

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Palladia 10 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 15 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 50 mg filmsko obložene tablete za pse

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina:

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje tokeranibov fosfat ekvivalenten 10 mg, 15 mg ali 50 mg tokeraniba.

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin
Jedro tablete:
laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon
Obloga tablete:
makrogol
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin
hipromeloza
Palladia 10 mg filmsko obložene tablete: indigotin, indigo karmin (E132)
Palladia 15 mg filmsko obložene tablete: sončno rumeno (E110) rdeči železov oksid (E172)
Palladia 50 mg filmsko obložene tablete: rdeči železov oksid (E172) smukec

Palladia 10 mg: Okrogle, modro obarvane tablete.

Palladia 15 mg: Okrogle, oranžno obarvane tablete.

Palladia 50 mg: Okrogle, rdeče obarvane tablete.

Vsaka tableta ima na eni strani označeno jakost (10, 15 ali 50), nasprotna stran pa je prazna.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Zdravljenje neoperabilnih, ponavljajočih se kožnih mastocitomov, stopnje II (srednja stopnja) ali stopnje III (visoka stopnja) po Patnaik lestvici, pri psih.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite pri psicah v obdobju brejosti in laktacije ali pri vzrejnih psih.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri psih mlajših od 2 let ali lažjih od 3 kg telesne mase.

Ne uporabite pri psih z gastrointestinalnimi krvavitvami.

3.4 Posebna opozorila

Za vsak mastocitom, kjer je možno zdravljenje s kirurškim posegom, naj bo operacija prva izbira zdravljenja.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Pse je potrebno skrbno nadzorovati. Zaradi obvladovanja neželenih učinkov bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev dajanja. Zdravljenje je potrebno preverjati tedensko prvih šest tednov, nato vsakih šest tednov ali v intervalih po presoji veterinarja. Vrednotenje naj vključuje oceno kliničnih znakov, ki jih poroča lastnik živali.

Za pravilno uporabo tabele za prilagajanje odmerka se svetuje spremljanje celotne krvne slike, serumskih biokemičnih parametrov in analiza urina, pred začetkom zdravljenja in približno en mesec po začetku zdravljenja; nato vsakih šest tednov ali kot določi veterinar. Periodično spremljanje laboratorijskih spremenljivk naj se zaključi v smislu kliničnih znakov in stanja živali ter rezultatov laboratorijskih spremenljivk pri predhodnih obiskih.

Varnost zdravila Palladia je bila ocenjena pri psih z mastocitomom s sledečim:

- Absolutno število neutrofilcev >1500/mikroliter
- Hematokrit > 25%
- Število trombocitov > 75,000/mikroliter
- ALT ali AST <3 X nad zgornjo referenčno mejo
- Bilirubin <1.25 X nad zgornjo referenčno mejo
- Kreatinin <2.5 mg/dl
- Sečnina v serumu < 1.5 X nad zgornjo mejo BUN

Palladia lahko povzroči žilno disfunkcijo, ki lahko vodi v edem in tromboembolijo, vključno s pljučno tromboembolijo. Zdravljenje je potrebno prekiniti do izboljšanja kliničnih znakov oziroma dokler znaki klinične patologije popolnoma ne izzvenijo. Pred kirurškim posegom je potrebno zdravljenje prekiniti za vsaj 3 dni, da se zagotovi žilna homeostaza.

V primeru prisotnosti sistemske mastocitoze je potrebno pred začetkom zdravljenja z zdravilom Palladia uvesti standardno preventivno zdravljenje sistemskih učinkov (npr. H-1 in H-2 blokatorji), v izogib ali zmanjšanje klinično pomembne degranulacije mastocitov in posledično možnih resnih sistemskih stranskih učinkov.

Palladia lahko izzove diarejo ali gastrointestinalne krvavitve, ki so lahko resne in zahtevajo takojšnje zdravljenje. Glede na resnost kliničnih znakov je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev dajanja.

V redkih primerih so se pri psih zdravljenih z zdravilom Palladia pojavili resni in večasih smrtni gastrointestinalni zapleti, vključno z gastrointestinalno perforacijo (glej poglavje 3.6). Če sumite na

gastrointestinalne ulkuse, zaradi zdravila Palladia ali degranulacije mastocitoma, prekinite zdravljenje z zdravilom Palladia in zdravite na primeren način.

Tokeranib se metabolizira v jetrih. Zaradi pomanjkanja študij učinkovanja pri prizadetem delovanju ledvic ali jeter, je potrebno zdravilo pri psih z obolenji jeter uporabljati previdno.

Zdravljenje je potrebno trajno prekiniti, če se resni neželeni učinki ponovno pojavijo ali vztrajajo kljub pravilni podporni terapiji in zmanjšanju odmerka, kot je opisano v sledeči tabeli.

