

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Palladia 10 mg филмирани таблетки за кучета
Palladia 15 mg филмирани таблетки за кучета
Palladia 50 mg филмирани таблетки за кучета

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активна субстанция:

Всяка филмирана таблетка съдържа toceranib phosphate, еквивалентен на 10, 15 mg или 50 mg toceranib

Екципиенти:

За пълния списък на екципиентите, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Palladia 10 mg: Кръгли, сини таблетки
Palladia 15 mg: Кръгли, оранжеви таблетки
Palladia 50 mg: Кръгли, червени таблетки

Върху всяка таблетка е отбелязана концентрацията от едната страна (10, 15 или 50), а обратната страна е гладка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Кучета.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

Лечение на Patnaik II степен (средна степен) или III (висока степен), рецидивиращи, кожни мастно-клетъчни тумори, които не подлежат на хирургично отстраняване.

4.3 Противопоказания

Да не се използва при бременни или лактиращи кучета или кучета, предназначени за разплод.

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от екципиентите.

Да не се използва при кучета под 2 годишна възраст или по-малко от 3 kg телесна маса.

Да не се използва при кучета с гастроинтестинално кървене.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

При всички мастно-клетъчни тумори, които могат да се лекуват хирургично, оперативната намеса трябва да бъде първият вариант за лечение.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Кучетата трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Може да е необходимо редуциране на дозата и/или прекратяване на лечението, за да се избегнат неблагоприятните реакции. Лечението трябва да бъде преразглеждано ежеседмично през първите шест седмици и на всеки шест седмици след това или на подходящ интервал, определен от ветеринарния лекар. Оценката трябва да включва преценка на клиничните признаци, докладвани от собственика.

За правилна употреба, в таблицата за определяне на дозата е посочено, че приблизително един месец преди започване на лечението е необходимо да се определят кръвните, биохимичните показатели и да се извърши анализ на урината и след това отново, с приблизително шест седмичен интервал или както е определено от ветеринарния лекар. Периодично проследяване на лабораторните променливи трябва да бъде завършено в контекста на клиничните признаци и състоянието на животните и резултатите от лабораторните изследвания да са налични преди третирането.

Безопасността на Palladia е била определена при кучета с мастно-клетъчни тумори, както следва:

- Абсолютен брой на неутрофили $>1500/\mu\text{l}$
- Хематокрит $>25\%$
- Брой на тромбоцити $>75,000/\mu\text{l}$
- ALT или AST <3 X горна граница на нормата
- Билирубин <1.25 X горна граница на нормата
- Креатинин <2.5 mg/dl
- Urea nitrogen в кръвта < 1.5 x горна граница на нормата

Palladia може да предизвика съдова дисфункция, която може да доведе до оток и тромбоемболия, включително и белодробна тромбоемболия. Необходимо е да се прекъсне лечението до нормализиране на клиничните признаци и клинична патология. Преди извършване на операция е необходимо да се преустанови лечението в продължение на поне 3 дни, с цел да се осигури васкуларна хомеостаза.

При наличие на системна мастоцитоза, трябва да се вземат стандартни превантивни мерки (напр. H-1 и H 2-блокери) преди лечението с Palladia, за да се избегне или намали клинично значимата мастно клетъчна дегранулация и последващите потенциално тежки системни неблагоприятни реакции.

При приложението на Palladia могат да се наблюдават диария или стомашно-чревни кръвоизливи, които могат да бъдат тежки и изискват незабавно лечение. Може да е необходимо прекратяване на третирането или намаляване на дозата в зависимост от тежестта на клиничните признаци.

В редки случаи, сериозни и понякога фатални стомашно-чревни усложнения, включително и стомашно-чревна перфорация възникват при кучета, третирани с Palladia (вж. точка 4.6). Ако съществува съмнение за стомашно-чревни язви, независимо дали се дължи на приложението на Palladia или не или мастно-клетъчна туморна дегранулация, е необходимо да се спре приложението на Palladia и да се приложи подходящо лечение.

