbevolen therapeutische dosis.

### **13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Vraag aan uw dierenarts wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

### **14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN**

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap (<http://www.ema.europa.eu>)

### **15. OVERIGE INFORMATIE**

Kartonnen doos met vier Aluminium-PVC kindveilige blister verpakkingen.  
Elke blister bevat 5 tabletten.

De tabletten zijn verkrijgbaar in drie verschillende sterktes.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **Speciale informatie voor de dierenarts**

De honden dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Verlaging van de dosis en/of het onderbreken van de dosering kan nodig zijn om bijwerkingen te reguleren. De behandeling dient gedurende de eerste zes weken wekelijks opnieuw beoordeeld te worden en daarna elke zes weken of met intervallen die geschikt geacht worden door de dierenarts. Bij de evaluaties dienen de klinische symptomen die gemeld zijn door de eigenaar van het dier te worden beoordeeld.

Om de tabel voor het aanpassen van de dosering op de juiste manier te gebruiken, wordt aanbevolen om een complete bloedceltelling, serum chemie bepaling en urine analyse uit te voeren voor de aanvang van de behandeling en ongeveer een maand na het begin van de behandeling en vervolgens met intervallen van ongeveer zes weken of zoals bepaald door de dierenarts. De periodieke controle van de laboratoriumwaarden dient uitgevoerd te worden aan de hand van de klinische symptomen en de toestand van het dier en de resultaten van de laboratoriumwaarden bij eerdere bezoeken.

De veiligheid van Palladia werd geëvalueerd bij honden met een mastceltumor met het volgende:

- absolute neutrofielentelling >1500/microliter
- hematocriet >25%
- bloedplaatjestelling >75.000/microliter
- ALT of AST <3 x bovenste grens van de normaalwaarde
- Bilirubine <1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde
- Creatinine <2,5 mg/dl
- Bloed ureum stikstof <1,5 x bovenste grens van de normaalwaarde

Palladia kan vasculaire dysfunctie veroorzaken die kan leiden tot oedeem en trombo-embolie, inclusief pulmonaire trombo-embolie. Staak de behandeling totdat de klinische verschijnselen en klinische

pathologie genormaliseerd zijn. Voordat een operatie uitgevoerd wordt, dient de behandeling gedurende tenminste 3 dagen onderbroken te worden om zeker te zijn van vasculaire homeostase.

Als er een systemische mastocytose aanwezig is, dient een standaard preventieve behandeling ingesteld te worden (bv. H-1 en H-2 blokkers) voordat er met Palladia begonnen wordt, om een klinisch significante mastceldegranulatie en daaruit voortkomende potentieel ernstige systemische bijwerkingen te vermijden of te minimaliseren.

Palladia is geassocieerd met diarree of gastro-intestinale bloedingen die ernstig kunnen zijn en een directe behandeling vereisen. Onderbreking van de dosering en verlaging van de dosis kunnen nodig zijn, afhankelijk van de ernst van de klinische symptomen.

In zeldzame gevallen traden ernstige en soms fatale gastro-intestinale complicaties op, inclusief gastro-intestinale perforatie, bij honden die behandeld werden met Palladia. Indien de verdenking bestaat op gastro-intestinale ulceratie, al dan niet veroorzaakt door Palladia of door mastceltumordegranulatie, dient de toediening van Palladia gestaakt te worden en een passende behandeling ingesteld te worden.

Toceranib wordt gemetaboliseerd in de lever en aangezien studies betreffende de effecten bij nier- of leverbeschadiging ontbreken, dient het met voorzichtigheid gebruikt te worden bij honden met een leveraandoening.

De behandeling dient blijvend gestaakt te worden als ernstige bijwerkingen zich opnieuw voordoen of aanwezig blijven ondanks een passende ondersteunende zorg en verlaging van de dosis zoals beschreven in de onderstaande tabel.

<b>Aanpassing dosering, gebaseerd op klinische symptomen/pathologie</b>	
<b>Klinische symptomen/pathologie</b>	<b>Aanpassing dosering*</b>
<b>Anorexie</b>	
< 50% voedselopname $\geq 2$ dagen	Behandeling onderbreken en een verandering van dieet instellen $\pm$ ondersteunende behandeling totdat de voedselopname verbetert, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Diarree</b>	
<4 x waterige ontlasting/dag, < 2 dagen of slappe ontlasting	Dosering handhaven en ondersteunende behandeling instellen.
>4 x waterige ontlasting/dag, of $\geq 2$ dagen	Behandeling onderbreken tot ontlasting weer vorm heeft en ondersteunende behandeling instellen, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Gastro-intestinale bloeding</b>	
Vers bloed in de ontlasting of zwarte teerachtige ontlasting >2 dagen of vrij bloed of bloedstolsels in de ontlasting	Behandeling onderbreken en ondersteunende behandeling instellen tot alle klinische symptomen van bloed in de ontlasting opgelost zijn, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Hypoalbuminemie (albumine)</b>	
Albumine < 1,5 g/dl	Behandeling onderbreken totdat > 1,5 g/dl en klinische symptomen normaal, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Neutropenie (neutrofielen telling)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Dosering handhaven
<1000/ $\mu$ l of koorts door neutropenie of infectie	Behandeling onderbreken tot >1000/ $\mu$ l en klinische symptomen normaal, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Anemie (hematocriet)</b>	
>26%	Dosering handhaven
$\leq 26\%$	Behandeling onderbreken tot >26%, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Hepatische Toxiciteit (ALT, AST)</b>	
>1x–3x bovenste grens van de normaalwaarde	Dosering handhaven; staak het gebruik van hepatotoxische middelen (indien deze gebruikt werden).
>3x bovenste grens van de normaalwaarde	Behandeling onderbreken tot $\leq 3x$ bovenste grens van de normaalwaarde, staak het gebruik van hepatotoxische middelen (indien deze gebruikt werden), daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Renale toxiciteit (creatinine)</b>	
<1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde	Dosering handhaven
$\geq 1,25$ x bovenste grens van de normaalwaarde	Behandeling onderbreken tot <1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Gelijktijdig anemie, azotemie, hypoalbuminemie en hyperfosfatemie</b>	
Behandeling 1 tot 2 weken onderbreken totdat de waarden verbeterd zijn en albumine > 2,5 g/dl, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.	

\* Een verlaging van de dosis met 0,5 mg/kg is een verlaging van 3,25 mg/kg tot 2,75 mg/kg of van 2,75 mg/kg tot 2,25 mg/kg. De dosis mag niet < 2,2 mg/kg zijn.