

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Palladia 10 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

Palladia 15 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

Palladia 50 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine:

Iga õhukese polümeerkattega tablett sisaldab totseraniibfosfaati samaväärselt 10 mg, 15 mg või 50 mg totseraniibile.

Abiained:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis
Tableti tuum:
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Tableti kate:
Polüetüleenglükool
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Glütserüültriatsetaat
Hüdroksüpropüülmetüülselluloos
Palladia 10 mg õhukese polümeerkattega tabletid:
Indigokarmiinlakk (E132)
Palladia 15 mg õhukese polümeerkattega tabletid:
Päikeseloojangukollane lakk (E110)
Raudoksiidpunane (E172)
Palladia 50 mg õhukese polümeerkattega tabletid:
Raudoksiidpunane (E172)
Talk

Palladia 10 mg: Ümara kujuga sinist värvi tabletid.

Palladia 15 mg: Ümara kujuga oranži värvi tabletid.

Palladia 50 mg: Ümara kujuga punast värvi tabletid.

Iga tableti ühele küljele on märgitud tugevus (10, 15 või 50), tagaküljel on tühi.

3. KLIINILISED ANDMED

3.1 Loomaliigid

Koer.

3.2 Näidustused loomaliigiti

Opereerimatute Patnaiki II (keskstaadium) või III staadiumi (kõrgem staadium) taastekkivate naha nuumrakuliste kasvajate raviks koertel.

3.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada tiinetel ja imetavatel emastel koertel ega koertel, keda kavatsetakse kasutada aretuses.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Mitte kasutada alla 2 aasta vanustel või alla 3 kg kaaluvatel koertel.

Mitte kasutada mao-soole veritsusega koertel.

3.4 Erihoiatused

Kõikide nuumrakuliste kasvajate korral, mida on võimalik kirurgilise operatsiooniga ravida, peaks see olema esimese valiku ravi.

3.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Koeri peab hoolikalt jälgima. Kõrvaltoimete kontrolli alla saamiseks võib vajalik olla doosi vähendamine ja/või doseerimise katkestamine. Esimese kuue nädala jooksul peab ravi üle vaatama kord nädalas, pärast seda iga kuue nädala või loomaarsti poolt sobivaks peetud ajavahemiku järel. Hindamine peaks sisaldama loomaomaniku poolt kirjeldatud kliiniliste nähtude hinnangut.

Doosi kohandamise tabeli õigeks kasutamiseks on soovitatav teha suur verepilt, vere biokeemiline paneel ja uriinianalüüs enne ravi alustamist ning umbes üks kuu pärast ravi alustamist; pärast seda umbes kuuenädalaste või loomaarsti poolt määratud ajavahemike järel. Laboratoorsete näitajate perioodiline jälgimine tuleb teostada kliiniliste nähtude, looma seisundi ja eelnevate visiitide laboratoorsete näitajate tulemuste kontekstis.

Palladia ohutust hinnati nuumrakuliste kasvajatega koertel järgnevate näitajatega:

- Neutrofiilide absoluutarv >1500/mikroliitris
- Hematokrit >25%
- Vereliistakute arv >75 000/mikroliitris
- ALT või AST <3 X ülemine normaalne piir
- Bilirubiin <1,25 X ülemine normaalne piir
- Kreatiniin <2,5 mg/dl
- Vere urea lämmastik < 1,5x ülemine normaalne piir

Palladia võib põhjustada vaskulaarset düsfunktsiooni, mis võib tekitada ödeemi ja tromboembolismi, sealhulgas pulmonaarset tromboembolismi. Kliiniliste nähtude ja kliinilise patoloogia normaliseerumiseni tuleb ravi katkestada. Enne opereerimist katkestada ravi vaskulaarse homeostaasi tagamiseks vähemalt 3 päevaks.

Süsteemse mastotsütoosi korral tuleb enne Palladia kasutamise alustamist rakendada standardset ennetavat ravi (näit. H-1 ja H-2 blokaatorid), et vältida või minimeerida kliiniliselt olulist nuumrakkude degranulatsiooni ja sellest tulenevaid potentsiaalseid raskeid süsteemseid kõrvaltoimeid.

Palladiat on seostatud diarröa või mao-soole veritsusega, mis võib olla äge ja vajada viivitamatut ravi. Sõltuvalt kliiniliste nähtude ägedusest võib vajalik olla doseerimise katkestamine või doosi vähendamine.

Palladiaga ravitud koertel on raskeid ja mõnikord surmaga lõppevaid mao-soole komplikatsioone, sealhulgas seedetrakti perforatsiooni (vt. lõik 3.6.) esinenud harva. Kui kahtlustatakse mao-soole haavandumist, ükskõik kas Palladia või nuumrakulise kasvaja degranulatsiooni tõttu, tuleb Palladia manustamine lõpetada ja seda vastavalt ravida.

Totseraniib metaboliseerub maksas ja uuringute puudumise tõttu neeru- või maksapuudulikkuse mõjudest tuleks seda maksahaigusega koertel kasutada ettevaatlikult.

Ravi tuleks lõplikult peatada, kui rasked kõrvaltoimed korduvad või püsivad kohasest toetavale ravile ja järgnevas tabelis kirjeldatud doosi vähendamisele vaatamata.

