

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palladia 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους
Palladia 15 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους
Palladia 50 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστικό συστατικό:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει toceranib phosphate ισοδύναμο με 10 mg, 15 mg ή 50 mg toceranib.

Έκδοχα:

Ποιοτική σύνθεση εκδόχων και άλλων συστατικών
Πυρήνας του δισκίου:
Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Crospovidone
Επικάλυψη δισκίου:
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Triacetin
Hypromellose
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Palladia 10 mg: Indigo Carmin Lake (E132)
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Palladia 15 mg: Sunset Yellow Lake (E110) Iron oxide red (E172)
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Palladia 50 mg: Iron oxide red (E172) Talc

Palladia 10 mg: Στρογγυλού σχήματος δισκία, μπλε χρώματος
Palladia 15 mg: Στρογγυλού σχήματος δισκία, πορτοκαλί χρώματος
Palladia 50 mg: Στρογγυλού σχήματος δισκία, κόκκινου χρώματος

Σε κάθε δισκίο αναγράφεται η περιεκτικότητα (10, 15 ή 50) στη μία πλευρά, η άλλη πλευρά είναι κενή.

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

3.1 Είδη ζώων

Σκύλοι.

3.2 Θεραπευτικές ενδείξεις για κάθε είδος ζώου

Για την θεραπεία μη εξαιρεσιμων χειρουργικά, υποτροπιαζόντων δερματικών μαστοκυτωμάτων σταδίου II (ενδιάμεσου σταδίου) ή III (υψηλού σταδίου), κατά Patnaik σε σκύλους.

3.3 Αντενδείξεις

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ή θηλυκά σκυλιά σε περίοδο γαλουχίας, ή σε σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή.

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μη χρησιμοποιείται σε σκύλους ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο των 3 kg.

Να μη χρησιμοποιείται σε σκύλους με αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα.

3.4 Ειδικές προειδοποιήσεις

Για κάθε μαστοκύτωμα που θεραπεύεται χειρουργικά, η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή θεραπείας.

3.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Οι σκύλοι θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστούν μειώσεις της δόσης ή/και διακοπές της δόσης για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων συμβάντων. Η αγωγή θα πρέπει να επανεξετάζεται κάθε εβδομάδα για τις πρώτες έξι εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε έξι εβδομάδες ή σε διαστήματα ανάλογα με την κρίση του κτηνιάτρου. Οι αξιολογήσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν εκτίμηση των κλινικών σημείων που αναφέρονται από τον ιδιοκτήτη του κατοικίδιου.

Για την ορθή χρήση του δοσολογικού πίνακα, συνιστάται να διενεργηθεί πλήρης μέτρηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, βιοχημικές εξετάσεις στον ορό και ανάλυση των ούρων πριν από την έναρξη της θεραπείας και περίπου ένα μήνα μετά την έναρξη. Στη συνέχεια, οι εξετάσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε έξι περίπου εβδομάδες ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κτηνιάτρου. Η περιοδική παρακολούθηση των εργαστηριακών μεταβλητών θα πρέπει να διενεργείται στο πλαίσιο των κλινικών σημείων και της κατάστασης του ζώου και των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών μεταβλητών σε προηγούμενες επισκέψεις.

Η ασφάλεια του Palladia εκτιμήθηκε σε σκύλους με μαστοκύτωμα σύμφωνα με τα ακόλουθα:

- Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων >1500/ microlitre
- Αιματοκρίτης >25%
- Αριθμός αιμοπεταλίων >75.000/ microlitre
- ALT ή AST <3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Χολερυθρίνη <1,25 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Κρεατινίνη <2,5 mg/dL
- Αζωτο ουρίας <1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο

Το Palladia μπορεί να προκαλέσει αγγειακή δυσλειτουργία που μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα και θρομβοεμβολή, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως την κλινική και εργαστηριακή ομαλοποίηση του ζώου. Πριν από τη διενέργεια χειρουργικής

επέμβασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 3 ημέρες προκειμένου να διασφαλιστεί η αγγειακή αιμόσταση.

Αν παρατηρηθεί συστηματική μαστοκύτωση, θα πρέπει να χορηγηθεί προληπτική θεραπεία (π.χ. αναστολείς των H-1 και H-2 υποδοχέων) πριν από την έναρξη χορήγησης του Palladia για να αποφευχθεί ή να ελαχιστοποιηθεί η κλινικά σημαντική αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και οι επακόλουθες δυνητικά σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Palladia έχει συνδεθεί με διάρροια ή γαστροεντερική αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και απαιτεί άμεση θεραπεία. Οι διακοπές της θεραπείας και οι μειώσεις στις δόσεις, μπορεί να είναι αναγκαίες, εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες γαστροεντερικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διάτρησης του γαστροεντερικού σωλήνα σε σκύλους που υποβάλλονται στη θεραπευτική αγωγή με Palladia (βλ. παράγραφο 3.6). Σε περίπτωση υποψίας έλκους του γαστροεντερικού σωλήνα, ανεξάρτητα εάν οφείλεται ή όχι στο Palladia ή στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, επιβάλλεται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Palladia και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.

Η toceranib, μεταβολίζεται στο ήπαρ και λόγω απουσίας μελετών σχετικών με την επίδραση του φαρμάκου στην νεφρική και ηπατική λειτουργία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηπατοπαθείς σκύλους.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν οι παρενέργειες του φαρμάκου επανεμφανίζονται ή εμμένουν, παρά την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία και τη μείωση της δόσης όπως περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα.

