

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI DÝRALYFS

Palladia 10 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda
Palladia 15 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda
Palladia 50 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda

2. INNIHALDSLÝSING

Virkt innihaldsefni:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur tóceraníbfosfat sem jafngildir 10 mg, 15 mg eða 50 mg af tóceraníbi.

Hjálparefni:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Palladia 10 mg: Kringlóttar, bláar töflur
Palladia 15 mg: Kringlóttar, appelsínugular töflur
Palladia 50 mg: Kringlóttar, rauðar töflur

Hver tafla er merkt með styrkleikanum (10, 15 eða 50) á annarri hliðinni, en hin hliðin er auð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Dýrategundir

Hundar

4.2 Ábendingar fyrir tilgreindar dýrategundir

Meðferð hjá hundum við endurkomnum, óskurðtækum mastfrumuæxlum í húð skv. II. (millistig) eða III. (hástig) stigi á Patnaik-skala.

4.3 Frábendingar

Gefið ekki hvolpafullum eða mjólkandi tíkum eða hundum sem ætlaðir eru til undaneldis.
Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
Gefið ekki hundum undir 2 ára aldri eða undir 3 kg að þyngd.
Gefið ekki hundum með blæðingu í meltingarvegi.

4.4 Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund

Þegar hægt er að meðhöndla mastfrumuæxli með skurðaðgerð, á skurðaðgerð að vera fyrsta meðferðarval.

4.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Fylgjast á vel með hundunum. Verið getur að minnka þurfi skammta og/eða rjúfa skammtagjöf til að ná stjórn á aukaverkunum. Endurskoða á meðferð vikulega fyrstu sex vikurnar og á sex vikna fresti

eftir það eða með því millibili sem dýralækni þykir við hæfi. Við mat á að taka tillit til einkenna sem eigandi gæludýrsins tilkynnir um.

Til að nota skammtaaðlögunartöfluna á réttan hátt er ráðlegt að fram fari heildarblóðkornatalning, rannsókn á efnum í sermi og þvaggreining áður en meðferð hefst og um það bil einum mánuði eftir að meðferð er hafin; eftir það á um sex vikna fresti eða samkvæmt ákvörðun dýralæknis. Hafa á reglubundið eftirlit með rannsóknastofubreytum ef einkenni og ástand dýrsins jafnt sem niðurstöður úr rannsóknum við fyrri komur gefa tilefni til.

Öryggi Palladia var metið hjá hundum með mastfrumuæxli með eftirfarandi blóðgildi:

- Heildardaufkyrningafjöldi >1500/míkrólítra
- Blóðkornaskil >25%
- Blóðflagnafjöldi >75.000/míkrólítra
- ALT eða AST <3 x efri eðlileg mörk
- BÍlírúbín <1,25 x efri eðlileg mörk
- Kreatínín <2,5 mg/dl
- Úrea (BUN) <1,5 x efri eðlileg mörk

Palladia getur valdið skertri æðastarfsemi sem getur leitt til bjúgs og segareks, að meðtöldu segareki í lungum. Stöðvið meðferð þar til einkenni og meinafræðilegar breytur eru komin í samt lag. Áður en til skurðaðgerðar kemur á að stöðva meðferð í a.m.k. 3 daga til þess að tryggja að jafnvægi sé komið á æðar.

Ef almennt mastfrumnager (mastocytosis) er til staðar á að beita hefðbundinni forvarnarmeðferð (t.d. H-1 og H-2 blokkum) áður en farið er að nota Palladia til að koma í veg fyrir eða lágmarka klínískt mikilvæga úrkornun mastfrumuæxlis og almennar aukaverkanir sem af því leiða og geta verið alvarlegar.

Palladia hefur valdið niðurgangi eða blæðingu í meltingarvegi sem getur verið alvarleg og kallað á tafarlausu meðferð. Nauðsynlegt getur verið að rjúfa skömmtun og minnka skammta og fer það eftir því hve alvarleg einkennin eru.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa komið fram alvarlegir og stundum banvænir fylgikvillar í meltingarvegi, að meðtalinni raufun í meltingarvegi hjá hundum sem fá Palladia (sjá kafla 4.6). Ef grunur leikur á sáramyndun í meltingarvegi, hvort sem hún er af völdum Palladia eða úrkornunar mastfrumuæxlis, á að stöðva gjöf Palladia og veita viðeigandi meðferð.

Tóceraníb umbrotnar í lifur og þar sem rannsóknir á áhrifum skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki farið fram, á að fara varlega í að nota það hjá hundum með lifrarsjúkdóma.

Stöðva á meðferð til frambúðar ef alvarlegar aukaverkanir koma fram aftur eða eru þrálátar þrátt fyrir viðeigandi stuðningsmeðferð og skammtaminnkun eins og lýst er í eftirfarandi töflu.