Doosi kohandamine kliiniliste nähtude / patoloogia alusel	
Kliinilised nähud / patoloogia	Doosi kohandamine*
Anoreksia	
<50% söömus \geq 2 päeva	Katkestada ravi ja muuta dieeti \pm toetav ravi, kuni söömus paraneb, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Diarröa	
<4 vesist väljaheidet päevas < 2 päeva või pehmed väljaheidet	Säilitada sama doos ja rakendada toetavat ravi
>4 vesist väljaheidet päevas või \geq 2 päeva	Katkestada ravi, kuni väljaheidet on tahked ja rakendada toetavat ravi, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Mao-soole veritsus	
Värske veri väljaheites või must tõrvjas väljaheide >2 päeva või ilmne veritsus või vereklombid väljaheites	Katkestada ravi ja rakendada toetavat ravi kuni kõik väljaheites vere esinemise kliinilised nähud kaovad, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Hüpoalbumineemia (albumiin)	
Albumiin <1,5 g/dl	Katkestada ravi kuni >1,5 g/dl ja kliiniliste nähtude normaliseerumiseni, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Neutropeenia (neutrofiilide arv)	
>1000/ μ l	Säilitada sama doos
\leq 1000/ μ l või neutropeeniaga kulgev palavik või infektsioon	Katkestada ravi kuni >1000/ μ l ja kliiniliste nähtude normaliseerumiseni, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Aneemia (hematokrit)	
>26%	Säilitada sama doos
\leq 26%	Katkestada ravi kuni >26%, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Maksatoksilisus (ALT, AST)	
>1X – 3X ülemine normaalne piir	Säilitada sama doos; kui kasutatakse hepatotoksilisi ravimeid, peatada nende manustamine.
>3X ülemine normaalne piir	Katkestada ravi kuni \leq 3X ülemine normaalne piir, kui kasutatakse hepatotoksilisi ravimeid, peatada nende manustamine, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Neerutoksilisus (kreatiniin)	
<1,25 X ülemine normaalne piir	Säilitada sama doos
\geq 1,25 X ülemine normaalne piir	Katkestada ravi kuni <1,25 X ülemine normaalne piir, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Samaaegne aneemia, asoteemia, hüpoalbumineemia ja hüperfosfateemia	
Katkestada ravi 1 kuni 2 nädalaks, kuni väärsused on paranenud ja albumiin >2,5 g/dl, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra	

*A 0,5 mg/kg doosi vähendamine on doosi vähendamine 3,25 mg/kg-lt 2,75 mg/kg-le või 2,75 mg/kg-lt 2,25 mg/kg-le. Doos ei tohi olla <2,2 mg/kg.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Palladia võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust ja embrüonaalset/fetaalset arengut. Vältida nahakontakti tablettide ja ravitud koerte väljaheidete, uriini ning oksega. Tablette peab andma tervelt, neid ei tohi murda või purustada. Kui koer tabletti pärast närimist alla ei neela, tuleb see hävitada. Pärast preparaadi käsitlemist ja ravitud koerte okse, uriini või rooja äraviskamist pesta käsi põhjalikult seebi ja veega.

Rasedad naised ei tohiks Palladiat pidevalt manustada, nad peaks vältima kokkupuutumist ravitud koerte väljaheidete, uriini ning oksega, ja katkiste või niiskunud Palladia tablettidega.

Palladia allaneelamine võib lastele kahjulik olla. Lapsed ei tohiks preparaadiga kokku puutuda. Lapsed tuleb hoida ravitud koerte väljaheidetest, uriinist või oksest eemale.

Selle veterinaarravimi allaneelamisel võivad esineda mao-soole vaevused nagu oksendamine või kõhulahtisus. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või etiketti.

Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ei rakendata.

3.6 Kõrvaltoimed

Koer:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Kerge kuni mõõdukas: Diarröa, oksendamine, veri väljaheites, hemorraagiline diarröa, mao-soole veritsus Anoreksia, dehüdratsioon, letargia, kehamassi vähenemine Lonkamine, lihas-skeleti häired Dermatiit, sügelemine Langenud hematokrit, vähenenud albumiin, suurenenudalaniinaminotransferaas (ALT), neutropeenia, trombotsütopeenia
Sage (1 kuni 10 loomal 100-st ravitud loomast):	Äge: Anoreksia, dehüdratsioon, püreeksia, kehakaalu vähenemine, septitseemia, letargia Diarröa, oksendamine, veri väljaheites, hemorraagiline diarröa, mao-soole veritsus, kaksteistsõrmiku haavandumine, iiveldus Naha nekroos Langenud hematokrit, suurenenudalaniinaminotransferaas (ALT) Kerge kuni mõõdukas: Lokaliseerunud valu, üldine valu, polüdüpsia, püreeksia Ninapeegli depigmentatsioon; karvastiku värvuse muutused, alopeetsia Iiveldus, puhitus Tahhüpnöe Kusetee infektsioon Suurenenud bilirubiin, suurenenud kreatiniin
Aeg-ajalt (1 kuni 10 loomal 1 000-st ravitud loomast):	Tugev: Lonkamine, lihas-skeleti häired Tsirkulatoorne šokk

Tulemused kliiniliselt väliuuringult, milles osales 151 ravitud või platseebot saanud koera, näitasid, et haiguse (nuumrakulise kasvaja) kliinilised nähud ja raviga seotud kõrvaltoimed on olemuselt väga sarnased.