Prilagajanje odmerkov na osnovi kliničnih znakov / patologije	
Klinični znaki / patologija	Prilagajanje odmerka*
Anoreksija	
<50% zaužite hrane ≥ 2 dni	Prekiniti zdravljenje in spremeniti prehrano \pm podporna terapija, dokler se ješčnost ne popravi, nato znižanje odmerka za 0,5 mg/kg
Driska	
<4 vodeni iztrebki/dan za < 2 dni ali mehki iztrebki	Ohraniti enak odmerek in uvesti podporno terapijo
>4 vodeni iztrebki/dan ali ≥ 2 dni	Prekiniti zdravljenje dokler se iztrebki ne oblikujejo in uvesti podporno zdravljenje, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Gastrointestinalne krvavitve	
Sveža kri v iztrebku ali črn katranast iztrebek > kot 2 dni ali čista krvavitev ali krvni strdki v iztrebku	Prekiniti zdravljenje in začeti s podpornim zdravljenjem, dokler vsi klinični znaki krvi v iztrebku ne izginejo, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Hipoalbuminemija (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Prekiniti zdravljenje dokler >1,5 g/dl in normalni klinični znaki, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Nevtropenija (število neutrofilcev)	
>1000/ μ l	Ohraniti enak odmerek
$\leq 1000/ \mu$ l ali nevtropenična vročina ali infekcija	Prekiniti zdravljenje dokler >1000/ μ l in normalni klinični znaki, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Anemija (hematokrit)	
>26%	Ohraniti enak odmerek
$\leq 26\%$	Prekiniti zdravljenje dokler >26 %, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Jetrna toksičnost (ALT, AST)	
>1X – 3X nad zgornjo referenčno mejo	Ohraniti enak odmerek; prekiniti uporabo hepatotoksičnih zdravil, če se uporabljajo
>3X nad zgornjo referenčno mejo	Prekiniti zdravljenje dokler $\leq 3X$ nad normalno mejo, prekiniti uporabo hepatotoksičnih zdravil, če se uporabljajo nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Ledvična toksičnost (kreatinin)	
<1,25 X nad zgornjo referenčno mejo	Ohraniti enak odmerek
$\geq 1,25 X$ nad zgornjo referenčno mejo	Prekiniti zdravljenje dokler <1,25 X nad normalno mejo, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Istočasna anemija, azotemija, hypoalbuminemija in hiperfosfatemija	
Prekinitev zdravljenja za 1 do 2 tedna dokler se vrednosti ne izboljšajo in je vrednost albumina >2,5 g/dl, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg.	

* 0,5 mg/kg znižanje odmerka je znižanje s 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg ali z 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Odmerek ne sme biti < 2,2 mg/kg.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Palladia lahko škoduje moški in ženski plodnosti in razvoju embrija/fetusa. Izogibajte se stiku kože s tabletami, iztrebki, urinom in izbruhano vsebino pri zdravljenih psih. Tablete morajo biti dane cele in se ne smejo lomiti ali drobiti. Če pes po žvečenju zavrne tableto, jo je potrebno odstraniti. Po rokovanju z zdravilom, čiščenju izbruhane vsebine, urina ali iztrebkov zdravljenih psov, si temeljito operite roke z milom in vodo.

Nosečnice naj se izogibajo rutinskemu dajanju zdravila Palladia. Prav tako naj se izogibajo stiku z iztrebki, urinom in izbruhano vsebino zdravljenih psov ter zlomljenim ali navlaženim tabletam Palladia.

Zaužitje zdravila Palladia je lahko škodljivo za otroke. Otroci ne smejo priti v stik z zdravilom, iztrebki, urinom ali izbruhano vsebino zdravljenih psov.

V primeru nenamernega zaužitja tega zdravila se lahko pojavijo gastrointestinalne motnje kot na primer bruhanje ali diareja. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Psi:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Blagi do zmerni: Driska, bruhanje, kri v blatu, hemoragična driska, krvavitev iz prebavnega trakta Anoreksija, dehidracija, letargija, izguba telesne mase Šepavost, motnje mišično-skeletnega sistema Dermatitis, srbež Znižan hematokrit, hipoalbuminemija, povišana alanin aminotransferaza (ALT), nevtropenija, trombocitopenija
Pogosti (1 do 10 živali / 100 zdravljenih živali):	Resni: Anoreksija, dehidracija, povišana telesna temperatura, izguba telesne mase, septikemija, letargija Driska, bruhanje, kri v blatu, hemoragična driska, krvavitev iz prebavnega trakta, razjeda na dvanajstniku, slabost Nekroza kože Znižan hematokrit, povišana alanin aminotransferaza (ALT) Blagi do zmerni: Lokalizirana bolečina, splošna bolečina, polidipsija, povišana telesna temperatura Depigmentacija smrčka, sprememba v barvi dlake, alopecija Slabost, flatulenca Tahipneja Okužba urinarnega trakta Povišan celokupni bilirubin, Povišan kreatinin

<p>Občasni (1 do 10 živali / 1.000 zdravljenih živali):</p>	<p>Resni: Šepavost, motnje mišično-skeletnega sistema Cirkulatorni šok</p>
---	--

Rezultati terenske klinične študije, ki je vključevala 151 zdravljenih in s placebom zdravljenih psov, so pokazali, da so si klinični znaki bolezni (mastocitoma) in neželenimi učinki povezani z zdravljenjem po naravi zelo podobni.