Skammtaaðlögun byggð á einkennum/meinafræði	
Einkenni/meinafræði	Skammtaaðlögun*
Lystarleysi	
<50% fæðuneysla ≥ 2 daga	Stöðva meðferð og gera breytingar á mataræði \pm stuðningsmeðferð þar til fæðuneysla hefur batnað. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Niðurgangur	
<4 vatnskenndar hægðir/dag í < 2 daga eða linar hægðir	Halda óbreyttum skammti og koma á stuðningsmeðferð
>4 vatnskenndar hægðir/dag eða vatnskenndar hægðir ≥ 2 daga	Stöðva meðferð þar til hægðir eru mótaðar og koma á stuðningsmeðferð. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Blæðing frá meltingarvegi	
Ferskt blóð í hægðum eða svartar, tjörukenndar hægðir > 2 daga eða greinileg blæðing eða blóðkekkir í hægðum	Stöðva meðferð og koma á stuðningsmeðferð þar til öll merki um blóð í hægðum eru horfin. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Albúmínrestur (albúmín)	
Albúmín <1,5 g/dl	Stöðva meðferð þar til gildi eru >1,5 g/dl og einkenni eru eðlileg. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Daufkyrningafæð (daufkyrningafjöldi)	
>1.000/ μ l	Halda óbreyttum skammti
≤ 1.000 / μ l eða hiti eða sýking af völdum daufkyrningafæðar	Stöðva meðferð þar til gildi eru >1.000/ μ l og einkenni eru eðlileg. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Blóðleysi (blóðkornaskil)	
>26%	Halda óbreyttum skammti
$\leq 26\%$	Stöðva meðferð þar til gildi eru >26%. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Eiturverkanir á lifur (ALT, AST)	
>1x – 3 x efri eðlileg mörk	Halda óbreyttum skammti; ef lyf sem haft geta eitúráhrif á lifur eru notuð skal hætta notkun þeirra
>3 x efri eðlileg mörk	Stöðva meðferð þar til gildi eru ≤ 3 x efri eðlileg mörk. Ef lyf sem haft geta eitúráhrif á lifur eru notuð skal hætta notkun þeirra. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Eiturverkanir á nýru (kreatínín)	
<1,25 x efri eðlileg mörk	Halda óbreyttum skammti
$\geq 1,25$ x efri eðlileg mörk	Stöðva meðferð þar til gildi eru <1,25 x efri eðlileg mörk. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Samhliða blóðleysi, blóðnituraukning (azotemia), albúmínrestur og blóðfosfatsóhóf	
Stöðva meðferð í 1 til 2 vikur þar til gildi hafa batnað og albúmín er >2,5 g/dl. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg.	

*0,5 mg/kg skammtaminnkun er minnkun úr 3,25 mg/kg í 2,75 mg/kg eða úr 2,75 mg/kg í 2,25 mg/kg. Skammturinn á ekki að vera <2,2 mg/kg.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Palladíá getur skert frjósemi karla og kvenna og hamlað þroska fósturvísa/fóstra. Forðist snertingu við töflur, saur, þvag og ælu hunda í meðferð. Töflurnar verður að gefa í heilu lagi og þær á ekki að brjóta eða mylja. Ef hundur skilur eftir brot úr töflu eftir að hann hefur tuggið hana, á að farga henni. Þvoiid hendur vandlega upp úr vatni og sápu eftir að hafa handfjatlað lyfið og fargað ælu, þvagi eða saur úr hundum í meðferð.

Pungaðar konur eiga alla jafna ekki að gefa Palladia. Þær eiga að forðast að snerta saur, þvag og ælu hunda í meðferð og brotnar eða rakar Palladia töflur.

Það getur verið skaðlegt fyrir börn að neyta Palladia. Börn mega ekki snerta lyfið. Haldið börnum frá saur, þvagi eða ælu hunda í meðferð.

Óþægindi frá meltingarvegi svo sem uppköst eða niðurgangur geta komið fram ef dýralyfið er tekið inn fyrir slysi. Ef sá sem annast lyfjagjöf tekur dýralyfið inn fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

4.6 Aukaverkanir (tíðni og alvarleiki)

Niðurstöður úr klínískri vettvangsrannsókn sem tók til 151 hunds sem fékk lyfið og lyfleysu sýndu að einkenni sjúkdómsins (mastfrumuæxli) og meðferðartengdar aukaverkanir eru í eðli sínu mjög svipuð.

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)

Vægar eða miðlungi miklar:

- Niðurgangur, daufkyrningafæð, þyngdartap, blóð í saur/blæðandi niðurgangur/blæðing í meltingarvegi, lystarleysi, svefnhöfgi, uppköst; holti/stoðkerfisröskun, vessaþurrð, húðbólga, kláði; hækkaður alanín amínótransferasi, blóðflagnafæð, lækkað albúmín, lækkuð blóðkornaskil.

Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)

Alvarlegar:

- Uppköst, niðurgangur, lystarleysi, svefnhöfgi, vessaþurrð, sótthiti, blóð í hægðum/blæðandi niðurgangur/blæðing í meltingarvegi, skeifugarnarsár, ógleði, blóðeitrun, húðdrep, þyngdartap; hækkaður alanín amínótransferasi, lækkuð blóðkornaskil.

Vægar eða miðlungi miklar:

- Staðbundinn eða útbreiddur verkur, ógleði, hraðöndun, ofþorsti (polydipsia), vindgangur, sótthiti, aflitun á trýni; breytingar á feldlit, hárlas, þvagfærasýking; hækkað bílírúbín, hækkað kreatínín.

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum sem fá meðferð)

- Alvarleg holti/stoðkerfisröskun.
- Alvarlegt blóðrásarlost.
- Tvö dauðsföll voru hugsanlega meðferðartengd. Hjá öðrum hundinum leiddu meinafræðilegar niðurstöður í ljós blóðstorkusótt (DIC) og brisbólgu. Hinn hundurinn dó eftir magaraufun.
- Um tvö önnur dauðsföll var að ræða; þó var ekki hægt að staðfesta tengsl við meðferðina.
- Tveir hundar fengu blóðnasir sem tengdist ekki blóðflagnafæð. Annar hundur fékk blóðnasir með blóðstorkusótt.
- Þrír hundar fengu eins konar flog; þó var ekki hægt að staðfesta tengsl við meðferðina.