Toseranib се метаболизира в черния дроб и поради отсъствието на всякакви проучвания за ефектите при бъбречно или чернодробно увреждане, трябва да се използва внимателно при кучета, страдащи от чернодробно заболяване.

Лечението трябва да бъде окончателно прекратено при наличие или повторна проява на тежки неблагоприятни реакции, въпреки подходящата поддържаща терапия и намаляване на дозата, както е описано в таблицата по-долу.

Коригиране на дозата в зависимост от клиничните признаци / Патология	
Клиничните признаци / Патология	Коригиране на дозата *
Анорексия	
<50% прием на храна \geq 2 дни	Прекъсване на лечението и диетична модификация \pm поддържаща терапия до подобряване приема на храна, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Диария	
<4 воднисти изпражнения/ден за < 2 дни или меки изпражнения	Поддържане на дозата и поддържаща терапия
>4 воднисти изпражнения/ден или \geq 2 дни	Прекъсване на лечението до оформяне на изпражненията и поддържаща терапия, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Гастроинтестинални кръвоизливи	
Прясна кръв в изпражненията или черни, лепкави изпражнения за > 2 дни или явни хеморагии или кръвни съсиреци в изпражненията	Прекъсване на лечението и поддържаща терапия до отшумяване на клиничните признаци (кръв във изпражненията), след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Хипоалбуминемия (албумин)	
Албумин <1.5 g/dl	Прекъсване на лечението до >1.5 g/dl и изчезване на клиничните признаци, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Неутропения (брой неутрофили)	
>1000/ μ l	Поддържане на дозата
\leq 1000/ μ l или треска, свързана с неутропения или инфекция	Прекъсване на лечението до >1000/ μ l и изчезване на клиничните признаци, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Анемия (хематокрит)	
>26%	Поддържане на дозата
\leq 26%	Прекъсване на лечението до >26%, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Чернодробна токсичност (ALT, AST)	
>1X – 3X над нормалната граница	Поддържане на дозата; прекъсване на лечението с хепатотоксични продукти, ако се прилагат такива
>3X над нормалната граница	Прекъсване на лечението до \leq 3X над нормалната граница, прекъсване на лечението с хепатотоксични продукти, ако се прилагат такива, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Бъбречна токсичност (креатинин)	
<1.25 X над нормалната граница	Поддържане на дозата
\geq 1.25 X над нормалната граница	Прекъсване на лечението до <1.25 X над нормалната граница, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Едновременна анемия, азотемия, хипоалбуминемия и хиперфосфатемия	
Прекъсване на лечението за 1 до 2 седмици до до подобряване на стойностите и албумин >2.5 g/dl, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg.	

* Понижение на дозата до 0.5 mg/kg е понижение от 3.25 mg/kg до 2.75 mg/kg или от 2.75 mg/kg до 2.25 mg/kg. Дозата не трябва да бъде <2.2 mg/kg.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагачи ветеринарномедицинския продукт на животните

Palladia може да наруши мъжките и женските репродуктивни функции и ембрио/феталното развитие. Избягвайте контакт на кожата с таблетките, фекалиите, урината и повръщано от третираните кучета. Таблетките трябва да се прилагат цели и не трябва да бъдат счупени или смлени. Ако счупена таблетка е отхвърлена от кучето след дъвчене, тя трябва да се изхвърли. Измийте старателно ръцете си със сапун и вода след работа с продукта или при контакт с повръщано, урина или фекалии от третираните кучета.

Бременните жени не трябва често да прилагат Palladia, трябва да избягват контакт с фекалиите, урината и повръщаното от третираните кучета, както и с натрошени или навлажнени Palladia таблетки.

Поглъщането на Palladia може да бъде вредно за децата. Децата не трябва да влизат в контакт с продукта. Дръжте децата далеч от изпражненията, урината или повръщаното от третираните кучета.