Ρύθμιση Δοσολογίας με βάση την Κλινική/Εργαστηριακή εικόνα	
Κλινική/Εργαστηριακή Εικόνα	Ρύθμιση Δοσολογίας*
Ανορεξία	
<50% πρόσληψη τροφής για ≥ 2 ημέρες	Διακοπή της θεραπείας και λήψη διαιτητικών μέτρων \pm υποστηρικτικής φροντίδα έως ότου βελτιωθεί η πρόσληψη τροφής, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Διάρροια	
<4 υδαρείς κενώσεις/ ημέρα για <2 ημέρες ή μαλακά κόπρανα	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής
>4 υδαρείς κενώσεις / ημέρα ή ≥ 2 ημέρες	Διακοπή της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση σχηματισμένων κοπράνων και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής, μετά μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Γαστροεντερική αιμορραγία	
Φρέσκο αίμα στα κόπρανα ή μέλαινα για >2 ημέρες ή καθαρή αιμοραγία ή πήγματα αίματος στα κόπρανα	Διακοπή της θεραπείας και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής μέχρι την υποχώρηση όλων των κλινικών συμπτωμάτων της αιμορραγίας στα κόπρανα, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Υπολευκωματιναιμία (λευκωματίνη)	
Λευκωματίνες <1,5 g/dl	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη συγκέντρωσης >1,5 g/dl και την κλινική βελτίωση, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων)	
>1000/ μ l	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
≤ 1000 / μ l ή πυρετός οφειλόμενος στην ουδετεροπενία ή λοίμωξη	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη αριθμού ουδετερόφιλων >1000/ μ l και την κλινική βελτίωση, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg

Αναιμία (αιματοκρίτης)	
>26%	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
≤26%	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη τιμής αιματοκρίτη >26%, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Ηπατοτοξικότητα (ALT, AST)	
>1X – 3X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος. Διακοπή των ηπατοτοξικών φαρμάκων, εάν χρησιμοποιούνται.
>3X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διακοπή της θεραπείας έως επίτευξη τιμών ≤3X πάνω από το φυσιολογικό όριο και διακοπή των ηπατοτοξικών φαρμάκων, εάν χρησιμοποιούνται. Κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Νεφροτοξικότητα (κρεατινίνη)	
<1,25 X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
≥1,25 X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη τιμής <1,25 X πάνω από το φυσιολογικό όριο, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Ταυτόχρονη αναιμία, αζωθαιμία, υπολευκωματιναιμία και υπερφωσφαταιμία	
Διακοπή της θεραπείας για 1-2 εβδομάδες μέχρι την εργαστηριακή βελτίωση και την επίτευξη συγκέντρωσης λευκωματίνης >2,5 g/dl, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg	

*Η μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg σημαίνει μείωση από 3,25 mg/kg σε 2,75 mg/kg ή από 2,75 mg/kg στο 2,25 mg/kg. Η δόση δεν θα πρέπει να είναι <2,2 mg/kg.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Το Palladia μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα στους άνδρες και στις γυναίκες και να επηρεάσει δυσμενώς την εμβρυική/νεογνική ανάπτυξη. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή του δέρματος με τα δισκία, τα κόπρανα, τα ούρα και τον έμετο των σκύλων που βρίσκονται υπό θεραπεία. Τα δισκία πρέπει να χορηγούνται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να θραύονται ή να κονιοποιούνται. Εάν ένα σπασμένο δισκίο απορριφθεί από το σκύλο κατά την μάσηση, θα πρέπει να πετάγεται. Πλένετε καλά τα χέρια με σαπούνι και νερό μετά τον χειρισμό του προϊόντος και απορρίψτε τον έμετο, τα ούρα ή τα κόπρανα των υπό θεραπεία ζώων.

Οι κυοφορούσες γυναίκες κανονικά θα πρέπει να αποφεύγουν τη χορήγηση του Palladia, την επαφή με κόπρανα, ούρα και έμετο από σκύλους που βρίσκονται υπό θεραπεία, καθώς και τα σπασμένα ή βρεγμένα δισκία Palladia.

Η κατάποση του Palladia μπορεί να είναι επιβλαβής για τα παιδιά. Τα παιδιά δεν θα πρέπει να έρχονται σε επαφή με το προϊόν. Κρατήστε τα παιδιά μακριά από κόπρανα, ούρα ή έμετο που προέρχονται από σκύλους που βρίσκονται υπό θεραπεία

Η τυχαία κατάποση του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει έμετο ή διάρροια. Σε περίπτωση που κατά λάθος υπάρξει κατάποση, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την προστασία του περιβάλλοντος:

Δεν ισχύει.

3.6 Ανεπιθύμητα συμβάντα

Σκύλοι:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Ήπιες έως μέτριες: Διάρροια, έμετος, αίμα στα κόπρανα, αιμορραγική διάρροια, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Ανορεξία, αφυδάτωση, λήθαργος, απώλεια βάρους Χωλότητα, μυοσκελετικές διαταραχές Δερματίτιδα, κνησμός Μειωμένος αιματοκρίτης, υπολευκωματιναιμία, αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία
Συχνά (1 έως 10 ζώα / 100 υπό θεραπεία ζώα):	Σοβαρές: Ανορεξία, αφυδάτωση, πυρεξία, απώλεια βάρους, σηψαιμία, λήθαργος, Διάρροια, έμετος, αίμα στα κόπρανα, αιμορραγική διάρροια, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, δωδεκαδακτυλικό έλκος, ναυτία Νέκρωση του δέρματος Μειωμένος αιματοκρίτης, αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) Ήπιες έως μέτριες: Εντοπισμένο άλγος, γενικευμένο άλγος, πολυδιψία, πυρεξία, Αποχρωματισμός του ακρορρινίου, αλλαγές στο χρώμα του τριχώματος, αλωπεκία Ναυτία, μετεωρισμός Ταχύπνοια Λοιμώξεις του ουροποιητικού, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη κρεατινίνη
Όχι συχνά (1 έως 10 ζώα / 1.000 υπό θεραπεία ζώα):	Σοβαρές: Χωλότητα, μυοσκελετικές διαταραχές Κυκλοφορική καταπληξία

Τα αποτελέσματα από μια κλινική μελέτη πεδίου στην οποία συμμετείχαν 151 σκύλοι που έλαβαν πραγματική και εικονική θεραπεία, έδειξαν ότι τα κλινικά συμπτώματα της νόσου (μαστοκύττωμα) και τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία είναι παρόμοια στη φύση

- Έχουν καταγραφεί δύο θάνατοι με πιθανή συσχέτιση με τη θεραπεία. Στον ένα σκύλο διαπιστώθηκε ιστολογικά αγγειακή θρόμβωση, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) και παγκρεατίτιδα. Ο άλλος σκύλος πέθανε λόγω διάτρησης του στομάχου.
- Επιπλέον, σε δύο ακόμα θανάτους, δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί η σχέση τους με τη θεραπεία.
- Δύο σκύλοι εμφάνισαν επίσταξη, η οποία δεν συνδεόταν με θρομβοκυτταροπενία. Ένας άλλος σκύλος εμφάνισε επίσταξη με ταυτόχρονο σύνδρομο της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης.
- Τρεις σκύλοι εμφάνισαν επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, χωρίς ωστόσο να τεκμηριωθεί η σχέση τους με τη θεραπεία.