4.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Dýralyfið má ekki nota handa hvolpafullum eða mjólkandi tíkum eða hundum sem ætlaðir eru til undaneldis (sjá kafla 4.3). Vitað er að önnur æxlisemjandi lyf sem hamla æðamyndun valda auknum fósturvísadauða og fósturfrávikum. Þar sem æðamyndun er snar þáttur í fósturvísu- og fósturþroska, má búast við að hömlun á æðamyndun eftir gjöf Palladia hafi óæskileg áhrif á meðgöngu hjá tíkum.

4.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar á tóceraníbi. Engar upplýsingar eru um hugsanlegt krossónæmi við önnur frumuhemjandi lyf. Þar sem brotthvarf tóceraníbs verður líklega að miklu leyti

með umbrotum í lifur, á að fara varlega í að nota dýralyfið með öðrum lyfjum sem geta virkjað eða hamlað lifrarendímum.

Ekki er vitað að hve miklu leyti tóceraníb gæti haft áhrif á brotthvarf annarra efna.

Notið bólgueyðandi gigtarlyf með varúð á sama tíma og Palladia vegna aukinnar hættu á sáramyndun eða raufun í meltingarvegi.

4.9 Skammtar og íkomuleið

Til inntöku.

Töflurnar má gefa með eða án matar.

Ráðlagður upphafsskammtur er 3,25 mg af tóceraníbi/kg líkamsþyngdar, gefinn annan hvorn dag (sjá nánar í skammtatöflu).

Skammturinn sem gefinn er á að byggjast á mati dýralæknis og það á að fara fram vikulega fyrstu sex vikurnar og síðan á sex vikna fresti. Meðferðarlengd fer eftir meðferðarsvörun. Meðferð á að halda áfram ef sjúkdómur er í jafnvægi eða við svörun að einhverju eða öllu leyti, að því tilskildu að lyfið þolist nægilega vel. Ef æxlið vex er ólíklegt að meðferð beri árangur og skal þá endurskoða hana.

SKAMMTATAFLA: PALLADIA TÖFLUR MIÐAÐ VIÐ 3,25 MG/KG LÍKAMSPYNGDAR

Líkamsþyngd hunds (kg)	Fjöldi taflna			
	10 mg (bláar)		15 mg (appelsínugular)	50 mg (rauðar)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	plús	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	plús	1	
11,6 – 13,0	1	plús	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	plús	3	
17,7 – 19,2	1			plús 1
19,3 – 20,7			1	plús 1
20,8 – 23,0	2			plús 1
23,1 – 26,9			2	plús 1
27,0 – 29,9			3	plús 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			plús 2
34,7 – 36,1			1	plús 2
36,2 – 38,4	2			plús 2
38,5 – 43,0			2	plús 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			plús 3
50,0 – 51,5			1	plús 3
51,6 – 53,8	2			plús 3
53,9 – 58,4			2	plús 3
58,5 – 63,0*				4

* fjölda taflna sem þarf fyrir hunda undir 5,0 kg eða yfir 63 kg líkamsþyngdar á að reikna út á grundvelli skammtaáætlunarinnar 3,25 mg/kg.

Skammtaaðlögun/-minnkun:

Til þess að ná tókum á aukaverkunum má minnka skammt í 2,75 mg/kg líkamsþyngdar eða jafnvel í 2,25 mg/kg líkamsþyngdar gefið annan hvorn dag eða stöðva meðferð í allt að tvær vikur (sjá töflu um skammtaaðlögun í kafla 4.5).

4.10 Ofskömmun (einkenni, bráðameðferð, móteitur), ef þörf krefur

Vart varð við merki um ofskömmun í rannsókn á eiturverkunum sem gerð var á heilbrigðum, fullorðnum Beagle hundum sem fengu 2 mg/kg, 4 mg/kg eða 6 mg af tóceraníbi/kg einu sinni á dag annan hvorn dag í 13 vikur samfelld án skammtarofa. Tóceraníb þoldist vel í 2 mg/kg, en vart varð við aukaverkanir hjá sumum hundum sem fengu 4 mg/kg og því var ekki hægt að ákvarða mörk sýnilegra aukaverkana (NOAEL).

Hundarnir í hópnum sem fékk 6 mg/kg annan hvorn dag fundu fyrir flestum aukaverkunum sem voru m.a. minnkuð fæðuneysla og þyngdartap. Slitrótt skammtaháð holti, stirðleiki, þröttleysi og verkur í útlimum hurfu án meðferðar. Blóðleysi og daufkyrningafæð og eósínfíklaþurrð (eosinopenia) voru skammtaháðar aukaverkanir. Tveir hundar (6 mg/kg) voru aflífaðir eftir um 3 vikur vegna meðferðarháðra, klínískra eiturverkana sem hófust með minni fæðuneyslu og sortusaur, en náðu hámarki með lysterleysi, þyngdartapi og fersku, rauðu blóði í hægðum (hematochezia).

Helstu marklíffæri eiturverkana eru meltingarvegur, beinmergur, kynkirtlar og stoðkerfi.

Komi til aukaverkana eftir ofskömmun á að stöðva meðferð þar til þær hafa lagast og hefja hana síðan aftur í ráðlögðum meðferðarskammti. Sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.9 varðandi leiðbeiningar um skammtaaðlögun.

4.11 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Á ekki við

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf - Aðrir próteínkínasahemlar.