- Kaks surma võisid olla raviga seotud. Patoloogilised leiud näitasid ühel koeral dissemineeritud intravaskulaarse koagulopaatiaga (DIC) vaskulaartromboosi ja pankreatiiti. Teine koer suri maoperforatsiooni tagajärjel.
- Oli veel kaks surma, nende seost raviga ei suudetud tõestada.
- Kahel koeral tekkis ninaverejooks, mis ei olnud trombotsütopeeniaga seotud. Veel ühel koeral tekkis ninaverejooks samaaegselt dissemineeritud intravaskulaarse koagulopaatiaga.
- Kolmel koeral esines krambihoo-laadne aktiivsus; selle seost raviga ei suudetud aga tõestada.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab veterinaaravimi ohutuse pidevat jälgimist. Teatised tuleb eelistatavalt veterinaararsti kaudu saata müügiloa hoidjale või tema kohalikule esindajale või riikliku teavitussüsteemi kaudu riigi pädevale asutusele. Vastavad kontaktandmed leiata pakendi infolehel.

3.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Mitte kasutada tiinetel ja imetavatel emastel koertel ega koertel, keda kavatakse kasutada aretuses (vt. lõik 3.3). On teada, et teised antineoplastiliste ainete antiangiogeense klassi ühendid suurendavad embrüonaalset suremust ja fetaalseid vääramisvõimeid. Kuna angiogenees on embrüonaalse ja fetaalse arengu kriitilise tähtsusega osa, võib oodata, et angiogeneesi pärssimine pärast Palladia manustamist põhjustab emasel koeral tiinusele ebasoovitavaid kõrvaltoimeid.

3.8 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Totseraniibiga ei ole koostoime uuringuid läbi viidud. Andmed võimaliku ristresistentsuse kohta teiste tsütostaatiliste preparaatidega puuduvad.

Kuna totseraniib elimineeritakse tõenäoliselt suures ulatuses ainevahetusega maksas, tuleks seda kombinatsioonis teiste maksaensüüme indutseerivate või inhibeervate ainetega kasutada ettevaatlikult.

Totseraniibi mõju ulatus teiste ainete elimineerumisele ei ole teada.

Mittesteroidseid põletikuvastaseid ained tuleb Palladiaga ühel ajal kasutada ettevaatlikult seoses mao-soole haavandumise või perforatsiooni suurenenud riskiga.

3.9 Manustamisviis ja annustamine

Suukaudseks kasutamiseks.

Tablette võib manustada nii koos toiduga kui ilma.

Esiolgu soovitatav doos on 3,25 mg/kg kehamassi kohta, manustatuna igal teisel päeval (vt. üksikasju doseerimistabelist).

Manustatav doos peaks põhinema esimese kuue nädala jooksul iga nädal, pärast seda iga kuue nädala järel läbiviidaval veterinaarsel hindamisel. Ravi kestvus sõltub ravivastusest. Ravi peaks jätkuma stabiilse haiguse või osalise või täieliku vastuse korral, kui ravim on piisavalt hästi talutav. Kasvaja progresseerumise korral on ravi edu ebatõenäoline ja see tuleks üle vaadata.

DOSEERIMISTABEL: PALLADIA TABLETID DOOSIS 3,25 MG/KG KEHAMASSI KOHTA

Koera kehamass (kg)	Tablettide arv				
	10 mg (sinine)		15 mg (oranž)		50 mg (punane)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	pluss	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	pluss	1		
11,6 – 13,0	1	pluss	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	pluss	3		
17,7 – 19,2	1			pluss	1
19,3 – 20,7			1	pluss	1
20,8 – 23,0	2			pluss	1
23,1 – 26,9			2	pluss	1
27,0 – 29,9			3	pluss	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			pluss	2
34,7 – 36,1			1	pluss	2
36,2 – 38,4	2			pluss	2
38,5 – 43,0			2	pluss	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			pluss	3
50,0 – 51,5			1	pluss	3
51,6 – 53,8	2			pluss	3
53,9 – 58,4			2	pluss	3
58,5 – 63,0*					4

* koertele kehamassiga alla 5,0 kg või üle 63 kg vajalik tablettide arv tuleks arvutada 3,25 mg/kg dooseerimisrežiimi põhjal.

Doosi kohandamine/vähendamine:

Kõrvaltoimete kontrollimiseks võib doosi vähendada kuni 2,75 mg/kg kehamassi kohta või edasi kuni 2,25 mg/kg kehamassi kohta manustatuna igal teisel päeval, või ravi katkestada kuni kaheks nädalaks (vt. doosi kohandamise tabelit lõigus 3.5).

3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)

Üleannustamise nähte jälgiti toksilisuse uuringus, mis viidi läbi tervetel täiskasvanud beagle tõugu koertel, kelle manustati totseraniibi doosis 2 mg/kg, 4 mg/kg ja 6 mg/kg, üks kord igal teisel päeval 13 järjestikusel nädalal ilma doosi katkestamata. Totseraniibi taluvus doosis 2 mg/kg oli hea, doosis 4 mg/kg täheldati mõnel ravitud koeral kõrvaltoimeid, ja seetõttu ei olnud võimalik NOAEL-i määrata.

Koertel, kes said ülepäeviti doosi 6 mg/kg, esines kõige rohkem kõrvaltoimeid, mille hulka kuulusid vähenenud söömused ja kehamassi langus. Sporaadiline doosist sõltuv lonkamine, jäikus, nõrkus ja valu jäsemetes taandusid ilma ravita. Aneemia, neutropeenia ja eosinopeenia olid doosist sõltuvad. Kaks koera (6 mg/kg) eutaniseeriti umbes 3. nädalal raviga seotud kliiniliste toksilisuse nähtude tõttu, mis said alguse vähenenud söömusest ja meeleenast, ja kulmineerusid anoreksia, kaalulanguse ja *haematochezia* 'ga.