- Dva pogina sta bili verjetno povezana z zdravljenjem. Pri enem psu so patološki izvidi pokazali vaskularno trombozo z diseminirano intravaskularno koagulopatijo (DIC) in pankreatitis. Drugi pes je poginil po perforaciji želodca.
- Pri dveh dodatnih poginih povezave z zdravljenjem ni bilo mogoče dokazati.
- Dva psa sta razvila epistakso, ki ni bila povezana s trombocitopenijo. Drugi pes je razvil epistakso z istočasno diseminirano intravaskularno koagulopatijo.
- Pri treh psih so se pojavili epileptičnim podobni krči toda povezava z zdravljenjem ni bila dokazana.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavništvu, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Ne uporabite pri psih v obdobju brejosti in laktacije ali pri vzrejnih psih (glej poglavje 3.3). Za druge sestavine v proti-angiogenem razredu proti-neoplastičnih snovi je znano, da povečajo embrionalno smrtnost in nenormalnosti pri fetusih. Ker je angiogeneza ključni proces razvoja embrija in fetusa, se lahko pričakuje, da se bo inhibicija angiogeneze, ki sledi dajanju Palladie, odrazila v neželenih učinkih na brejost pri psih.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju tokeraniba niso bile izvedene. Ni podatkov o morebitni navzkrižni rezistenci z drugimi citostatičnimi zdravili.

Ker se tokeranib najverjetneje v veliki večini izloči z metabolizmom v jetrnih, ga je potrebno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki so zmožna inducirati ali inhibirati jetrne encime, uporabiti previdno.

Ni podatkov o tem do kakšne mere tokeranib lahko vpliva na eliminacijo drugih zdravil.

Ob uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil v kombinaciji z zdravilom Palladia je potrebna posebna previdnost, zaradi povečanega tveganja gastrointestinalne ulceracije ali perforacije.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Peroralna uporaba.

Tablete se lahko daje s hrano ali brez nje.

Priporočeni začetni odmerek je 3,25 mg tokeraniba/kg telesne mase, odmerjen vsak drugi dan (za podrobnosti glejte tabelo za odmerjanje).

Dani odmerek mora temeljiti na veterinarjevi tedenski oceni prvih šest tednov dajanja in nato vsakih šest tednov. Trajanje zdravljenja je odvisno od odgovora na zdravljenje. Zdravljenje naj se nadaljuje v primeru, da je bolezen stabilna, ali pri delnem ali popolnem odgovoru, pod pogojem, da zdravljeni žival zdravilo dobro prenaša. V primeru napredovanja tumorja, je malo verjetno, da bo zdravljenje uspešno, in ga je potrebno ponovno oceniti.

TABELA ZA ODMERJANJE: TABLETE PALLADIA V ODMERKU 3,25 MG/KG TELESNE MASE

Telesna masa psa (kg)	Število tablet			
	10 mg (modra)		15 mg (oranžna)	50 mg (rdeča)
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

* število zahtevanih tablet za psa pod 5,0 kg ali nad 63 kg telesne mase, se izračuna na osnovi 3,25 mg/kg sistema odmerjanja.

Prilagajanje odmerka/zmanjševanje:

Za obvladovanje neželenih učinkov se lahko odmerek zniža na 2,75 mg/kg telesne mase ali nadalje do 2,25 mg/kg telesne mase vsak drugi dan ali se zdravljenje lahko prekine do dveh tednov (glejte tabelo o prilagajanju odmerka v poglavju 3.5).

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Znaki prevelikega odmerjanja so bili opazovani v študiji toksičnosti opravljene na zdravih odraslih psih pasme Beagle zdravljenih z 2 mg/kg, 4 mg/kg ali 6 mg tokeraniba/kg enkrat vsak drugi dan 13 zaporednih tednov, brez prekinitve. Tokeranib so dobro prenašali pri odmerku 2 mg/kg, medtem ko so pri odmerku 4 mg/kg pri nekaterih psih bili opaženi neželeni učinki. Največjega odmerka, ki ne povzroča toksičnih učinkov (NOAEL) ni bilo mogoče določiti.

Psi v skupini z odmerkom 6 mg/kg vsak drugi dan so kazali največ neželenih učinkov, ki so vključevali manjšo ješčnost in izgubo telesne mase. Sporadično šepanje, otrdelost, slabost in bolečina v okončinah je izzvenelo brez zdravljenja. Pojav anemije, nevtropenije in eozinopenije je bil odvisen od odmerka. Dva psa (6 mg/kg) sta bila evtanazirana po približno treh tednih zaradi z zdravljenjem povezane klinične toksičnosti, ki se je kazala kot zmanjšanje ješčnosti in melene, do anoreksije, izgube telesne mase in hematohezije.