ATCvet flokkur: QL01EX90

5.1 Lyfhrif

Tóceraníb, sem er lítil sameind, er hemill margra kínasa og hefur bæði beina verkun á æxli og hamlar æðamyndun. Tóceraníb hefur sértæka hamlandi verkun á týrósínkínasavirkni nokkurra kínasa í flokki „split“ kínasa RTK (receptor tyrosine kinase), en sumir þeirra tengjast æxlisvexti, óeðlilegri æðamyndun og meinvörpun krabbameins. Tóceraníb hamlaði virkni Flk-1/KDR týrósínkínasa (viðtaka æðapelsvaxtarþáttar, VEGFR2), viðtaka blóðflögumyndaðs vaxtarþáttar (PDGFR) og viðtaka stofnfrumuþáttar (c-Kit), bæði í lífefnafræði- og frumuprófum. Tóceraníb vannur gegn fjölgun þekjufrumna *in vitro*. Tóceraníb stöðvar frumuhringinn og veldur í kjölfarið stýrðum frumudauða (apoptosis) í æxlisfrumulínum sem tjá virkjunarstökkbreytingar í „split“ kínasa RTK, c-Kit. Vöxtur mastfrumuæxla í hundum ræðst oft af virkjunarstökkbreytingu í c-Kit.

Verkun og öryggi Palladia taflna til inntöku í meðferð við mastfrumuæxlum voru metin í slembiráðaðri, tvíblindri, fjölsetra, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem hundarnir voru meðhöndlaðir heima fyrir og var um að ræða 151 hund með endurkomin mastfrumuæxli í húð skv. II. eða III. stigi á Patnaik-skala, með eða án staðbundinna eitilhnúta. Rannsóknin skiptist í 6 vikna tvíblindan hluta með samanburði við lyfleysu og síðan afblindaðan hluta þar sem allir hundar fengu Palladia í að meðaltali 144 daga.

Hlutlægt svörunartíðni var marktækt hærri en hjá hundum sem fengu Palladia (37,2%) miðað við hunda sem fengu lyfleysu (7,9%). Eftir 6 vikna meðferð sást fullkomin svörun hjá 8,1% og

hlutasvörun hjá 29,1% hunda sem fengu meðferð með Palladia. Einnig var marktækur ávinningur af Palladia miðað við lyfleysu varðandi viðbótar endapunkturinn, tíma þar til æxli fer að stækka. Miðgildistími fram að æxlisstækkun (TTP) hjá hundum sem fengu Palladia var 9 til 10 vikur og hjá hundum sem fengu lyfleysu var hann 3 vikur.

Bæði hundar sem voru með villigerð c-kit og þeir hundar sem voru með stökkbreytt c-kit svöruðu meðferð marktækt betur en þeir sem fengu lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Með skammtaáætlun þar sem 3,25 mg af tóceraníbi/kg líkamsþyngdar voru gefin með töflu til inntöku annan hvorn dag í 2 vikur (7 skammtar), má sjá eftirfarandi lyfjahvarfabreytur tóceraníbs í plasma hjá heilbrigðum Beagle hundum: Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ klst., tími að hámarksþéttni í plasma (T_{max}) um $6,2 \pm 2,6$ klst., hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um 108 ± 41 ng/ml, lágmarksplasmaþéttni (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml og flatarmál undir plasmaþéttnitímaferli (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·klst./ml.

Tóceraníb er mjög próteinbundið, milli 91% og 93%. Nýting tóceraníbs í skömmtum til inntöku sem námu 3,25 mg/kg reyndist vera 86%.

Línuleg lyfjahvörf sáust, hver svo sem íkomuleiðin var, við skammta sem námu allt að 5 mg/kg tvisvar á dag. Í *in vitro* rannsókn umbrotnaði tóceraníb aðallega í N-oxíð afleiðuna hjá hundum og köttum. Engar *in vivo* upplýsingar liggja fyrir um lifrarumbrot hjá hundum. Ekki varð vart við neinn kynjamun á lyfjahvörfum *in vivo*. Eftir að tóceraníbfosfat hefur verið gefið til inntöku skiljast um 92% gefins lyfs út í saur, en 7% skiljast út með þvagi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Kísilkvoða, vatnsfrí
Krospóvídón

Töfluhúð:

Palladia 10 mg töflur:

Makrógól, títantvíoxíð (E171), laktósaeinhýdrat, tríacetín, hýprómellósi, Indigo Carmin Lake (E132)

Palladia 15 mg töflur:

Makrógól, títantvíoxíð (E171), laktósaeinhýdrat, tríacetín, hýprómellósi, Sunset Yellow Lake (E110), rautt járnnoxíð (E172)

Palladia 50 mg töflur:

Makrógól, títantvíoxíð (E171), laktósaeinhýdrat, tríacetín, hýprómellósi, talkúm, rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol dýralyfsins í söluumbúðum: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

6.5 Gerð og samsetning innri umbúða

Pappaaskja með fjórum ál-PVC þynnuspjöldum með barnaöryggislökun og inniheldur hvort þynnuspjald 5 filmuhúðaðar töflur.

Palladia filmuhúðaðar töflur fást í 10 mg, 15 mg og 50 mg styrkleika.

6.6 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/09/100/001 (10 mg töflur)

EU/2/09/100/002 (15 mg töflur)

EU/2/09/100/003 (50 mg töflur)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23/09/2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31/07/2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>).

TAKMARKANIR Á SÖLU, DREIFINGU OG/EÐA NOTKUN

Á ekki við.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Dýralyfið er lyfseðilsskylt.

C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA

Á ekki við

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pappaaskja/töflur

1. HEITI DÝRALYFS

Palladia 10 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.