Toksilisuse peamiste sihtorganite hulka kuuluvad seedetrakt, luuüdi, sugunäärmed ja lihas-skeleti süsteem.

Juhul, kui pärast üleannustamist ilmnevad kõrvatoimed, tuleb ravi katkestada kuni nende taandumiseni ja seejärel taasalustada soovitava terapeutilise doosi tasemel. Vt. doosi kohandamise juhendeid lõikudes 3.4, 3.5 ja 3.9.

3.11 Kasutamise eripiirangud ja kasutamise eritingimused, sealhulgas mikroobi- ja parasiidivastaste veterinaarravimite kasutamise piirangud, et vähendada resistentsuse tekke riski

Ei rakendata.

3.12 Keelujad

Ei rakendata.

4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE

4.1 ATCvet kood: QL01EX90

4.2 Farmakodünaamika

Totseraniib on väikesemolekuliline multikinaasi inhibiitor, millel on nii otsene kasvajatevastane toime kui ka veresoonte kasvu takistav toime. Totseraniib inhibeerib selektiivselt mitmete kasvaja kasvus, patoloogilises angiogeneesis ja vähi metastaatilises progresseerumises osalevate split-kinaasi retseptor türosiinkinaasi (RTK) perekonna liikmete türosiinkinaasi aktiivsust. Totseraniib pärssis flk-1/KDR türosiinkinaasi (veresoonte endoteeli kasvufaktori retseptor, VEGFR2), trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) ja tüviraku faktori retseptori (c-Kit) aktiivsust nii biokeemilistes kui ka tsellulaarsetes analüüsides. Totseraniibil on endoteeli rakkudele *in vitro* antiproliferatiivne toime. Totseraniib kutsus esile rakutsükli peatumise ja sellest tuleneva apoptoosi kasvajaraku liinides, kus on vältinud split-kinaasi RTK, c-Kit'i mutatsioonide aktiveerumine. Koerte nuumrakkude kasvaja kasvu soodustab sageli mutatsioonide aktiveerumine c-Kit'is.

Nuumrakuliste kasvaja raviks ette nähtud Palladia suukaudsete tablettide tõhusust ja ohutust hinnati juhuvalimiga platseebokontrolliga kaksikpimedal mitme keskusega kliinilisel väliuuringul, milles osales 151 koera, kellel olid Patnaiki II või III staadiumi taastekkivad naha nuumrakulised kasvaja regionaalsete lümfisõlmede haaratusega või ilma. Väliuuring koosnes 6-nädalasest kaksikpimedast platseebokontrolliga faasist ja sellele järgnevast avatud faasist, kus kõik koerad said keskmiselt 144 päeva Palladiat.

Palladiaga ravitud koertel oli positiivse vastuse tase platseebot saanud koertega võrreldes (7,9 %) oluliselt kõrgem (37,2 %). Pärast 6-nädalast ravi täheldati täielikku vastust 8,1 % ja osalist vastust 29,1 % Palladiaga ravitud koertest. Palladiat oli platseebot ees oluline eelis ka sekundaarses tõhususe lõpp-punktis, ajas kasvaja progresseerumiseni. Keskmine aeg kasvaja progresseerumiseni oli Palladiaga ravitud koertel 9...10 nädalat ja platseebot saanud koertel 3 nädalat.

Looduslikku tüüpi -Kit'iga koerad ja muteerunud c-Kit'iga koerad vastasid oluliselt paremini ravile platseebotele.

4.3 Farmakokineetika

Manustamisrežiimil doosis 3,25 mg/kg totseraniibi tabletina suukaudselt igal teisel päeval 2 nädalat (7 doosi) olid totseraniibi farmakokineetilised parameetrid plasmats tervetel beagle tõugu koertel järgnevad: eliminatsiooni poolväärtusaeg $t_{1/2}$ umbes $17,2 \pm 3,9$ tundi, aeg maksimaalse kontsentratsioonini plasmats T_{max} umbes $6,2 \pm 2,6$ tundi, maksimaalne kontsentratsioon plasmats C_{max} 108 ± 41 ng/ml, minimaalne kontsentratsioon plasmats C_{min} $18,7 \pm 8,3$ ng/ml ja plasmakontsentratsiooni ajakõvera alune piirkond AUC_{0-48} 2640 ± 940 ng·h/ml.

Totseraniib seostumine valkudega on suur, 91 kuni 93%. Totseraniibi absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel doosis 3,25 mg/kg oli 86%.

Kuni 5 mg/kg dooside manustamisel kaks korda päevas oli farmakokineetika lineaarne manustamistest olenemata. *In vitro* uuringul oli totseraniibi metabolism kassidel ja koertel esmajärjekorras lämmastikoksiidi derivatiiviks. Puuduvad *in vivo* andmed maksaainevahetuse kohta koertel. Farmakokineetikas *in vivo* soolisi erinevusi ei ilmnenu. Pärast totseraniibfosfaadi suukaudset manustamist väljutati umbes 92% ravimist roojaga ja 7% uriiniga.

5. FARMATSEUTILISED ANDMED

5.1 Kokkusobimatus

Ei kohaldata.

5.2 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.

5.3 Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Pappkarp, mis sisaldab 20 õhukese polümeerkattega tabletti 4 alumiinium-PVC lapsekindlat blisterpakendit, iga blisterpakend sisaldab 5 õhukese polümeerkattega tabletti.

Palladia õhukese polümeerkattega tabletid on saadaval tugevuses 10 mg, 15 mg ja 50 mg.

5.5 Erinõuded kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme.

6. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zoetis Belgium

7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

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

8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 23.09.2009

9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON

Retseptiravim.