Glavni tarčni organi toksičnosti vključujejo gastrointestinalni trakt, kostni mozeg, spolne žleze in mišično-skeletni sistem.

V primeru neželenih učinkov zaradi prekomernega odmerjanja naj se zdravljenje prekine do izboljšanja in nato nadaljuje s priporočeno višino terapevtskega odmerka. Glejte poglavja 3.4, 3.5 in 3.9 za napotke glede prilagajanja odmerka.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Ni smiselno.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QL01EX90

4.2 Farmakodinamika

Tokeranib je mala molekula, inhibitor multi-kinaze, z direktnim protitumorskim in antiangiogenim delovanjem. Tokeranib selektivno inhibira tirozin kinazno aktivnost številnih split kinaza receptorov družine tirozin kinaze (RTK), med katerimi so nekateri vpleteni v rast tumorja, patološko angiogenezo in pojav metastaz. Tokeranib inhibira aktivnost Flk-1/KDR tirozin kinaze (receptor ravnega faktorja žilnega endotela, VEGFR2), receptor ravnega faktorja trombocitov (PDGFR) in receptor faktorja matičnih celic (c-Kit) v biokemijskih in celičnih preiskavah. Tokeranib kaže anti-proliferativen učinek na endotelne celice v *in vitro*. Tokeranib inducira zastoj celičnega ciklusa in posledično apoptozo v linijah tumorskih celic z izraženo aktivirano mutacijo split kinazi RTK, c-Kit. Mastocitomi pri psih pogosto napredujejo v rasti prav pod vplivom mutirane c-Kit.

Učinkovitost in varnost peroralnih tablet Palladia namenjenih za zdravljenje mastocitomov, sta bili ocenjeni v naključni, placebo kontrolirani, dvojno zakriti, multicentrični klinični terenski študiji, ki je vključevala 151 psov s ponavljajočimi kožnimi mastocitomi stopnje II ali III po Patnaik lestvici, z/brez zasevkov v lokalnih limfnih vozlih. Terenska študija je vključevala 6 tednov dvojno zakrito placebo kontrolirano fazo, ki ji je sledila nezakrita faza, kjer so vsi psi prejeli zdravilo Palladia v povprečnem trajanju 144 dni.

Pri psih zdravljenih z zdravilom Palladia je bil objektivni odgovor statistično značilno boljši (37,2 %) v primerjavi s psi zdravljenih s placebo (7,9 %). Po šestih tednih zdravljenja je bil popoln odgovor dosežen pri 8,1% in delni odgovor pri 29,1 % psov zdravljenih z zdravilom Palladia. Statistično značilno boljša v primerjavi s placebom je bila tudi sekundarna učinkovitost zdravila Palladia, čas do napredovanja tumorja. Srednji čas napredovanja za pse zdravljen z zdravilom Palladia je bil 9 do 10 tednov in za placebo zdravljen pse 3 tedne.

Psi, nosilci divjega tipa c-kit in psi, nosilci mutirane c-kit so se na zdravljenje odzvali signifikantno bolje kot placebo.

4.3 Farmakokinetika

Pri peroralnem dajanju tablet tokeraniba v odmerku 3,25 mg/kg telesne mase, vsak drugi dan, dva tedna (7 odmerkov), so poročali o naslednjih farmakokinetičnih parametrih tokeraniba v plazmi zdravih psov pasme Beagle: Polovični čas eliminacije: ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ ur, čas do dosega maksimalne koncentracije v plazmi (T_{max}) približno $6,2 \pm 2,6$ ur, najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) približno

108 ± 41 ng/ml, najnižja koncentracija v plazmi (C_{\min}) 18,7 ± 8,3 ng/ml in površina pod časovno krivuljo koncentracije v plazmi (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng h/ml.

Tokeranib se v visoki meri med 91% in 93% veže na proteine. Absolutna biorazpoložljivost tokeraniba po peroralnem dajanju odmerka 3,25 mg/kg znaša 86%.

Linearna farmakokinetika je bila opažena ne glede na odmerjanje pri odmerkih do 5 mg/kg danih dvakrat dnevno. V *in-vitro* študiji je bil tokeranib pri psih in mačkah primarno metaboliziran prek N-oksidnih derivatov. Ni podatkov o *in-vivo* jetrnem metabolizmu pri psih. *In-vivo* ni bilo opaznih razlik farmakokinetike med spoloma. Po peroralnem dajanju se okoli 92% tokeranibovega fosfata izloči z iztrebki, ostalih 7% se izloči z urinom.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Ni smiselno.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Kartonska škatla vsebuje 20 filmsko obloženih tablet v 4ih za otroke varnih aluminij-PVC pretisnih omotih, vsak pretisni omot vsebuje 5 filmsko obloženih tablet.