Palladia 15 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.

Palladia 50 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.

Tóceraníb

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af tóceraníbi sem tóceraníbfosfat.

Hver tafla inniheldur 15 mg af tóceraníbi sem tóceraníbfosfat.

Hver tafla inniheldur 50 mg af tóceraníbi sem tóceraníbfosfat.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

4. PAKKNINGASTÆRÐ

20 töflur.

5. DÝRATEGUNDIR

Hundar



6. ÁBENDING(AR)

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á

Förgun: Lesið fylgiseðil.

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á

Dýralyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Ál –PVC/Þynnur

1. HEITI DÝRALYFS

Palladia 10 mg töflur fyrir hunda.

Palladia 15 mg töflur fyrir hunda.

Palladia 50 mg töflur fyrir hunda.

tóceraníb



2. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Zoetis

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEDILL:
Palladia 10 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.
Palladia 15 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.
Palladia 50 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.

1. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA OG ÞESS FRAMLEIÐANDA SEM BER ÁBYRGÐ Á LOKASAMÞYKKT, EF ANNAR

Markaðsleyfishafi:
Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGÍA

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:
Pfizer Italia s.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
ÍTALÍA

2. HEITI DÝRALYFS

Palladia 10 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.
Palladia 15 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.
Palladia 50 mg filmuhúðaðar töflur fyrir hunda.
tóceraníb.

3. VIRK(T) INNIHALDSEFNI OG ÖNNUR INNIHALDSEFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur tóceraníbfosfat sem jafngildir 10 mg, 15 mg eða 50 mg af tóceraníbi.

Hver tafla inniheldur jafnframt laktósaeinhýdrat, örkristallaðan sellulósa, magnesíumsterat, vatnsfría kísilkvoðu og krosþvídón.

Palladia eru kringlóttar töflur með litaðri filmuhúð til að lágmarka hættu á snertingu við virka efnið og stuðla að því að greina megri réttan töflustyrkleika:

Palladia 10 mg: bláar
Palladia 15 mg: appelsínugular
Palladia 50 mg: rauðar

4. ÁBENDING(AR)

Meðferð við endurkomnum, óskurðtækum mastfrumuæxlum í húð skv. II. (millistig) eða III. (hástig) stigi á Patnaik-skala.

5. FRÁBENDINGAR

Gefið ekki hvolpafullum tíkum eða hundum sem ætlaðir eru til undaneldis.
Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna .
Gefið ekki hundum undir 2 ára aldri eða undir 3 kg að þyngd.
Gefið ekki hundum með blæðingu í meltingarvegi. Dýralæknirinn lætur vita ef það á við um þennan hund.

6. AUKAVERKANIR

Niðurstöður úr klínískri rannsókn þar sem hundarnir voru meðhöndlaðir heima fyrir sem tók til 151 hunds sem fékk lyfið eða lyfleysu sýndu að einkenni sjúkdómsins (mastfrumuæxli) og meðferðartengdar aukaverkanir eru í eðli sínu mjög svipuð.

Nokkrar mjög algengar aukaverkanir sem tengjast Palladia töflum (koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð) eru þyngdartap, niðurgangur, daufkyrningafæð (lítill fjöldi hvítra blóðkorna), blóð í saur, blæðandi niðurgangur, blæðing og sár í meltingarvegi, lystarleysi, svefnhöfgi, uppköst; holti/stoðkerfisröskun, vessaþurrð, húðbólga, kláði, hækkaður alanín amínótransferasi, blóðflagnafæð, lækkað albúmín, lækkuð blóðkornaskil.

Aðrar aukaverkanir sem eru algengar (koma fram hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð) hafa alvarleg áhrif. Þær eru uppköst, niðurgangur, lystarleysi, svefnhöfgi, vessaþurrð, húddrep, sótthiti, blóð í saur/blæðandi niðurgangur, blæðing og sár í meltingarvegi, ógleði, blóðeitrun, þyngdartap, hækkaður alanín amínótransferasi, lækkuð blóðkornaskil.

Algengar, en ekki eins alvarlegar aukaverkanir voru einnig staðbundinn eða útbreiddur verkur, ógleði, hraðöndun, ofþorsti (polydipsia), sótthiti, þvagfærasýking, hækkað bílírúbín, hækkað kreatínín. Hjá sumum hundum kemur einnig fram aflitun á trýni, hjá sumum hundum verða breytingar á feldlit svo hann verður ljósari, og sumir hundar fara úr hárum.

Eftirfarandi aukaverkanir voru sjaldgæfar (koma fram hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum sem fá meðferð):

- Alvarlegt holti/stoðkerfisröskun.
- Alvarlegt blóðrásarlost.
- Tvö dauðsföll voru hugsanlega meðferðartengd. Hjá öðrum hundinum leiddu meinafræðilegar niðurstöður í ljós blóðstorkusótt (DIC) og brisbólgu. Hinn hundurinn dó eftir magaraufun.
- Um tvö önnur dauðsföll var að ræða; þó var ekki hægt að staðfesta tengsl við meðferðina.
- Tveir hundar fengu blóðnasir sem tengdist ekki blóðflagnafæð. Annar hundur fékk blóðnasir með blóðstorkusótt.
- Þrír hundar fengu eins konar flog; þó var ekki hægt að staðfesta tengsl við meðferðina.

Gerid dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem ekki eru tilgreindar í fylgiseðlinum eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif.