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

II LISA
MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Puudub.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP/TABLETID

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Palladia 10 mg õhukese polümeerkattega tabletid
Palladia 15 mg õhukese polümeerkattega tabletid
Palladia 50 mg õhukese polümeerkattega tabletid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg totseraniibi (totseraniibfosfaadina)
Iga tablett sisaldab 15 mg totseraniibi (totseraniibfosfaadina)
Iga tablett sisaldab 50 mg totseraniibi (totseraniibfosfaadina)

3. PAKENDI SUURUS(ED)

20 õhukese polümeerkattega tabletti.

4. LOOMALIIGID

Koer.



5. NÄIDUSTUSED

6. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudseks manustamiseks.

7. KEELUAJAD

8. KÕLBLIKKUSAEG

Exp. {kk/aaaa}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. MÄRGE „ENNE KASUTAMIST LUGEGE PAKENDI INFOLEHTE“

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

11. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

12. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS“

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

13. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zoetis Belgium

14. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. PARTII NUMBER

Lot {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Alu-PVC/BLISTERID

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. TOIMEAINETE KVANTITATIIVSED ANDMED

10 mg totseraniib

15 mg totseraniib

50 mg totseraniib

3. PARTII NUMBER

Lot {number}

4. KÕLBLIKKUSAEG

Exp. {kk/aaaa}

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

1. Veterinaarravimi nimetus

Palladia 10 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele
Palladia 15 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele
Palladia 50 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

2. Koostis

Toimeaine:

Iga õhukese polümeerkattega tablett sisaldab totseraniibfosfaati samaväärselt 10 mg, 15 mg või 50 mg totseraniibile.

Palladia õhukese polümeerkattega tabletid on ümara kujuga ja värvilise kattega, et minimeerida kokkupuuteriski ja aidata tableti tugevust õigesti määrata:

Palladia 10 mg: sinine.
Palladia 15 mg: oranž.
Palladia 50 mg: punane.

3. Loomaliigid

Koer.

4. Näidustused

Opereerimatute Patnaiki II (keskstaadium) või III staadiumi (kõrgem staadium) taastekivate naha nuumrakuliste kasvajate raviks koertel.

5. Vastunäidustused

Mitte kasutada tiinetel ja imetavatel emastel koertel ega koertel, keda kavatsetakse kasutada aretuses.
Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.
Mitte kasutada alla 2 aasta vanustel või alla 3 kg kaaluvatel koertel.
Mitte kasutada mao-soole veritsusega koertel. Sel juhul saate nõu oma loomaarstilt.

6. Erihoiatused

Erihoiatused

Kõikide nuumrakuliste kasvajate korral, mida on võimalik kirurgilise operatsiooniga ravida, peaks see olema esimese valiku ravi.

Ettevaatusabinõud ravimi ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Koeri peab hoolikalt jälgima. Kõrvaltoimete kontrolli alla saamiseks võib vajalik olla doosi vähendamine ja/või doseerimise katkestamine. Esimese kuue nädala jooksul peab ravi üle vaatama kord nädalas, pärast seda iga kuue nädala või loomaarsti poolt sobivaks peetud ajavahemiku järel. Loomaarstil võib vaja olla nende kontrollide läbiviimiseks teie koeralt vere- ja uriiniproeve võtta.

- Peatage Palladia kasutamine viivitamatult ja võtke ühendust oma loomaarstiga, kui märkate oma koeral mõnda järgnevatest muutustest:
 - ✓ Toidust keeldumine

- ✓ Oksendamine või vesine väljaheide (diarröa), eriti kui seda esineb sagedamini kui kaks korda 24 tunni jooksul
- ✓ Must tõrvjas väljaheide
- ✓ Helepunane veri okses või väljaheites
- ✓ Teadmata põhjusega verevalumid või veritsus
- ✓ Või kui teie koeraga toimuvad teised muutused, mis teile muret valmistavad

Ravi tuleks lõplikult peatada, kui rasked kõrvaltoimed korduvad või püsivad kohasest toetavale ravile ja doosi vähendamisele vaatamata.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

- Lapsed ei tohiks Palladiaga kokku puutuda. Hoidke lapsi ravitud koerte roojast, uriinist või oksesest eemale.
- Kui te olete rase, ei tohiks te Palladia tablette pidevalt manustada, kui te aga otsustate oma koerale neid tablette anda, peate olema eriti ettevaatlik ja järgima järgnevalt kirjeldatud käsitlemisprotseduure.
- Kui teie või teie pere liige Palladiat kogemata sisse võtab (neelab alla või sööb ära), pöörduge koheselt arsti poole. Tähtis on arstile selle infolehe koopiat näidata. Palladia juhusliku allaneelamise korral võivad teil tekkida vaevused kõhus, sealhulgas ka oksendamine ja diarröa.

Järgnevad käsitlemisprotseduurid aitavad teil ja teie pere liikmetel minimeerida kokkupuudet Palladia toimeainega:

- Kõik pere liikmed, kes manustavad Palladiat, peaks alati pärast tablettide käsitlemist käsi pesema.
- Kui teie käsitate tablette:
 - ✓ Ärge murdke ega purustage tablette.
 - ✓ Palladia tabletid tuleks manustada koerale vahetult pärast blisterpakendist väljavõtmist ja neid ei tohiks jätta kuhugi, kus lapsed võivad neid käsitseda/allaneelata.
 - ✓ Blisterpakend tuleks alati pärast tableti või tablettide väljavõtmist pappkarpi tagasi panna.
 - ✓ Kui Palladia tablett on toidu sisse peidetud, veenduge, et koer on ära söönud kogu doosi. See vähendab laste või teiste pereliikmete Palladiaga kokkupuutumise võimalust.