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι αναφορές πρέπει να αποστέλλονται, κατά προτίμηση μέσω κτηνιάτρου, είτε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπο του είτε στην εθνική αρμόδια αρχή μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για τα αντίστοιχα στοιχεία επικοινωνίας.

3.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα καθώς και σε ζώα που βρίσκονται σε περίοδο γαλουχίας ή σε σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 3.3). Άλλες ουσίες που ανήκουν στην κατηγορία των αντι-αγγειογενετικών αντινεοπλασματικών παραγόντων, είναι γνωστό ότι αυξάνουν την εμβρυική θνησιμότητα και τις συγγενείς διαμαρτίες. Καθώς η αγγειογένεση είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την εμβρυική ανάπτυξη, η αναστολή της, που ακολουθεί τη χορήγηση του Palladia, θα επηρεάσει αρνητικά την πορεία της εγκυμοσύνης στους θηλυκούς σκύλους.

3.8 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με την toceranib. Επιπλέον, καμιά πληροφορία δεν είναι διαθέσιμη, αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης διασταυρωμένης ανθεκτικότητας με άλλα κυτταροστατικά προϊόντα.

Καθώς η toceranib μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, ο συνδυασμός της με άλλα φάρμακα τα οποία είναι ικανά να επάγουν ή να αναστείλουν τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Δεν είναι γνωστό σε τι βαθμό θα μπορούσε η toceranib να επηρεάσει την απέκκριση άλλων φαρμάκων.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα πρέπει να συνδυάζονται προσεκτικά με το Palladia, λόγω του αυξημένου κινδύνου γαστροεντερικής εξέλκωσης ή διάτρησης.

3.9 Οδοί χορήγησης και δοσολογία

Χορήγηση από το στόμα.

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 3,25 mg /kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη κάθε δεύτερη ημέρα (για λεπτομέρειες βλ. Δοσολογικό πίνακα).

Η χορηγούμενη δόση βασίζεται στις κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις που διεξάγονται κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες και, στη συνέχεια, κάθε έξι εβδομάδες. Η διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από την παρατηρούμενη ανταπόκριση. Η αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε περίπτωση εγκατεστημένης νόσου ή μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης, με την προϋπόθεση ότι το προϊόν είναι καλά ανεκτό. Σε περίπτωση αύξησης του όγκου, η αγωγή δεν αναμένεται να είναι επιτυχής και πρέπει να επανεξετάζεται.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ: ΔΙΣΚΙΑ PALLADIA 3,25 MG/KG ΣΒ

Σωματικό βάρος (kg)	Αριθμός σε δισκία				
	10 mg (μπλε)		15 mg (πορτοκαλί)		50 mg (κόκκινο)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	συν	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	συν	1		
11,6 – 13,0	1	συν	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	συν	3		
17,7 – 19,2	1			συν	1
19,3 – 20,7			1	συν	1
20,8 – 23,0	2			συν	1

23,1 – 26,9			2	συν	1
27,0 – 29,9			3	συν	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			συν	2
34,7 – 36,1			1	συν	2
36,2 – 38,4	2			συν	2
38,5 – 43,0			2	συν	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			συν	3
50,0 – 51,5			1	συν	3
51,6 – 53,8	2			συν	3
53,9 – 58,4			2	συν	3
58,5 – 63,0*					4

* Ο αριθμός των δισκίων που απαιτείται για σκύλους κάτω των 5,0 kg ή πάνω των 63 kg σωματικού βάρους, θα πρέπει να βασίζεται στο δοσολογικό σχήμα των 3,25 mg/kg.

Ρύθμιση/μείωση της δόσης

Για τον έλεγχο ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 2,75 mg/kg σωματικού βάρους ή περαιτέρω στα 2,25 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενο κάθε δεύτερη ημέρα ή η θεραπεία μπορεί να διακοπεί μέχρι δύο εβδομάδες (βλέπε τον πίνακα Ρύθμισης της Δόσης στην παράγραφο 3.5).

3.10 Συμπτώματα υπερδοσολογίας (και κατά περίπτωση, μέτρα αντιμετώπισης και αντίδοτα)

Οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της υπερδοσίας μελετήθηκαν σε μια μελέτη τοξικότητας που διεξήχθη σε υγιείς ενήλικους σκύλους της φυλής Beagle, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόσεις 2 mg/kg, 4 mg ή 6 mg toceranib/kg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα για 13 συνεχόμενες εβδομάδες χωρίς διακοπή της δόσης. Η toceranib ήταν καλά ανεκτή στη δόση των 2 mg/kg ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώθηκαν σε κάποιους σκύλους που έλαβαν 4 mg/kg και επομένως το υψηλότερο πειραματικό σημείο που δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις (NOAEL) δεν μπόρεσε να αποδειχθεί.

Οι σκύλοι που λάμβαναν 6 mg/kg, κάθε δεύτερη ημέρα, παρουσίασαν τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων περιλαμβανόταν η μειωμένη κατανάλωση τροφής και η απώλεια σωματικού βάρους. Σποραδικές δοσοεξαρτώμενες περιπτώσεις χολόγης, δυσκαμψίας, αδυναμίας και πόνου των άκρων, υποχώρησαν χωρίς θεραπεία. Η αναιμία, η ουδετεροπενία και η ηωσινοπενία ήταν δοσοεξαρτώμενες. Σε δύο σκύλους (6 mg/kg) έγινε ευθανασία μετά από 3 περίπου εβδομάδες λόγω κλινικής τοξικότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία η οποία εκδηλώθηκε αρχικά με μειωμένη πρόσληψη τροφής και μέλαινα και εξελίχθηκε σε ανορεξία, απώλεια βάρους και αιματοχεσία.