7. DÝRATEGUND(IR)

Hundar



8. SKAMMTAR FYRIR HVERJA DÝRATEGUND, ÍKOMULEIÐ(IR) OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til inntöku.

Upphafsskammtur er um 3,25 mg af tóceraníbi/kg líkamsþyngdar, gefinn annan hvorn dag (sjá nánar í skammtatöflu).

Verið getur að dýralæknirinn breyti fjölda taflna sem hundinum er gefinn til að vinna bug á aukaverkunum. Því á sá skammtur sem gefinn er að vera í samræmi við það sem dýralæknirinn ávísaði, jafnvel þótt það sé frábrugðið því sem stendur í skammtatöflunni.

Skammturinn sem gefinn er á að byggjast á mati dýralæknis og það á að fara fram vikulega fyrstu sex vikurnar og síðan á sex vikna fresti.

Meðferðarlengd fer eftir meðferðarsvörun. Meðferð á að halda áfram ef sjúkdómur er í jafnvægi eða við svörun að einhverju eða öllu leyti, að því tilskildu að lyfið þolist nægilega vel. Ef æxlið vex er ólíklegt að meðferð beri árangur og skal þá endurskoða hana.

SKAMMTATAFLA: PALLADIA TÖFLUR: 3,25 mg/kg LÍKAMSPYNGDAR

Líkamsþyngd hunds (kg)	Fjöldi taflna				
	10 mg (bláar)		15 mg (appelsínugular)		50 mg (rauðar)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	plús	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	plús	1		
11,6 – 13,0	1	plús	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	plús	3		
17,7 – 19,2	1			plús	1
19,3 – 20,7			1	plús	1
20,8 – 23,0	2			plús	1
23,1 – 26,9			2	plús	1
27,0 – 29,9			3	plús	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			plús	2
34,7 – 36,1			1	plús	2
36,2 – 38,4	2			plús	2
38,5 – 43,0			2	plús	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			plús	3
50,0 – 51,5			1	plús	3
51,6 – 53,8	2			plús	3
53,9 – 58,4			2	plús	3
58,5 – 63,0*					4

* fjöldi taflna sem þarf fyrir hunda undir 5,0 kg eða yfir 63 kg líkamsþyngdar á að reikna út á grundvelli skammtaáætlunarinnar 3,25 mg/kg.

9. LEIÐBEININGAR UM RÉTTA LYFJAGJÖF

Töflurnar má gefa með eða án matar.

Töflurnar verður að gefa í heilu lagi og ekki á að skipta þeim, brjóta þær eða mylja. Ef hundur skilur eftir brot úr töflu eftir að hann hefur tuggið hana, á að farga henni. Til þess að ná fram réttri skömmtun getur þurft að blanda saman töflum af mismunandi styrkleikum („litum“) eins og lýst er í skammtatöflunni.

Ef skammtur gleymist á að gefa næsta skammt samkvæmt skammtaáætlun. Ekki á að auka eða tvöfalda skammt. Hafi verið gefnar fleiri töflur en ávísað var, skal hafa samband við dýralækninn.

Fylgjast á vel með hundum eftir gjöf til að tryggja að hver tafla sé gleypst.

Sum lyf á ekki að gefa hundinum meðan á meðferð stendur þar sem þau geta valdið alvarlegum aukaverkunum, séu þau gefin samhliða. Látið dýralækninn vita um öll lyf, þar með talin lausasölulyf, sem ráðgert er að gefa hundinum.

Engar upplýsingar eru um hugsanlegt krossofnæmi við önnur frumuhemjandi lyf.

10. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Á ekki við

11. GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota dýralyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður dýralyfsins.

12. SÉRSTÖK VARNADARORÐ

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir hverja dýrategund:

Þegar hægt er að meðhöndla mastfrumuæxli með skurðaðgerð, á skurðaðgerð að vera fyrsta meðferðarval.

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum:

Fylgjast á vel með hundunum. Verið getur að minnka þurfi skammta og/eða rjúfa skammtagjöf til að ná stjórn á aukaverkunum. Endurskoða á meðferð vikulega fyrstu sex vikurnar og á sex vikna fresti eftir það eða með því millibili sem dýralækni þykir við hæfi. Verið getur að dýralæknirinn þurfi að taka blóð- og þvagsýni úr hundinum til að sinna þessu eftirliti.

- Stöðva skal gjöf Palladia strax og hafa samband við dýralækninn ef þú verður var/vör við eitthvað af eftirfarandi hjá hundinum:
 - ✓ Hann neitar að borða
 - ✓ Uppköst eða vatnskenndar hægðir (niðurgangur), sérstaklega ef þær eiga sér stað oftar en tvisvar á síðustu 24 klst.
 - ✓ Svartar tjörulíkar hægðir
 - ✓ Rautt blóð í uppköstum eða hægðum
 - ✓ Óútskýranlegir marblettir eða blæðingar
 - ✓ Ef hundurinn þinn sýnir einhverjar breytingar sem þú hefur áhyggjur af

Stöðva á meðferð til frambúðar ef alvarlegar aukaverkanir koma fram aftur eða eru þrálátar þrátt fyrir viðeigandi stuðningsmeðferð og skammtaminnkun.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

- Börn eiga ekki að snerta Palladia. Haldið börnum frá saur, þvagi eða ælu meðhöndlaðra hunda.
- Ef þú ert þunguð áttu alla jafna ekki að gefa Palladia; ef þú velur samt sem áður að gefa hundinum þessar töflur, áttu að sýna sérstaka aðgæslu og fylgja þeim verklagsreglum um meðhöndlun sem lýst er aftar.
- Ef þú eða einhver í fjölskyldunni tekur Palladia óvart inn (gleypir það eða borðar), á strax að leita ráða hjá lækni. Áriðandi er að sýna læknum eintak af þessum fylgiseðli. Ef Palladia er tekið inn í ógáti geta komið fram óþægindi í maga, að meðtöldum uppköstum eða niðurgangi.