Tiinus, laktatsioon ja sigivus

Mitte kasutada tiinetel ja imetavatel emastel koertel ega koertel, keda kavatakse kasutada aretuses (vt. lõik 5). On teada, et teised antineoplastiliste ainete antiangiogeense klassi ühendid suurendavad embrüonaalset suremust ja fetaalseid väärarenguid. Kuna angiogenees on embrüonaalse ja fetaalse arengu kriitilise tähtsusega osa, võib oodata, et angiogeneesi pärssimine pärast Palladia manustamist põhjustab emasel koeral tiinusele ebasoovitavaid kõrvaltoimeid.

Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

On ravimeid, mida koerale ravi ajal anda ei tohi, sest koos võivad need tõsisemaid kõrvaltoimeid tekitada. Loomaarstile tuleb rääkida kõikidest ravimitest, mida kavatakse koerale manustada, sealhulgas ka käsimüügiravimitest.

Totseraniibiga ei ole koostoime uuringuid läbi viidud. Andmed võimaliku ristresistentsuse kohta teiste tsütostaatiliste preparaatidega puuduvad.

Kuna totseraniib elimineeritakse tõenäoliselt suures ulatuses ainevahetusega maksas, tuleks seda kombinatsioonis teiste maksaensüüme indutseerivate või inhibeerivate ainetega kasutada ettevaatlikult.

Totseraniibi mõju ulatus teiste ainete elimineerumisele ei ole teada.

Mittesteroidseid põletikuvastaseid ained tuleb Palladiaga ühel ajal kasutada ettevaatlikult seoses mao-soole haavandumise või perforatsiooni suurenenud riskiga.

Üleannustamine

Üleannustamise nähte jälgiti toksilisuse uuringus, mis viidi läbi tervetel täiskasvanud beagle tõugu koertel, kellele manustati totseraniibi doosis 2 mg/kg, 4 mg/kg ja 6 mg/kg, üks kord igal teisel päeval 13 järjestikusel nädalal ilma doosi katkestamata. Totseraniibi taluvus doosis 2 mg/kg oli hea, doosis 4 mg/kg täheldati mõnel ravitud koeral kõrvaltoimeid.

Koertel, kes said ülepäeviti doosi 6 mg/kg, esines kõige rohkem kõrvaltoimeid, mille hulka kuulusid vähenenud söömus ja kehamassi langus. Sporaadiline doosist sõltuv lonkamine, jäikus, nõrkus ja valu jäsemetes taandusid ilma ravita. Aneemia, neutropeenia ja eosinopeenia olid doosist sõltuvad. Kaks koera (6 mg/kg) eutaniseeriti umbes 3. nädalal raviga seotud kliiniliste toksilisusenähtude tõttu, mis said alguse vähenenud söömusest ja meleenast, ja kulmineerusid anoreksia, kaalulanguse ja *haematochezia* 'ga.

Toksilisuse peamiste sihtorganite hulka kuuluvad seedetrakt, luuüdi, sugunäärmed ja lihas-skeleti süsteem.

Juhul, kui pärast üleannustamist ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb ravi katkestada kuni nende taandumiseni ja seejärel taas alustada soovitava terapeutilise doosi tasemel.

7. Kõrvaltoimed

Koer:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Kerge kuni mõõdukas: Diarröa, oksendamine, veri väljaheites, hemorraagiline (kuramuse) diarröa, mao-soole veritsus Anoreksia, dehüdratsioon, letargia, kehamassi vähenemine Lonkamine, lihas-skeleti häired Dermatiit (nahapõletik), sügelemine (kihelus) Langenud hematokrit (punaste vereliblede osa veres), vähenenud albumiin (madal valgusisaldus veres), suurenenud alaniinaminotransferaas (ALT)(maksaensüüm), neutropeenia (valgete vereliblede madal tase), trombotsütopeenia (madal trombotsüütide tase)
Sage (1 kuni 10 loomal 100-st ravitud loomast):	Äge: Anoreksia, dehüdratsioon, püreksia (palavik), kehakaalu vähenemine, septitseemia (vere mürgistus), letargia Diarröa, oksendamine, veri väljaheites, hemorraagiline (kuramuse) diarröa, mao-soole veritsus, kaksteistsõrmiku haavandumine, iiveldus Naha nekroos (naha ketendus ja eraldumine) Langenud hematokrit (punaste vereliblede osa veres), suurenenud alaniinaminotransferaas (ALT) (maksaensüüm) Kerge kuni mõõdukas: Lokaliseerunud valu, üldine valu, polüdüpsia (suurenenud janu), püreksia (palavik) Ninapeegli depigmentatsioon; karvastiku värvuse muutused, alopeetsia (juuste väljalangemine) Iiveldus, puhitus Tahhüpnöe (kiire hingamine) Kusetee infektsioon Suurenenud bilirubiin, suurenenud kreatiniin
Aeg-ajalt (1 kuni 10 loomal 1 000-st ravitud loomast):	Tugev: Lonkamine, lihas-skeleti häired Tsirkulatoorne šokk

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab ravimi ohutuse pidevat jälgimist. Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, võtke kõigepealt ühendust oma loomaarstiga. Samuti võite teatada mis tahes kõrvaltoimetest ravimi müügiloa hoidjale või ravimi müügiloa hoidja kohalikule esindajale, kasutades käesoleva infolehe lõpus esitatud kontaktandmeid või riiklikku teavitussüsteemi: {riikliku süsteemi andmed}.