Στα κύρια όργανα-στόχους της τοξικότητας περιλαμβάνεται ο γαστροεντερικός σωλήνας, ο μυελός των οστών, οι γεννητικοί αδένες και το μυοσκελετικό σύστημα.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων λόγω υπερδοσίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως την αποδρομή των συμπτωμάτων και να επαναχορηγείται στα συνιστώμενα θεραπευτικά επίπεδα. Βλέπε παραγράφους 3.4, 3.5 και 3.9 για τις Οδηγίες Ρύθμισης της Δόσης.

3.11 Ειδικό περιορισμοί χρήσης και ειδικές συνθήκες χρήσης, συμπεριλαμβανομένων περιορισμών στη χρήση αντιμικροβιακών και αντιπαρασιτικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής

Δεν ισχύει.

3.12 Χρόνοι αναμονής

Δεν ισχύει.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Κωδικός ATCvet: QL01EX90

4.2 Φαρμακοδυναμική

Η toceranib είναι ένας μικρομοριακός αναστολέας πολλαπλών κινασών που έχει άμεση αντινεοπλασματική και αντιαγγειογενετική δράση. Αναστέλλει εκλεκτικά τη δράση της κινάσης της τυροσίνης, πολυάριθμων μελών της διασπασμένης κινάσης, υποδοχέα της οικογένειας της τυροσινικής κινάσης (RTK) ορισμένα από τα οποία εμπλέκονται στην αύξηση του όγκου, την παθολογική αγγειογένεση και τη μεταστατική εξέλιξη του καρκίνου. Η toceranib ανέστειλε τη δράση της κινάσης της τυροσίνης Flk-1/KDR (υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, VEGFR2), του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα προερχόμενου από τα αιμοπετάλια (PDGFR) και του υποδοχέα του παράγοντα αρχέγονων κυττάρων (c-Kit) τόσο σε βιοχημικές όσο και σε κυτταρικές δοκιμασίες. Ασκει αντι-πολλαπλασιαστική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro* και επάγει την διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την επακόλουθη απόπτωση στις κυτταρικές σειρές του όγκου, που εκφράζουν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στην διασπασμένη κινάση της τυροσίνης (RTK), c-Kit. Η αύξηση των καρκινικών μαστοκυττάρων του σκύλου συχνά εξαρτάται από μια ενεργοποιητική μετάλλαξη στο c-Kit.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Palladia σε μορφή δισκίων από το στόμα για τη θεραπεία των μαστοκυττωμάτων εκτιμήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή, πολυκεντρική κλινική μελέτη πεδίου στην οποία συμμετείχαν 151 σκύλοι με υποτροπιάζοντα δερματικά μαστοκυττώματα σταδίου II ή III κατά Patnaik με ή χωρίς τη διήθηση επιχώριων λεμφαδένων. Η μελέτη πεδίου περιελάμβανε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διάρκειας 6 εβδομάδων ακολουθούμενη από μία φάση ανοιχτής θεραπείας όπου όλοι οι σκύλοι έλαβαν Palladia για διάστημα 144 ημερών κατά μέσο όρο.

Οι σκύλοι που έλαβαν Palladia παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (37,2%) έναντι των σκύλων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (7,9%). Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση στο 8,1% και μερική ανταπόκριση στο 29,1% των σκύλων που έλαβαν Palladia. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντικό πλεονέκτημα του Palladia έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, τον χρόνο της προόδου του όγκου. Ο μέσος χρόνος εξέλιξης του όγκου (TTP) για τους σκύλους που έλαβαν Palladia ήταν 9 με 10 εβδομάδες, ενώ για τους σκύλους που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 3 εβδομάδες.

Σκύλοι που έφεραν άγριου τύπου c-kit και σκύλοι που έφεραν μεταλλαγμένο c-kit παρουσίασαν σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου.

4.3 Φαρμακοκινητική

Κατόπιν χορήγησης 3,25 mg toceranib/kg σωματικού βάρους χορηγούμενου υπό μορφή δισκίων από το στόμα κάθε δεύτερη ημέρα για 2 εβδομάδες (7 δόσεις), αναφέρθηκαν οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές παράμετροι της toceranib στο πλάσμα υγιών σκύλων φυλής Beagle: χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ ώρες, χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) περίπου $6,2 \pm 2,6$ ώρες, μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) περίπου 108 ± 41 ng/ml, ελάχιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml και περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/mL.

Η toceranib συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες και συγκεκριμένα μεταξύ 91% και 93%. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της toceranib όταν χορηγείται από το στόμα σε δόσεις των 3,25 mg/kg προσδιορίστηκε στο 86%.

Παρατηρήθηκε γραμμική φαρμακοκινητική ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης σε δόσεις έως 5 mg/kg χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα. Σε μια *in vitro* μελέτη, η toceranib μεταβολίστηκε κυρίως σε

παράγωγο του N-οξειδίου σε σκύλους και γάτες. Δεν υπάρχουν *in vivo* δεδομένα για τον ηπατικό μεταβολισμό σε σκύλους και δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ των φύλων *in vivo*. Μετά από χορήγηση φωσφορικής toceranib από το στόμα, περίπου 92% του χορηγούμενου φαρμάκου απεκκρίνεται με τα κόπρανα, ενώ ένα επιπλέον 7% απεκκρίνεται με το ούρο.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

5.1 Κύριες ασυμβατότητες

Δεν ισχύει.

5.2 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 3 έτη.

5.3 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

5.4 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 4 συσκευασίες κυψέλης (blister) ασφαλείας για παιδιά από αλουμίνιο-PVC, κάθε κυψέλη (blister) περιέχει 5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Palladia είναι διαθέσιμα σε περιεκτικότητες των 10 mg, 15 mg και 50 mg.

5.5 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός μη χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων.

Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν εθνικά συστήματα συλλογής που ισχύουν για τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zoetis Belgium

7. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/2/09/100/001 (δισκία των 10 mg)

EU/2/09/100/002 (δισκία των 15 mg)

EU/2/09/100/003 (δισκία των 50 mg)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία 1^{ης} έγκρισης: 23/09/2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

10. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κανένας

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΑΠΟ ΧΑΡΤΟΝΙ/ΔΙΣΚΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palladia 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Palladia 15 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Palladia 50 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg toceranib (ως toceranib phosphate).
Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg toceranib (ως toceranib phosphate).
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg toceranib (ως toceranib phosphate).

3. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Σκύλοι.



5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

6. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση από το στόμα.

7. ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Exp. {μμ/εεεε}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

10. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΤΟ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ»

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

11. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

12. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

13. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zoetis Belgium

14. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

BLISTERS αλουμινίου – PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

10 mg toceranib

15 mg toceranib

50 mg toceranib

3. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

4. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Exp. {μμ/εεεε}

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

Palladia 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους
Palladia 15 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους
Palladia 50 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους

2. Σύνθεση

Δραστικό συστατικό:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει toceranib phosphate ισοδύναμο με 10 mg, 15 mg ή 50 mg toceranib.

Τα Palladia είναι στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και έχουν ένα χρωματιστό υμένιο επικάλυψης για να μειωθεί ο κίνδυνος της έκθεσης και να βοηθά στο διαχωρισμό της σωστής περιεκτικότητας του δισκίου

Palladia 10 mg: μπλε
Palladia 15 mg: πορτοκαλί
Palladia 50 mg: κόκκινο

3. Είδη ζώων

Σκύλος.

4. Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την θεραπεία μη εξαιρέσιμων χειρουργικά, υποτροπιαζόντων δερματικών μαστοκυτωμάτων σταδίου II (ενδιάμεσου σταδίου) ή III (υψηλού σταδίου), κατά Patnaik σε σκύλους.

5. Αντενδείξεις

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ή θηλυκά σκυλιά σε περίοδο γαλουχίας, ή σε σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή.

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μη χρησιμοποιείται σε σκύλους ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο των 3 kg.

Να μη χρησιμοποιείται σε σκύλους με αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο κτηνίατρός σας θα σας συμβουλευτεί εάν η περίπτωση αυτή αφορά τον σκύλο σας.

6. Ειδικές προειδοποιήσεις

Ειδικές προειδοποιήσεις:

Για κάθε μαστοκύτωμα που θεραπεύεται χειρουργικά, η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή θεραπείας.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Οι σκύλοι θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστούν μειώσεις της δόσης ή/και διακοπές της δόσης για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων συμβάντων. Η αγωγή θα πρέπει να επανεξετάζεται κάθε εβδομάδα για τις πρώτες έξι εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε έξι εβδομάδες ή

σε διαστήματα ανάλογα με την κρίση του κτηνιάτρου. Ο κτηνίατρός σας μπορεί να πάρει δείγματα αίματος και ούρων από τον σκύλο σας για να κάνει αυτά τα τεστ.

- Σταματήστε το Palladia αμέσως και επικοινωνήστε με τον κτηνίατρό σας εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες αλλαγές στον σκύλο σας:
 - ✓ Αρνείται να φάει
 - ✓ Έμετο ή υδαρή κόπρανα (διάρροια), ιδιαίτερα εάν είναι πιο συχνά από δύο φορές το 24ωρο
 - ✓ Μαύρα δίκην πίσσας κόπρανα
 - ✓ Έντονο κόκκινο αίμα στον έμετο ή στα κόπρανα
 - ✓ Ανεξήγητοι μώλωπες ή αιμορραγίες
 - ✓ Ή αν ο σκύλος σας παρουσιάζει άλλες αλλαγές που σας ανησυχούν

Η θεραπεία ίσως θα πρέπει να διακοπεί, εάν επανεμφανισθούν ή επιμείνουν τα ανεπιθύμητα συμβάντα ανεξαρτήτως της υποστηρικτικής θεραπείας και της μείωσης της δόσης.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

- Τα παιδιά δεν θα πρέπει να έρχονται σε επαφή με το Palladia. Κρατήστε τα παιδιά μακριά από κόπρανα, ούρα ή έμετο που προέρχονται από σκύλους που βρίσκονται υπό θεραπεία.
- Αν είστε έγκυος, κανονικά δεν θα πρέπει να χορηγείτε το Palladia. Ωστόσο, αν επιλέξετε να χορηγήσετε αυτά τα δισκία στον σκύλο σας, θα πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί και να ακολουθείτε τις διαδικασίες χειρισμού που περιγράφονται παρακάτω.
- Αν εσείς ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας λάβει (καταπιεί ή φάει) Palladia κατά λάθος, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια. Είναι σημαντικό να επιδείξετε στον γιατρό ένα αντίγραφο του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης. Σε περίπτωση τυχαίας λήψης του Palladia, μπορεί να παρουσιάσετε δυσφορία του στομάχου, συμπεριλαμβανομένου έμετου ή διάρροιας.

Οι ακόλουθες διαδικασίες χειρισμού θα βοηθήσουν στην ελαχιστοποίηση της δικής σας έκθεσης, αλλά και της έκθεσης των άλλων ατόμων που διαμένουν στο σπίτι σας, στο δραστικό συστατικό του Palladia:

- Όποιος διαμένει στο σπίτι σας και χορηγεί Palladia στον σκύλο σας θα πρέπει πάντα να πλένει τα χέρια του αφού πιάσει τα δισκία.
- Όταν χειρίζεστε τα δισκία:
 - ✓ Μην σπάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία.
 - ✓ Τα δισκία Palladia θα πρέπει να δίνονται αμέσως στο σκύλο, αφού αφαιρεθούν από την κυψέλη blister και δεν θα πρέπει να αφήνονται σε σημεία όπου θα μπορούσαν να τα χειριστούν/καταπιούν παιδιά.
 - ✓ Η κυψέλη (blister) πάντα θα πρέπει να επιστρέφεται στο χάρτινο κουτί, αμέσως μετά την αφαίρεση του(ων) δισκίου(ων).
 - ✓ Εάν το δισκίο Palladia «κρύβεται» μέσα στην τροφή, σιγουρευτείτε ότι ο σκύλος σας έφαγε όλη τη δόση. Αυτό θα μειώσει τον κίνδυνο να έρθουν σε επαφή με το Palladia εξ ατυχήματος τα παιδιά και τα άλλα άτομα που διαμένουν στο σπίτι σας.