Eftirfarandi verklagsreglur við meðhöndlun stuðla að því að lágmarka áhrif virka innihaldsefnisins í Palladia á þig og aðra á heimilinu:

- Hver sá á heimilinu sem gefur hundinum Palladia á ávallt að þvo hendur eftir að hafa meðhöndlað töflurnar.

- Þegar verið er að meðhöndla töflurnar:
 - ✓ Ekki á að brjóta eða mylja töflurnar.
 - ✓ Palladia töflur á að gefa hundinum tafarlaust eftir að þær eru teknar af þynuspjaldinu. Þær á ekki að skilja eftir þar sem börn geta handfjatlað/gleypst þær.
 - ✓ Þynuspjaldið á alltaf að setja aftur í pappaöskjuna þegar búið er að taka töflur, eina eða fleiri, af því.
 - ✓ Sé Palladia taflan „falin“ í matnum á að ganga úr skugga um að hundurinn hafi étið allan skammtinn. Það dregur úr hættu á að börn eða aðrir á heimilinu komist óvart í snertingu við Palladia.

Meðgöngu, við mjólkurgjöf og frjósemi:

Dýralyfið má ekki nota handa hvölpafullum eða mjólkandi tókum eða hundum sem ætlaðir eru til undaneldis (sjá kafla 5). Vitað er að önnur æxlishefjandi lyf sem hamla æðamyndun valda auknum fósturvísadauða og fósturfrávikum. Þar sem æðamyndun er snar þáttur í fósturvísa- og fósturþroska, má búast við að hömlun á æðamyndun eftir gjöf Palladia hafi óæskileg áhrif á meðgöngu hjá tókum.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Engar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar á tóceraníbi. Engar upplýsingar eru um hugsanlegt krossónæmi við önnur frumuhemjandi lyf.

Þar sem brotthvarf tóceraníbs verður líklega að miklu leyti með umbrotum í lifur, á að fara varlega í að nota dýralyfið með öðrum lyfjum sem geta virkjað eða hamlað lifrarensímum.

Ekki er vitað að hve miklu leyti tóceraníb gæti haft áhrif á brotthvarf annarra efna.

Notið bólgueyðandi gigtarlyf með varúð á sama tíma og Palladia vegna aukinnar hættu á sáramyndun eða raufun í meltingarvegi.

Ofskömmtnun (einkenni, bráðameðferð, móteitur):

Vart varð við merki um ofskömmtnun í rannsókn á eiturverkunum sem gerð var á heilbrigðum, fullorðnum Beagle hundum sem fengu 2 mg/kg, 4 mg/kg eða 6 mg af tóceraníbi/kg einu sinni á dag annan hvorn dag í 13 vikur samfellt án skammtarofa. Tóceraníb þoldist vel í 2 mg/kg, en vart varð við aukaverkanir hjá sumum hundum sem fengu 4 mg/kg.

Hundarnir í hópnum sem fékk 6 mg/kg annan hvorn dag fundu fyrir flestum aukaverkunum sem voru m.a. minnkuð fæðuneysla og þyngdartap. Slitrótt skammtaháð holti, stirðleiki, þröttleysi og verkur í útlimum hurfu án meðferðar. Blóðleysi og daufkyrningafæð og eósínfíklapurrð (eosinopenia) voru skammtaháðar aukaverkanir. Tveir hundar (6 mg/kg) voru aflífaðir eftir um 3 vikur vegna meðferðarháðra, klínískra eiturverkana sem hófust með minni fæðuneyslu og sortusaur, en náðu hámarki með lysterleysi, þyngdartapi og fersku, rauðu blóði í hægðum (hematochezia).

Helstu marklíffæri eiturverkana eru meltingarvegur, beinmergur, kynkirtlar og stoðkerfi.

Komi til aukaverkana eftir ofskömmtnun á að stöðva meðferð þar til þær hafa lagast og hefja hana síðan aftur í ráðlögðum meðferðarskammti.

13. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR ÓNOTAÐRA LYFJA EÐA ÚRGANGS, EF VIÐ Á

Leitið ráða hjá dýralækni um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

14. DAGSETNING SÍÐUSTU SAMÞYKKTAR FYLGISEÐILSINS

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Pappaaskja með fjórum ál-PVC þynnuspjöldum með barnaöryggislökun. Hvert þynnuspjald inniheldur 5 töflur.

Töflurnar fást í þremur mismunandi styrkleikum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Sérstakar upplýsingar fyrir dýralækninn

Fylgjast á vel með hundunum. Verið getur að minnka þurfi skammta og/eða rjúfa skammtagjöf til að ná stjórn á aukaverkunum. Endurskoða á meðferð vikulega fyrstu sex vikurnar og á sex vikna fresti eftir það eða með því millibili sem dýralækni þykir við hæfi. Við mat á að taka tillit til einkenna sem eigandi gæludýrsins tilkynnir um.

Til að nota skammtaaðlögunartöfluna á réttan hátt er ráðlegt að fram fari heildarblóðkornatalning, rannsókn á efnum í sermi og þvaggreining áður en meðferð hefst og um það bil einum mánuði eftir að meðferð er hafin; eftir það á um sex vikna fresti eða samkvæmt ákvörðun dýralæknis. Hafa á reglubundið eftirlit með rannsóknastofubreytum ef einkenni og ástand dýrsins jafnt sem niðurstöður úr rannsóknum við fyrri komur gefa tilefni til.