8. Annustamine loomaliigiti, manustamisviis(id) ja -meetod

Suukaudseks manustamiseks.

Esialgne soovitatav doos on 3,25 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna igal teisel päeval (vt. üksikasju doseerimistabelist **trükitud** pakendi infolehe lõpus).

Loomaarst võib teie koerale antavat doosi muuta, et saada kõrvatoimed kontrolli alla, seetõttu peab antav doos olema selline, nagu loomaarst määrab, isegi kui see erineb doseerimistabelis toodust.

Manustatav doos peaks põhinema esimese kuue nädala jooksul iga nädal, pärast seda iga kuue nädala järel läbiviidaval veterinaarsel hindamisel.

Ravi kestvus sõltub ravivastusest. Ravi peaks jätkuma stabiilse haiguse või osalise või täieliku vastuse korral, kui ravim on piisavalt hästi talutav. Kasvaja progresseerumise korral on ravi edu ebatõenäoline ja see tuleks üle vaadata.

DOSEERIMISTABEL: PALLADIA TABLETID 3,25 MG/KG KEHAMASSI KOHTA

Koera kehamass (kg)	Tablettide arv				
	10 mg (sinine)		15 mg (oranž)		50 mg (punane)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	pluss	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	pluss	1		
11,6 – 13,0	1	pluss	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	pluss	3		
17,7 – 19,2	1			pluss	1
19,3 – 20,7			1	pluss	1
20,8 – 23,0	2			pluss	1
23,1 – 26,9			2	pluss	1
27,0 – 29,9			3	pluss	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			pluss	2
34,7 – 36,1			1	pluss	2
36,2 – 38,4	2			pluss	2
38,5 – 43,0			2	pluss	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			pluss	3
50,0 – 51,5			1	pluss	3
51,6 – 53,8	2			pluss	3
53,9 – 58,4			2	pluss	3
58,5 – 63,0*					4

* Koertele kehamassiga alla 5,0 kg või üle 63 kg vajalik tablettide arv tuleks arvutada 3,25 mg/kg doseerimisrežiimi põhjal.

9. Soovitused õige manustamise osas

Tablette võib manustada nii koos toiduga kui ilma.

Tablette peab andma tervelt, neid ei tohi murda või purustada. Kui koer tabletti pärast närimist alla ei neela, tuleb see hävitada. Õige doosi saavutamiseks võib vajalik olla erineva tugevusega („erinevat värvi“) tablettide kombineerimine.

Kui doos jääb vahele, peab järgmise doosi manustava ettekirjutuse alusel. Mitte suurendada ega kahekordistada doosi. Kui antakse ettenähtust rohkem tablette, võtta ühendust loomaarstiga.

Pärast tableti andmist tuleks koeri hoolikalt jälgida, et veenduda iga tableti allaneelamises.

10. Keeluajad

Ei rakendata.

11. Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil pärast „Exp.“.

12. Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Küsi oma loomaarstilt või apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata.

13. Veterinaarravimite klassifikatsioon

Retseptiravim.

14. Müügiloa number (numbrid) ja pakendi suurused

EU/2/09/100/001-003

Pappkarp, mis sisaldab 20 õhukese polümeerkattega tabletti 4 alumiinium-PVC lapsekindlat blisterpakendit, iga blisterpakend sisaldab 5 õhukese polümeerkattega tabletti.

Palladia õhukese polümeerkattega tabletid on saadaval tugevuses 10 mg, 15 mg ja 50 mg.

15. Pakendi infolehe viimase läbivaatamise kuupäev

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktandmed

Müügiloa hoidja:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgia

Ravimipartii vabastamise eest vastutav tootja:

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

Kohalikud esindajad ja kontaktandmed võimalikest kõrvaltoimetest teatamiseks:

België/Belgique/Belgien

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
BE-1930 Zaventem
Tél/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
Tél/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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

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

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

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

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

Ελλάδα

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

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. Muu teave**Täiendav informatsioon loomaarstile**

Tulemused kliiniliselt väliuuringult, milles osales 151 ravitud või platseebot saanud koera, näitasid, et haiguse (nuumrakulise kasvaja) kliinilised nähud ja raviga seotud kõrvaltoimed on olemuselt väga sarnased.

- Kaks surma võisid olla raviga seotud. Patoloogilised leiud näitasid ühel koeral dissemineeritud intravaskulaarse koagulopaatiaga (DIC) vaskulaartromboosi ja pankreatiiti. Teine koer suri maoperforatsiooni tagajärjel.
- Oli veel kaks surma, nende seost raviga ei suudetud tõestada.
- Kahel koeral tekkis ninaverejooks, mis ei olnud trombotsütopeeniaga seotud. Veel ühel koeral tekkis ninaverejooks samaaegselt dissemineeritud intravaskulaarse koagulopaatiaga.
- Kolmel koeral esines krambihoo-laadne aktiivsus; selle seost raviga ei suudetud aga tõestada.

Koeri peab hoolikalt jälgima. Kõrvaltoimete kontrolli alla saamiseks võib vajalik olla doosi vähendamine ja/või doseerimise katkestamine. Esimese kuue nädala jooksul peab ravi üle vaatama kord nädalas, pärast seda iga kuue nädala või loomaarsti poolt sobivaks peetud ajavahemiku järel. Hindamine peaks sisaldama loomaomaniku poolt kirjeldatud kliiniliste nähtude hinnangut.