Palladia filmsko obložene tablete so na voljo v jakosti 10 mg, 15 mg in 50 mg.

5.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Zoetis Belgium

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/2/09/100/001 (10 mg tablete)

EU/2/09/100/002 (15 mg tablete)

EU/2/09/100/003 (50 mg tablete)

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23/09/2009

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

{DD/MM/LLLL}

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRILOGA II

DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jih ni

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA/TABLETE****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Palladia 10 mg filmsko obložene tablete
Palladia 15 mg filmsko obložene tablete
Palladia 50 mg filmsko obložene tablete

2. NAVEDBA UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 10 mg tokeraniba (kot tokeranibov fosfat).
Vsaka tableta vsebuje 15 mg tokeraniba (kot tokeranibov fosfat).
Vsaka tableta vsebuje 50 mg tokeraniba (kot tokeranibov fosfat).

3. VELIKOST PAKIRANJA

20 filmsko obloženih tablet.

4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi.

**5. INDIKACIJE****6. POTI UPORABE**

Peroralno uporaba.

7. KARENCA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Exp. {mm/llll}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Zoetis Belgium

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Alu-PVC/PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. KOLIČINA UČINKOVIN

10 mg tokeranib

15 mg tokeranib

50 mg tokeranib

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/lill}

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Palladia 10 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 15 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 50 mg filmsko obložene tablete za pse

2. Sestava

Učinkovina:

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje tokeranibov fosfat ekvivalenten 10 mg, 15 mg ali 50 mg tokeraniba.

Palladia so okrogle filmsko obložene tablete prevlečene z obarvanim filmom, ki zniža tveganje za izpostavitve in pomaga pri identifikaciji pravilne jakosti tablete:

Palladia 10 mg: modra.
Palladia 15 mg: oranžna.
Palladia 50 mg: rdeča.

3. Ciljne živalske vrste

Psi.

4. Indikacije

Zdravljenje neoperabilnih, ponavljajočih se kožnih mastocitomov, stopnje II (srednja stopnja) ali stopnje III (visoka stopnja) po Patnaik lestvici, pri psih.

5. Kontraindikacije

Ne uporabite pri psicah v obdobju brejosti in laktacije ali pri vzrejnih psih.
Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.
Ne uporabite pri psih mlajših od 2 let ali lažjih od 3 kg telesne mase.
Ne uporabite pri psih s krvavitvami želodca. Lečeči veterinar bo presodil, če je to primer vašega psa.

6. Posebna opozorila

Posebna opozorila:

Za vsak mastocitom, kjer je možno zdravljenje s kirurškim posegom, naj bo operacija prva izbira zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Pse je potrebno skrbno nadzorovati. Zaradi obvladovanja neželenih učinkov bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev dajanja. Zdravljenje je potrebno preverjati prvih šest tednov tedensko, nato vsakih šest tednov ali v intervalih po presoji veterinarja. Lečeči veterinar bo vašemu psu po potrebi vzel vzorce krvi in urina, da opravi potrebne preiskave.

- Zdravljenje z zdravilom Palladia prekinite takoj in se posvetujte z vašim veterinarjem, če pri vašem psu opazite katerokoli navedenih sprememb:
 - Zavračanje hrane

- Bruhanje ali vodene iztrebke (diarejo), posebej če pogosteje kot dvakrat v 24 urah
- Črne katranaste iztrebke
- Svetlo rdečo kri v izbruhani vsebini ali iztrebkih
- Nepojasnjene podplutbe ali krvavitve
- Pri ostalih spremembah, ki sprožijo vašo zaskrbljenost

Zdravljenje je potrebno trajno prekiniti, če se resni neželeni učinki ponovno pojavijo ali vztrajajo kljub pravilni podporni terapiji in zmanjšanju odmerka.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

- Otroci ne smejo priti v stik z zdravilom Palladia. Otroci ne smejo priti v stik z iztrebki, urinom ali izbruhano vsebino zdravljenih psov.
- Če ste noseči, se izogibajte rutinskemu dajanju zdravila Palladia. Če se kljub vsemu odločite dajati tablete vašemu psu, bodite posebno previdni in sledite spodaj opisanim postopkom rokovanja.
- V primeru nenamernega zaužitja (pogoltnjena ali pojedena) zdravila Palladia se vi ali vaš družinski član takoj posvetujte z zdravnikom. Pomembno je, da zdravniku pokažete to navodilo za uporabo. V primeru nenamernega zaužitja tega zdravila se lahko pojavijo gastrointestinalne motnje, kot na primer bruhanje ali driska.