Εγκυμοσύνη, γαλουχία και γονιμότητα:

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα καθώς και σε ζώα που βρίσκονται σε περίοδο γαλουχίας ή σε σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5). Άλλες ουσίες που ανήκουν στην κατηγορία των αντι-αγγειογενετικών αντινεοπλασματικών παραγόντων, είναι γνωστό ότι αυξάνουν την εμβρυική θνησιμότητα και τις συγγενείς διαμαρτίες. Καθώς η αγγειογένεση είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την εμβρυική ανάπτυξη, η αναστολή της, που ακολουθεί τη χορήγηση του Palladia, θα επηρεάσει αρνητικά την πορεία της εγκυμοσύνης στους θηλυκούς σκύλους.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Υπάρχουν μερικά φάρμακα που δεν θα πρέπει να δίνετε στο σκύλο σας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, διότι μαζί μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Πείτε στον κτηνίατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που σκοπεύετε να χορηγήσετε στο σκύλο σας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με την toceranib. Επιπλέον, καμιά πληροφορία δεν είναι διαθέσιμη, αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης διασταυρωμένης ανθεκτικότητας με άλλα κυτταροστατικά προϊόντα.

Καθώς η toceranib μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, ο συνδυασμός της με άλλα φάρμακα τα οποία είναι ικανά να επάγουν ή να αναστείλουν τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Δεν είναι γνωστό σε τι βαθμό θα μπορούσε η toceranib να επηρεάσει την απέκκριση άλλων φαρμάκων.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα πρέπει να συνδυάζονται προσεκτικά με το Palladia, λόγω του αυξημένου κινδύνου γαστροεντερικής εξέλκωσης ή διάτρησης.

Υπερδοσολογία:

Οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της υπερδοσίας μελετήθηκαν σε μια μελέτη τοξικότητας που διεξήχθη σε υγιείς ενήλικους σκύλους της φυλής Beagle, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόσεις 2 mg/kg, 4 mg/kg ή 6 mg toceranib/kg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα για 13 συνεχόμενες εβδομάδες χωρίς διακοπή της δόσης. Η toceranib ήταν καλά ανεκτή στη δόση των 2 mg/kg ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώθηκαν σε κάποιους σκύλους που έλαβαν 4 mg/kg.

Οι σκύλοι που λάμβαναν 6 mg/kg, κάθε δεύτερη ημέρα, παρουσίασαν τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων περιλαμβανόταν η μειωμένη κατανάλωση τροφής και η απώλεια σωματικού βάρους. Σποραδικές δοσοεξαρτώμενες περιπτώσεις χολόχολης, δυσκαμψίας, αδυναμίας και πόνου των άκρων, υποχώρησαν χωρίς θεραπεία. Η αναιμία, η ουδετεροπενία και η ηωσινοπενία ήταν δοσοεξαρτώμενες. Σε δύο σκύλους (6 mg/kg) έγινε ευθανασία μετά από 3 περίπου εβδομάδες λόγω κλινικής τοξικότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία η οποία εκδηλώθηκε αρχικά με μειωμένη πρόσληψη τροφής και μέλαινα και εξελίχθηκε σε ανορεξία, απώλεια βάρους και αιματοχεσία.

Στα κύρια όργανα-στόχους της τοξικότητας περιλαμβάνεται ο γαστροεντερικός σωλήνας, ο μυελός των οστών, οι γεννητικοί αδένες και το μυοσκελετικό σύστημα.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων λόγω υπερδοσίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως την αποδρομή των συμπτωμάτων και να επαναχορηγείται στα συνιστώμενα θεραπευτικά επίπεδα.

7. Ανεπιθύμητα συμβάντα

Σκύλοι:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Ήπιες έως μέτριες: Διάρροια, έμετος, αίμα στα κόπρανα, αιμορραγική (αιματηρή) διάρροια, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Ανορεξία, αφυδάτωση, λήθαργος, απώλεια βάρους Χωλότητα, μυοσκελετικές διαταραχές Δερματίτιδα (φλεγμονή του δέρματος), κνησμός (φαγούρα) Μειωμένος αιματοκρίτης (κλάσμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα), υπολευκωματιναιμία (χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης στο αίμα), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) (ένα ένζυμο του ήπατος), ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα), θρομβοκυτταροπενία (χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων)
Συχνά (1 έως 10 ζώα / 100 υπό θεραπεία ζώα):	Σοβαρές: Ανορεξία, αφυδάτωση, πυρεξία (πυρετός), απώλεια βάρους, σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος), λήθαργος, Διάρροια, έμετος, αίμα στα κόπρανα, αιμορραγική (αιματηρή) διάρροια, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, δωδεκαδακτυλικό έλκος, ναυτία Νέκρωση του δέρματος (ξεφλούδισμα και αποκόλληση του δέρματος) Μειωμένος αιματοκρίτης (κλάσμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) (ένα ένζυμο του ήπατος), Ήπιες έως μέτριες: Έντοπισμένο άλγος, γενικευμένο άλγος, πολυδιψία (αυξημένη δίψα), πυρεξία (πυρετός), Αποχρωματισμός του ακρορρινίου, αλλαγές στο χρώμα του τριχώματος, αλωπεκία (απώλεια τριχώματος) Ναυτία, μετεωρισμός Ταχύπνοια (γρήγορη αναπνοή) Λοιμώξεις του ουροποιητικού, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη κρεατινίνη
Όχι συχνά (1 έως 10 ζώα / 1.000 υπό θεραπεία ζώα):	Σοβαρές: Χωλότητα, μυοσκελετικές διαταραχές Κυκλοφορική καταπληξία

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός προϊόντος. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ακόμα και αν δεν αναφέρεται στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή αμφιβάλλετε για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε, καταρχάς, με τον κτηνίατρό σας. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητα συμβάντα στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας χρησιμοποιώντας τα στοιχεία επικοινωνίας στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης, ή μέσω του εθνικού σας συστήματος αναφοράς: {στοιχεία εθνικού συστήματος αναφοράς}

8. Δοσολογία για κάθε είδος, τρόπος και οδοί χορήγησης

Χορήγηση από το στόμα.

Η αρχική δόση είναι περίπου 3,25 mg /kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη κάθε δεύτερη ημέρα (για λεπτομέρειες βλ. δοσολογικό πίνακα στο τέλος του έντυπου φύλλου οδηγιών συσκευασίας).