Doosi kohandamise tabeli õigeks kasutamiseks on soovitatav teha suur verepilt, vere biokeemiline paneel ja uriinianalüüs enne ravi alustamist ning umbes üks kuu pärast ravi alustamist; pärast seda umbes kuuenädalaste või loomaarsti poolt määratud ajavahemike järel. Laboratoorsete näitajate perioodiline jälgimine tuleb teostada kliiniliste nähtude, looma seisundi ja eelnevate visiitide laboratoorsete näitajate tulemuste kontekstis.

Palladia ohutust hinnati nuumrakuliste kasvajatega koertel järgnevate näitajatega:

- Neutrofiilide absoluutarv >1500/mikroliitris
- Hematokrit >25%
- Vereliistakute arv >75 000/mikroliitris
- ALT või AST <3 X ülemine normaalne piir
- Bilirubiin <1,25 X ülemine normaalne piir
- Kreatiniin <2,5 mg/dl
- Vere urea lämmastik < 1,5x ülemine normaalne piir

Palladia võib põhjustada vaskulaarset düsfunktsiooni, mis võib tekitada ödeemi ja tromboembolismi, sealhulgas pulmonaarset tromboembolismi. Kliiniliste nähtude ja kliinilise patoloogia normaliseerumiseni tuleb ravi katkestada. Enne opereerimist katkestada ravi vaskulaarse homeostaasi tagamiseks vähemalt 3 päevaks.

Süsteemse mastotsütoosi korral tuleb enne Palladia kasutamise alustamist rakendada standardset ennetavat ravi (näit. H-1 ja H-2 blokaatorid), et vältida või minimeerida kliiniliselt olulist nuumrakkude degranulatsiooni ja sellest tulenevaid potentsiaalseid raskeid süsteemseid kõrvaltoimeid. Palladiat on seostatud diarröa või mao-soole veritsusega, mis võib olla äge ja vajada viivitamatut ravi. Sõltuvalt kliiniliste nähtude ägedusest võib vajalik olla doseerimise katkestamine või doosi vähendamine.

Palladiaga ravitud koertel on raskeid ja mõnikord surmaga lõppevaid mao-soole komplikatsioone, sealhulgas seedetrakti perforatsiooni esinenud harva. Kui kahtlustatakse mao-soole haavandumist, ükskõik kas Palladia või nuumrakulise kasvaja degranulatsiooni tõttu, tuleb Palladia manustamine lõpetada ja seda vastavalt ravida.

Totseraniib metaboliseerub maksas ja uuringute puudumise tõttu neeru- või maksapuudulikkuse mõjudest tuleks seda maksahaigusega koertel kasutada ettevaatlikult. Ravi tuleks lõplikult peatada, kui rasked kõrvaltoimed korduvad või püsivad kohasest toetavale ravile ja järgnevas tabelis kirjeldatud doosi vähendamisele vaatamata.

Doosi kohandamine kliiniliste nähtude / patoloogia alusel	
Kliinilised nähud / patoloogia	Doosi kohandamine*
Anoreksia	
<50% söömus ≥ 2 päeva	Katkestada ravi ja muuta dieeti \pm toetav ravi, kuni söömus paraneb, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Diarröa	
<4 vesist väljaheidetpäevas < 2 päeva või pehmed väljaheidet	Säilitada sama doos ja rakendada toetavat ravi
>4 vesist väljaheidetpäevas või ≥ 2 päeva	Katkestada ravi, kuni väljaheidet on tahked ja rakendada toetavat ravi, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Mao-soole veritsus	
Värske veri väljaheites või must tõrvjas väljaheide >2 päeva või ilmne veritsus või vereklombid väljaheites	Katkestada ravi ja rakendada toetavat ravi kuni kõik väljaheites vere esinemise kliinilised nähud kaovad, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Hüpoalbumineemia (albumiin)	
Albumiin <1,5 g/dl	Katkestada ravi kuni >1,5 g/dl ja kliiniliste nähtude normaliseerumiseni, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Neutropeenia (neutrofiilide arv)	
>1000/ μ l	Säilitada sama doos
≤ 1000 / μ l või neutropeeniaga kulgev palavik või infektsioon	Katkestada ravi kuni >1000/ μ l ja kliiniliste nähtude normaliseerumiseni, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Aneemia (hematokrit)	
>26%	Säilitada sama doos
$\leq 26\%$	Katkestada ravi kuni >26%, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Maksatoksilisus (ALT, AST)	
>1X – 3X ülemine normaalne piir	Säilitada sama doos; kui kasutatakse hepatotoksilisi ravimeid, peatada nende manustamine.
>3X ülemine normaalne piir	Katkestada ravi kuni $\leq 3X$ ülemine normaalne piir, kui kasutatakse hepatotoksilisi ravimeid, peatada nende manustamine, peatada nende manustamine, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Neerutoksilisus (kreatiniin)	
<1,25 X ülemine normaalne piir	Säilitada sama doos
$\geq 1,25 X$ ülemine normaalne piir	Katkestada ravi kuni <1,25 X ülemine normaalne piir, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Samaaegne aneemia, asoteemia, hüpoalbumineemia ja hüperfosfateemia	
Katkestada ravi 1 kuni 2 nädalaks, kuni väärsused on paranenud ja albumiin >2,5 g/dl, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra	

*A 0,5 mg/kg doosi vähendamine on doosi vähendamine 3,25 mg/kg-lt 2,75 mg/kg-le või 2,75 mg/kg-lt 2,25 mg/kg-le. Doos ei tohi olla <2,2 mg/kg.