Sledeči postopki rokovanja z zdravilom Palladia bodo pripomogli k zmanjšanju tveganja za izpostavitve učinkovini za vas in druge člane vašega gospodinjstva:

- Kdorkoli daje zdravilo Palladia vašemu psu, si naj po rokovanju s tabletami vedno umije roke.
- Ko rokujete s tabletami:
 - Ne lomite ali drobite tablet.
 - Palladia tablete dajte vašemu psu takoj po odstranitvi iz pretisnega omota in jih ne puščajte na mestih, kjer lahko pride do stika/zaužitja pri otrocih.
 - Ko odstanite tableto, pretisni omot vedno vrnite v kartonsko škatlo.
 - Če ste Palladia tableto skrili v hrano, se prepričajte, da je pes zaužil celoten odmerek. S tem boste zmanjšali tveganja, da pridejo v stik z zdravilom Palladia otroci ali drugi člani vašega gospodinjstva.

Brejost, laktacija in plodnost:

Ne uporabite pri psicah v obdobju brejosti in laktacije ali pri vzrejnih psih (glej poglavje 5). Za druge sestavine v proti-angiogenem razredu proti-neoplastičnih snovi je znano, da povečajo embrionalno smrtnost in nenormalnosti pri fetusih. Ker je angiogeneza ključni proces razvoja embrija in fetusa, se lahko pričakuje, da se bo inhibicija angiogeneze, ki sledi dajanju Palladie, odrazila v neželenih učinkih na brejost pri psici.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Med zdravljenjem z zdravilom Palladia vaš ne sme dobiti nekaterih drugih zdravil, ker lahko skupaj povzročijo resne neželene učinke. Vašemu veterinarju povejte za vsa zdravila, ki jih nameravate dati vašemu psu, vključno z zdravili brez recepta.

Študije o medsebojnem delovanju tokeraniba niso bile izvedene. Ni podatkov o morebitni navzkrižni rezistenci z drugimi citostatičnimi zdravili.

Ker se tokeranib najverjetneje v veliki večini izloči z metabolizmom v jetrnih, ga je potrebno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki so zmožna inducirati ali inhibirati jetrne encime, uporabiti previdno.

Ni podatkov o tem do kakšne mere tokeranib lahko vpliva na eliminacijo drugih zdravil.

Ob uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil v kombinaciji z zdravilom Palladia je potrebna posebna previdnost, zaradi povečanega tveganja gastrointestinalne ulceracije ali perforacije.

Preveliko odmerjanje:

Znaki prevelikega odmerjanja so bili opazovani v študiji toksičnosti opravljeni na zdravih odraslih psih pasme Beagle zdravljenih z 2 mg/kg, 4 mg/kg ali 6 mg tokeraniba/kg enkrat vsak drugi dan 13 zaporednih tednov, brez prekinitve. Tokeranib so dobro prenašali pri odmerku 2 mg/kg, medtem ko so pri odmerku 4 mg/kg pri nekaterih psih bili opaženi neželeni učinki.

Psi v skupini z odmerkom 6 mg/kg vsak drugi dan so kazali največ neželenih učinkov, ki so vključevali manjšo ješčnost in izgubo telesne mase. Sporadično šepanje, otrdelost, slabost in bolečina v okončinah je izzvenelo brez zdravljenja. Pojav anemije, nevtropenije in eozinopenije je bil odvisen od odmerka. Dva psa (6 mg/kg) sta bila evtanazirana po približno treh tednih zaradi z zdravljenjem povezane klinične toksičnosti, ki se je kazala kot zmanjšanje ješčnosti in melene, do anoreksije, izgube telesne mase in hematohezije.

Glavni tarčni organi toksičnosti vključujejo gastrointestinalni trakt, kostni mozeg, spolne žleze in mišično-skeletni sistem.

V primeru neželenih učinkov zaradi prekomernega odmerjanja naj se zdravljenje prekine do izboljšanja in nato nadaljuje s priporočeno višino terapevtskega odmerka.

7. Neželeni dogodki

Psi:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Blagi do zmerni: Driska, bruhanje, kri v blatu, hemoragična driska, krvavitev iz prebavnega trakta Anoreksija, dehidracija, letargija, izguba telesne mase Šepavost, motnje mišično-skeletnega sistema Dermatitis, srbež Znižan hematokrit, hipoalbuminemija, povišana alanin aminotransferaza (ALT), nevtropenija, trombocitopenija
Pogosti (1 do 10 živali / 100 zdravljenih živali):	Resni: Anoreksija, dehidracija, povišana telesna temperatura, izguba telesne mase, septikemija, letargija Driska, bruhanje, kri v blatu, hemoragična driska, krvavitev iz prebavnega trakta, razjeda na dvanajstniku, slabost Nekroza kože Znižan hematokrit, povišana alanin aminotransferaza (ALT) (jetrni encim) Blagi do zmerni: Lokalizirana bolečina, splošna bolečina, polidipsija, povišana telesna temperatura Depigmentacija smrčka, sprememba v barvi dlake, alopecija Slabost, flatulenca Tahipneja Okužba urinarnega trakta Povišan celokupni bilirubin, Povišan kreatinin
Občasni (1 do 10 živali / 1.000 zdravljenih živali):	Resni: Šepavost, motnje mišično-skeletnega sistema Cirkulatorni šok

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali lokalnemu predstavništvu imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: {podatki nacionalnega sistema}.