Ο αριθμός των δισκίων που χορηγούνται στον σκύλο σας μπορεί να προσαρμοστεί από τον κτηνίατρό σας για την διαχείριση των παρενεργειών. Συνεπώς, η χορηγούμενη δοσολογία θα πρέπει να είναι αυτή που συνταγογραφήθηκε από τον κτηνίατρό σας, ακόμη και αν διαφέρει από τον δοσολογικό πίνακα.

Η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες θα διεξάγονται κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες και, στη συνέχεια, κάθε έξι εβδομάδες.

Η διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από την παρατηρούμενη ανταπόκριση. Η αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε περίπτωση εγκατεστημένης νόσου ή μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης, με την προϋπόθεση ότι το προϊόν είναι καλά ανεκτό. Σε περίπτωση αύξησης του όγκου, η αγωγή δεν αναμένεται να είναι επιτυχής και πρέπει να επανεξετάζεται.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ: PALLADIA TABLETS: 3,25 MG/KG ΣΒ

Σωματικό βάρος σκύλου (kg)	Αριθμός σε δισκία			
	10 mg (μπλε)		15 mg (πορτοκαλί)	50 mg (κόκκινο)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	συν	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	συν	1	
11,6 – 13,0	1	συν	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	συν	3	
17,7 – 19,2	1			συν 1
19,3 – 20,7			1	συν 1
20,8 – 23,0	2			συν 1
23,1 – 26,9			2	συν 1
27,0 – 29,9			3	συν 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			συν 2
34,7 – 36,1			1	συν 2
36,2 – 38,4	2			συν 2
38,5 – 43,0			2	συν 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			συν 3
50,0 – 51,5			1	συν 3
51,6 – 53,8	2			συν 3
53,9 – 58,4			2	συν 3
58,5 – 63,0*				4

* Ο αριθμός των δισκίων που απαιτείται για σκύλους κάτω των 5,0 kg ή πάνω των 63 kg σωματικού βάρους, θα πρέπει να βασίζεται στο δοσολογικό σχήμα των 3,25 mg/kg.

9. Οδηγίες για τη σωστή χορήγηση

Τα δισκία μπορεί να χορηγούνται με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία πρέπει να χορηγούνται ολόκληρα και δεν πρέπει να διαιρούνται, να θραύονται ή να κονιοποιούνται. Εάν ένα σπασμένο δισκίο απορριφθεί από το σκύλο κατά την μάσηση, θα πρέπει να πετάγεται. Για την επίτευξη της σωστής δοσολογίας, μπορεί να χρειαστεί να γίνει συνδυασμός δισκίων διαφορετικής περιεκτικότητας («χρωμάτων»), όπως περιγράφεται στον πίνακα.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση, η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες του κτηνιάτρου. Μην αυξάνετε και μη διπλασιάζετε τη δόση. Εάν χορηγήσετε περισσότερα δισκία από τη συνταγογραφούμενη ποσότητα, επικοινωνήστε με τον κτηνίατρό σας.

Οι σκύλοι μετά την χορήγηση, θα πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά, έτσι ώστε να βεβαιώνεται ότι το κάθε δισκίο έχει καταποθεί.

10. Χρόνοι αναμονής

Δεν ισχύει.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί μετά το Exp.

12. Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων. Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν ισχύοντα εθνικά συστήματα συλλογής.

Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων.

13. Ταξινόμηση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. Αριθμοί άδειας κυκλοφορίας και συσκευασίες

EU/2/09/100/001-003

Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 4 συσκευασίες κυψέλης (blister) ασφαλείας για παιδιά από αλουμίνιο-PVC, κάθε κυψέλη (blister) περιέχει 5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Palladia είναι διαθέσιμα σε περιεκτικότητες των 10 mg, 15 mg και 50 mg.

15. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Στοιχεία επικοινωνίας

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Βέλγιο

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:

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

Τοπικοί αντιπρόσωποι και στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

België/Belgique/Belgien

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
BE-1930 Zaventem
Τέλ/Tel: +32 (0) 800 99 189

Lietuva

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Тέλ/Tel: +32 (2) 746 80 11

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Danmark

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstr. 1
DE-10785 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgia
Tel: +370 610 05088

Κύπρος

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
15125, Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Hrvatska

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2
HR-10000 Zagreb
Tel: +385 1 6441 462

Malta

Agrimed Limited
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,
MT
Tel: +356 21 465 797

Nederland

Zoetis B.V.
Rivium Westlaan 74
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel
Tel: +31 (0)10 714 0900

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

România

Zoetis România S.R.L.
Expo Business Park, 54A Aviator Popișteanu,
Clădirea 2, Etaj 1-3, Sector 1,
București, 012095 - RO
Tel: +40785019479

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmörku
Sími: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Ελλάδα

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
EL-15125 Αττική
Τηλ: +30 210 6791900

Latvija

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

Slovenija

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2,
10000 Zagreb,
Hrvaška
Tel: +385 1 6441 462

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 Köpenhamn
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

17. Άλλες πληροφορίες

Τα αποτελέσματα από μια κλινική μελέτη πεδίου στην οποία συμμετείχαν 151 σκύλοι που έλαβαν πραγματική και εικονική θεραπεία, έδειξαν ότι τα κλινικά συμπτώματα της νόσου (μαστοκύττωμα) και τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία είναι παρόμοια στη φύση

- Έχουν καταγραφεί δύο θάνατοι με πιθανή συσχέτιση με τη θεραπεία. Στον ένα σκύλο διαπιστώθηκε ιστολογικά αγγειακή θρόμβωση, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) και παγκρεατίτιδα. Ο άλλος σκύλος πέθανε λόγω διάτρησης του στομάχου.
- Επιπλέον, σε δύο ακόμα θανάτους, δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί η σχέση τους με την θεραπεία.

- Δύο σκύλοι εμφάνισαν επίσταξη, η οποία δεν συνδεόταν με θρομβοκυτταροπενία. Ένας άλλος σκύλος εμφάνισε επίσταξη με ταυτόχρονο σύνδρομο της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης.
- Τρεις σκύλοι εμφάνισαν επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, χωρίς ωστόσο να τεκμηριωθεί η σχέση τους με τη θεραπεία.