Öryggi Palladia var metið hjá hundum með mastfrumuæxli með eftirfarandi blóðgildi:

- Heildardaufkyrningafjöldi >1500/míkrólítra
- Blóðkornaskil >25%
- Blóðflagnafjöldi >75.000/míkrólítra
- ALT eða AST <3 x efri eðlileg mörk
- BÍlírúbín <1,25 x efri eðlileg mörk
- Kreatínín <2,5 mg/dl
- Úrea (BUN) <1,5 x efri eðlileg mörk

Palladia getur valdið skertri æðastarfsemi sem getur leitt til bjúgs og segareks, að meðtöldu segareki í lungum. Stöðvið meðferð þar til einkenni og meinafræðilegar breytur eru komin í samt lag. Áður en til skurðaðgerðar kemur á að stöðva meðferð í a.m.k. 3 daga til þess að tryggja að jafnvægi sé komið á æðar.

Ef almennt mastfrumnager (mastocytosis) er til staðar á að beita hefðbundinni forvarnarmeðferð (t.d. H-1 og H-2 blokkum) áður en farið er að nota Palladia til að koma í veg fyrir eða lágmarka klínískt mikilvæga úrkornun mastfrumuæxlis og almennar aukaverkanir sem af því leiða og geta verið alvarlegar.

Palladia hefur valdið niðurgangi eða blæðingu í meltingarvegi sem getur verið alvarleg og kallað á tafarlausu meðferð. Nauðsynlegt getur verið að rjúfa skömmtun og minnka skammta og fer það eftir því hve alvarleg einkennin eru.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa komið fram alvarlegir og stundum banvænir fylgikvillar í meltingarvegi, að meðtalinni raufun í meltingarvegi hjá hundum sem fá Palladia. Ef grunur leikur á sáramyndun í meltingarvegi, hvort sem hún er af völdum Palladia eða úrkornunar mastfrumuæxlis, á að stöðva gjöf Palladia og veita viðeigandi meðferð.

Tóceraníb umbrottnar í lifur og þar sem rannsóknir á áhrifum skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki farið fram, á að fara varlega í að nota það hjá hundum með lifrarsjúkdóma.

Stöðva á meðferð til frambúðar ef alvarlegar aukaverkanir koma fram aftur eða eru þrálátar þrátt fyrir viðeigandi stuðningsmeðferð og skammtaminnkun eins og lýst er í eftirfarandi töflu.

Skammtaaðlögun byggð á einkennum/meinafræði	
Einkenni/meinafræði	Skammtaaðlögun*
Lystarleysi	
<50% fæðuneysla ≥ 2 daga	Stöðva meðferð og gera breytingar á mataræði \pm stuðningsmeðferð þar til fæðuneysla hefur batnað. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Niðurgangur	
<4 vatnskenndar hægðir/dag í < 2 daga eða linar hægðir	Halda óbreyttum skammti og koma á stuðningsmeðferð
>4 vatnskenndar hægðir/dag eða vatnskenndar hægðir ≥ 2 daga	Stöðva meðferð þar til hægðir eru mótaðar og koma á stuðningsmeðferð. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Blæðing frá meltingarvegi	
Ferskt blóð í hægðum eða svartar, tjörukenndar hægðir > 2 daga eða greinileg blæðing eða blóðkekkir í hægðum	Stöðva meðferð og koma á stuðningsmeðferð þar til öll klínísk merki um blóð í hægðum eru horfin. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Albúmínrestur (albúmín)	
Albúmín <1,5 g/dl	Stöðva meðferð þar til gildi eru >1,5 g/dl og einkenni eru eðlileg. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Daufkyrningafæð (daufkyrningafjöldi)	
>1.000/ μ l	Halda óbreyttum skammti
≤ 1.000 / μ l eða hiti eða sýking af völdum daufkyrningafæðar	Stöðva meðferð þar til gildi eru >1.000/ μ l og einkenni eru eðlileg. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Blóðleysi (blóðkornaskil)	
>26%	Halda óbreyttum skammti
$\leq 26\%$	Stöðva meðferð þar til gildi eru >26%. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Eiturverkanir á lifur (ALT, AST)	
>1x – 3 x efri eðlileg mörk	Halda óbreyttum skammti; ef lyf sem haft geta eituráhrif á lifur eru notuð skal hætta notkun þeirra
>3 x efri eðlileg mörk	Stöðva meðferð þar til gildi eru ≤ 3 x efri eðlileg mörk. Ef lyf sem haft geta eituráhrif á lifur eru notuð skal hætta notkun þeirra. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Eiturverkanir á nýru (kreatínín)	
<1,25 x efri eðlileg mörk	Halda óbreyttum skammti
$\geq 1,25$ x efri eðlileg mörk	Stöðva meðferð þar til gildi eru <1,25 x efri eðlileg mörk. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg
Samhliða blóðleysi, blóðnituraukning (azotemia), albúmínrestur og blóðfosfatsóhóf	
Stöðva meðferð í 1 til 2 vikur þar til gildi hafa batnað og albúmín er >2,5 g/dl. Þá á að minnka skammt um 0,5 mg/kg.	

*0,5 mg/kg skammtaminnkun er minnkun úr 3,25 mg/kg í 2,75 mg/kg eða úr 2,75 mg/kg í 2,25 mg/kg. Skammturinn á ekki að vera <2,2 mg/kg.