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

Peroralna uporaba.

Priporočeni začetni odmerek je 3,25 mg tokeraniba/kg telesne mase, odmerjen vsak drugi dan (za podrobnosti glejte tabelo odmerjanje na koncu **natisnjene**ga navodila za uporaba).

Število tablet, ki jih bo prejel vaš pes bo zaradi obvladovanja neželenih učinkov prilagodil vaš lečeči veterinar.

Odmerek mora biti tak kot ga predpiše vaš veterinar, tudi če se razlikuje od podatkov v tabeli za odmerjanje.

Dani odmerek mora temeljiti na veterinarjevi tedenski oceni prvih šest tednov dajanja in nato vsakih šest tednov.

Trajanje zdravljenja je odvisno od odgovora na zdravljenje. Zdravljenje naj se nadaljuje v primeru, da je bolezen stabilna, ali pri delnem ali popolnem odgovoru, pod pogojem, da zdravljen žival zdravilo dobro prenaša. V primeru napredovanja tumorja, je malo verjetno, da bo zdravljenje uspešno, in ga je potrebno ponovno oceniti.

TABELA ZA ODMERJANJE: TABLETE PALLADIA: 3,25 mg/kg TELESNE MASE

Telesna masa psa (kg)	Število tablet				
	10 mg (modra)		15 mg (oranžna)		50 mg (rdeča)
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

* Število zahtevanih tablet za psa pod 5,0 kg ali nad 63 kg telesne mase, se izračuna na osnovi 3,25 mg/kg sistema odmerjanja.

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

Tablete se lahko dajejo s hrano ali brez nje.

Tablete morajo biti dane cele in se ne smejo lomiti ali drobiti. Če pes po žvečenju zavrne tableto, jo je potrebno odstraniti. Za doseg pravilnega odmerjanja bo morda treba kombinirati različne jakosti (>barve<), kot je opisano v tabeli.

Če je bil odmerek izpuščen, se da naslednji odmerek, kot je predpisano. odmerka ne povečujte ali podvajajte. Če ste dali več tablet, kot je predpisano, se posvetujte z veterinarjem.

Pse je potrebno po dajanju pazljivo opazovati, da se prepričamo, da so bile vse tablete pogoltnjene.

10. Karenca

Ni smiselno.

11. Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli po Exp.

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom.

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranj

EU/2/09/100/001-003

Kartonska škatla vsebuje 20 filmsko obloženih tablet v 4ih za otroke varnih aluminij-PVC pretisnih omotih, vsak pretisni omot vsebuje 5 filmsko obloženih tablet.

Palladia filmsko obložene tablete so na voljo v jakosti 10 mg, 15 mg in 50 mg.

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih učinkov:

België/Belgique/Belgien

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

Република България

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

Česká republika

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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

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

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

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

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

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. Druge informacije

Posebne informacije za veterinarje

Rezultati terenske klinične študije, ki je vključevala 151 zdravljenih in s placebom zdravljenih psov, so pokazali, da so si klinični znaki bolezni (mastocitoma) in neželenimi učinki povezani z zdravljenjem po naravi zelo podobni.

- Dva pogina sta bili verjetno povezana z zdravljenjem. Pri enem psu so patološki izvidi pokazali vaskularno trombozo z diseminirano intravaskularno koagulopatijo (DIC) in pankreatitis. Drugi pes je poginil po perforaciji želodca.
- Pri dveh dodatnih poginih povezave z zdravljenjem ni bilo mogoče dokazati.
- Dva psa sta razvila epistakso, ki ni bila povezana s trombocitopenijo. Drugi pes je razvil epistakso z istočasno diseminirano intravaskularno koagulopatijo.
- Pri treh psih so se pojavili epileptičnim podobni krči toda povezava z zdravljenjem ni bila dokazana.

Pse je potrebno skrbno nadzorovati. Zaradi obvladovanja neželenih učinkov bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitve dajanja. Zdravljenje je potrebno preverjati tedensko prvih šest tednov, nato vsakih šest tednov ali v intervalih po presoji veterinarja. Vrednotenje naj vključuje oceno kliničnih znakov, ki jih poroča lastnik živali.

Za pravilno uporabo tabele za prilagajanje odmerka se svetuje spremljanje celotne krvne slike, serumskih biokemičnih parametrov in analiza urina, pred začetkom zdravljenja in približno en mesec po začetku zdravljenja; nato vsakih šest tednov ali kot določi veterinar. Periodično spremljanje laboratorijskih spremenljivk naj se zaključi v smislu kliničnih znakov in stanja živali ter rezultatov laboratorijskih spremenljivk pri predhodnih obiskih.