Οι σκύλοι θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστούν μειώσεις της δόσης ή/και διακοπές της δόσης για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων συμβάντων. Η αγωγή θα πρέπει να επανεξετάζεται κάθε εβδομάδα για τις πρώτες έξι εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε έξι εβδομάδες ή σε διαστήματα ανάλογα με την κρίση του κτηνιάτρου. Οι αξιολογήσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν εκτίμηση των κλινικών σημείων που αναφέρονται από τον ιδιοκτήτη του κατοικίδιου.

Για την ορθή χρήση του δοσολογικού πίνακα, συνιστάται να διενεργηθεί πλήρης μέτρηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, βιοχημικές εξετάσεις στον ορό και ανάλυση των ούρων πριν από την έναρξη της θεραπείας και περίπου ένα μήνα μετά την έναρξη. Στη συνέχεια, οι εξετάσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε έξι περίπου εβδομάδες ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κτηνιάτρου. Η περιοδική παρακολούθηση των εργαστηριακών μεταβλητών θα πρέπει να διενεργείται στο πλαίσιο των κλινικών σημείων και της κατάστασης του ζώου και των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών μεταβλητών σε προηγούμενες επισκέψεις.

Η ασφάλεια του Palladia εκτιμήθηκε σε σκύλους με μαστοκύττωμα σύμφωνα με τα ακόλουθα:

- Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων >1500/ microlitre
- Αιματοκρίτης >25%
- Αριθμός αιμοπεταλίων >75.000/ microlitre
- ALT ή AST <3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Χολερυθρίνη <1,25 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Κρεατινίνη <2,5 mg/dL
- Άζωτο ουρίας <1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο

Το Palladia μπορεί να προκαλέσει αγγειακή δυσλειτουργία που μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα και θρομβοεμβολή, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως την κλινική και εργαστηριακή ομαλοποίηση του ζώου. Πριν από τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 3 ημέρες προκειμένου να διασφαλιστεί η αγγειακή αιμόσταση.

Αν παρατηρηθεί συστηματική μαστοκύτωση, θα πρέπει να χορηγηθεί προληπτική θεραπεία (π.χ. αναστολείς των H-1 και H-2 υποδοχέων) πριν από την έναρξη χορήγησης του Palladia για να αποφευχθεί ή να ελαχιστοποιηθεί η κλινικά σημαντική αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και οι επακόλουθες δυνητικά σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Palladia έχει συνδεθεί με διάρροια ή γαστροεντερική αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και απαιτεί άμεση θεραπεία. Οι διακοπές της θεραπείας και οι μειώσεις στις δόσεις, μπορεί να είναι αναγκαίες, εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες γαστρεντερικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σε σκύλους που υποβάλλονται στη θεραπευτική αγωγή με Palladia. Σε περίπτωση υποψίας έλκους του γαστρεντερικού σωλήνα, ανεξάρτητα εάν οφείλεται ή όχι στο Palladia ή στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, επιβάλλεται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Palladia και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.

Η toceranib, μεταβολίζεται στο ήπαρ και λόγω απουσίας μελετών σχετικών με την επίδραση του φαρμάκου στην νεφρική και ηπατική λειτουργία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηπατοπαθείς σκύλους.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν οι παρενέργειες του φαρμάκου επανεμφανίζονται ή εμμένουν, παρά την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία και τη μείωση της δόσης όπως περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα.

Ρύθμιση Δοσολογίας με βάση την Κλινική/Εργαστηριακή εικόνα	
Κλινική/Εργαστηριακή Εικόνα	Ρύθμιση Δοσολογίας*
Ανορεξία	
<50% πρόσληψη τροφής για ≥ 2 ημέρες	Διακοπή της θεραπείας και λήψη διαιτητικών μέτρων \pm υποστηρικτική φροντίδα έως ότου βελτιωθεί η πρόσληψη τροφής, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Διάρροια	
<4 υδαρείς κενώσεις/ ημέρα για <2 ημέρες ή μαλακά κόπρανα	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής
>4 υδαρείς κενώσεις / ημέρα ή ≥ 2 ημέρες	Διακοπή της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση σχηματισμένων κοπράνων και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής, μετά μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Γαστρεντερική αιμορραγία	
Φρέσκο αίμα στα κόπρανα ή μέλαινα για >2 ημέρες ή καθαρή αιμορραγία ή πήγματα αίματος στα κόπρανα	Διακοπή της θεραπείας και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής μέχρι την υποχώρηση όλων των κλινικών συμπτωμάτων της αιμορραγίας στα κόπρανα, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Υπολευκωματιναιμία (λευκωματίνη)	
Λευκωματίνες <1,5 g/dl	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη συγκέντρωσης >1,5 g/dl και την κλινική βελτίωση, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων)	
>1000/μl	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\leq 1000/\mu\text{l}$ ή πυρετός οφειλόμενος στην ουδετεροπενία ή λοίμωξη	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη αριθμού ουδετερόφιλων >1000/ μl και την κλινική βελτίωση, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Αναιμία (αιματοκρίτης)	
>26%	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\leq 26\%$	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη τιμής αιματοκρίτη >26%, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Ηπατοτοξικότητα (ALT, AST)	
>1X – 3X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος. Διακοπή των ηπατοτοξικών φαρμάκων, εάν χρησιμοποιούνται.
>3X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διακοπή της θεραπείας έως επίτευξη τιμών $\leq 3X$ πάνω από το φυσιολογικό όριο και διακοπή των ηπατοτοξικών φαρμάκων, εάν χρησιμοποιούνται. Κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Νεφροτοξικότητα (κρεατινίνη)	
<1,25 X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\geq 1,25 X$ πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη τιμής <1,25 X πάνω από το φυσιολογικό όριο, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
Ταυτόχρονη αναιμία, αζωθαιμία, υπολευκωματιναιμία και υπερφωσφαταιμία	
Διακοπή της θεραπείας για 1-2 εβδομάδες μέχρι την εργαστηριακή βελτίωση και την επίτευξη συγκέντρωσης λευκωματίνης >2,5 g/dl, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg	

*Η μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg σημαίνει μείωση από 3,25 mg/kg σε 2,75 mg/kg ή από 2,75 mg/kg στο 2,25 mg/kg. Η δόση δεν θα πρέπει να είναι <2,2 mg/kg.