Varnost zdravila Palladia je bila ocenjena pri psih z mastocitomom s sledečim:

- Absolutno število neutrofilcev >1500/mikroliter
- Hematokrit > 25%
- Število trombocitov > 75,000/mikroliter
- ALT ali AST <3 X nad zgornjo referenčno mejo
- Bilirubin <1.25 X nad zgornjo referenčno mejo
- Kreatinin <2.5 mg/dl
- Sečnina v serumu < 1.5 X nad zgornjo mejo BUN

Palladia lahko povzroči žilno disfunkcijo, ki lahko vodi v edem in tromboembolijo, vključno s pljučno tromboembolijo. Zdravljenje je potrebno prekiniti do izboljšanja kliničnih znakov oziroma dokler znaki klinične patologije popolnoma ne izzvenijo. Pred kirurškim posegom je potrebno zdravljenje prekiniti za vsaj 3 dni, da se zagotovi žilna homeostaza.

V primeru prisotnosti sistemske mastocitoze je potrebno pred začetkom zdravljenja z zdravilom Palladia uvesti standardno preventivno zdravljenje sistemskih učinkov (npr. H-1 in H-2 blokatorji), v izogib ali zmanjšanje klinično pomembne degranulacije mastocitov in posledično možnih resnih sistemskih stranskih učinkov.

Palladia lahko izzove diarejo ali gastrointestinalne krvavitve, ki so lahko resne in zahtevajo takojšnje zdravljenje. Glede na resnost kliničnih znakov je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitve dajanja.

V redkih primerih so se pri psih zdravljenih z zdravilom Palladia pojavili resni in včasih smrtni gastrointestinalni zapleti, vključno z gastrointestinalno perforacijo. Če sumite na gastrointestinalne ulkuse, zaradi zdravila Palladia ali degranulacije mastocitoma, prekinite zdravljenje z zdravilom Palladia in zdravite na primeren način.

Tokeranib se metabolizira v jetrih. Zaradi pomanjkanja študij učinkovanja pri prizadetem delovanju ledvic ali jeter, je potrebno zdravilo pri psih z obolenji jeter uporabljati previdno.

Zdravljenje je potrebno trajno prekiniti, če se resni neželeni učinki ponovno pojavijo ali vztrajajo kljub pravilni podporni terapiji in zmanjšanju odmerka, kot je opisano v sledeči tabeli.

Prilagajanje odmerkov na osnovi kliničnih znakov / patologije	
Klinični znaki / patologija	Prilagajanje odmerka*
Anoreksija	
<50% zaužite hrane ≥ 2 dni	Prekiniti zdravljenje in spremeniti prehrano \pm podporna terapija, dokler se ješčnost ne popravi, nato znižanje odmerka za 0,5 mg/kg
Driska	
<4 vodeni iztrebki/dan za < 2 dni ali mehki iztrebki	Ohraniti enak odmerek in uvesti podporno terapijo
>4 vodeni iztrebki/dan ali ≥ 2 dni	Prekiniti zdravljenje dokler se iztrebki ne oblikujejo in uvesti podporno zdravljenje, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Gastrointestinalne krvavitve	
Sveža kri v iztrebku ali črn katranast iztrebek > kot 2 dni ali čista krvavitev ali krvni strdki v iztrebku	Prekiniti zdravljenje in začeti s podpornim zdravljenjem, dokler vsi klinični znaki krvi v iztrebku ne izginejo, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Hipoalbuminemija (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Prekiniti zdravljenje dokler >1,5 g/dl in normalni klinični znaki, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Nevtropenija (število neutrofilcev)	
>1000/ μ l	Ohraniti enak odmerek
$\leq 1000/ \mu$ l ali nevtropenična vročina ali infekcija	Prekiniti zdravljenje dokler >1000/ μ l in normalni klinični znaki, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Anemija (hematokrit)	
>26%	Ohraniti enak odmerek
$\leq 26\%$	Prekiniti zdravljenje dokler >26 %, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Jetрна toksičnost (ALT, AST)	
>1X – 3X nad zgornjo referenčno mejo	Ohraniti enak odmerek; prekiniti uporabo hepatotoksičnih zdravil, če se uporabljajo
>3X nad zgornjo referenčno mejo	Prekiniti zdravljenje dokler $\leq 3X$ nad normalno mejo, prekiniti uporabo hepatotoksičnih zdravil, če se uporabljajo nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Ledvična toksičnost (kreatinin)	
<1,25 X nad zgornjo referenčno mejo	Ohraniti enak odmerek
$\geq 1,25 X$ nad zgornjo referenčno mejo	Prekiniti zdravljenje dokler <1,25 X nad normalno mejo, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg
Istočasna anemija, azotemija, hipoalbuminemija in hiperfosfatemija	
Prekinitev zdravljenja za 1 do 2 tedna dokler se vrednosti ne izboljšajo in je vrednost albumina >2,5 g/dl, nato zmanjšati odmerek za 0,5 mg/kg.	

* 0,5 mg/kg znižanje odmerka je znižanje s 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg ali z 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Odmerek ne sme biti < 2,2 mg/kg.