При случайно поглъщане на този ветеринарномедицински продукт, може да възникне стомашно-чревен дискомфорт, като например повръщане или диария. При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукта.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Резултати от клиничното проучване, включващо 151 третираните кучета и кучета третираните с плацебо показват, че клиничните признаци на заболяването (мастно-клетъчни тумори) и свързани с лечението неблагоприятни реакции са много сходни по характер.

Много общи (повече от 1 на 10 третираните животни, проявяващи неблагоприятни реакции)

Леки до умерени:

- Диария, неутропения, загуба на тегло, кръв в изпражненията, хеморагична диария/гастроинтестинално кървене, анорексия, летаргия, повръщане, куцане / скелетно-мускулни нарушения, дехидратация, дерматит, сърбеж, повишена аланин-аминотрансфераза, тромбоцитопения, понижен албумин, понижен хематокрит.

Общи (повече от 1, но по-малко от 10 на 100 третираните животни)

Тежки:

- Повръщане, диария, анорексия, летаргия, дехидратация, треска, кръв в изпражненията / хеморагична диария, стомашно-чревни кръвоизливи, язви на дванадесетопръстника, гадене, септицемия, кожни некрози, загуба на тегло, повишена аланин аминотрансфераза, намален хематокрит.

Леки до умерени:

- Локализирана или генерализирана болка, тахипнея, полидипсия, метеоризъм, треска, депигментация на носа, промени в цвета на козината, алопеция, инфекция на уринарния тракт, повишен билирубин, повишен креатинин.

Не общи (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третираните животни)

- Тежка куцота/скелетно-мускулни нарушения.
- Тежък циркулаторен шок
- Наблюдавани са два смъртни случая, които евентуално са свързани с лечението. При едното куче патологичните находки показват съдови тромбози с дисеминирана

интраваскуларна коагулопатия (DIC) и панкреатит. Другото куче е починало след перфорация на стомаха.

- Установени са били още два смъртни случая, но връзка с приложеното лечение не може да бъде доказана.
- Две кучета са развили епистаксис, който не е бил свързан с тромбоцитопения. При друго куче е установен епистаксис с едновременна проява на интраваскуларна коагулопатия.
- При три кучета са установени епилептични признаци, но не е установена връзка с приложеното лечение.

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Да не се използва при бременни или лактиращи кучета или кучета, предназначени за размножаване (вж. точка 4.3). Останалите представители на анти-ангиогения клас на анти-неопластичните агенти имат способността да увеличават ембрионалната смъртност и феталните аномалии. Поради факта, че ангиогенезата е критичен етап от ембрионалното и феталното развитие, при подтискане на ангиогенезата, след приложението на Palladia е логично да се очаква неблагоприятен ефект върху бременността при кучетата.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействие с toceranib. Няма налична информация, свързана с потенциална кръстосана резистентност с други цитостатични продукти. Тъй като Toseranib вероятно се елиминира до голяма степен след метаболизиране в черния дроб, в комбинация с други субстанции, е възможно индуциране или инхибиране на чернодробните ензими и затова трябва да се използва внимателно.

Не е известно до каква степен toceranib може да повлияе върху елиминирането на други субстанции.

Нестероидните противовъзпалителни средства трябва предпазливо да се използват в комбинация с Palladia, поради увеличаване на риска от гастроинтестинални язви или перфорации.

4.9 Доза и начин на приложение

За перорална употреба.

Таблетките могат да бъдат прилагани с и без храна.

Препоръчителната първоначална доза е 3.25 mg/kg телесна маса, приложена всеки втори ден (виж таблицата за дозиране за подробности).

Приложената доза трябва да се базира на оценката на ветеринарния лекар, ежеседмично за първите шест седмици и в следствие на всеки шест седмици. Продължителността на лечение зависи от отчетените резултати. Лечението трябва да продължи в случай на устойчиво заболяване или при частичен или цялостен резултат доказващ, че продуктът е задоволително, добре поносим. В случаи на туморна прогресия е слабо вероятно лечението да е успешно и трябва да се преразгледа.

ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ: PALLADIA ТАБЛЕТКИ - 3.25 MG/KG ТЕЛЕСНА МАСА

Телесна маса на кучетата (kg)	Брой таблетки				
	10 mg (сини)		15 mg (оранжеви)		50 mg (червени)
5.0* – 5.3			1		
5.4 – 6.9	2				
7.0 – 8.4	1	плюс	1		
8.5 – 10.0			2		
10.1 – 11.5	2	плюс	1		
11.6 – 13.0	1	плюс	2		
13.1 – 14.6			3		
14.7 – 16.1					1
16.2 – 17.6	1	плюс	3		
17.7 – 19.2	1			плюс	1
19.3 – 20.7			1	плюс	1
20.8 – 23.0	2			плюс	1
23.1 – 26.9			2	плюс	1
27.0 – 29.9			3	плюс	1
30.0 – 32.3					2
32.4 – 34.6	1			плюс	2
34.7 – 36.1			1	плюс	2
36.2 – 38.4	2			плюс	2
38.5 – 43.0			2	плюс	2
43.1 – 47.6					3
47.7 – 49.9	1			плюс	3
50.0 – 51.5			1	плюс	3
51.6 – 53.8	2			плюс	3
53.9 – 58.4			2	плюс	3
58.5 – 63.0*					4

* брой на таблетките, необходими за куче под 5.0 kg или над 63 kg телесна маса, трябва да се изчисли въз основа на дозата от 3.25 mg/kg.

Коригиране на дозата/намаляване:

За контрол на неблагоприятните реакции, дозата може да бъде намалена до 2,75 mg / kg телесна маса или в следствие на 2,25 mg / kg телесна маса, прилаган на всеки втори ден или лечението да бъде спряно в продължение на две седмици (Виж таблицата за коригиране на дозата в точка 4.5).

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Признаците на предозиране са установени при изследванията за определяне на токсичност, проведени със здрави възрастни кучета, порода Бигъл, третирани с доза от 2 mg/kg, 4 mg/kg или 6 mg toceranib/kg веднъж на ден в продължение на 13 последователни седмици без прекъсване. Toseranib е добре поносим при 2 mg/kg, докато при някои кучета, третирани с 4 mg/kg са установени неблагоприятни реакции и NOAEL не е било определено.

При кучета, третирани с 6 mg/kg през ден са се проявили най-много неблагоприятни ефекти, които включват понижена консумация на храна и загуба на тегло. Били са установени спорадични, свързани с дозата признаци - куцане, скованост, слабост и болки в крайниците, които са изчезнали без допълнително лечение. Били са установени и свързани с дозата анемия, неутропения и еозинопения. Две кучета (6 mg/kg) са били евтаназирани на около 3 седмици от третирането, поради свързана с третирането проява на клинична токсичност, започнала с

намален прием на храна и кръв в изпражненията, довели до анорексия, загуба на тегло и хематохезия.

Основните прицелни места за проява на токсичност са били храносмилателния канал, костния мозък, половите жлези и мускулносkeletalната система.

В случаи на неблагоприятни реакции след предозиране, лечението трябва да се прекъсне до възстановяване и тогава да се възобнови препоръчаната терапевтична доза. Виж т. 4.4, 4.5 и 4.9 за коригиране на дозата.

4.11 Карентен срок

Не е приложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични агенти – Инхибитори на протеин-киназата. Ветеринарномедицински Анатомио-Терапевтичен Код: QL01XE91.

5.1 Фармакодинамични свойства

Toceranib е малка молекула, мулти-киназен инхибитор, която притежава директна анти-туморна и анти-ангиогенна активност. Toceranib избирателно инхибира тирозин-киназната активност на някои членове на отделни киназа рецептори от тирозин-киназното (RTK) семейство, някои от които се включват в туморния растеж, патологичната ангиогенеза и метастатичната прогресия на туморите. При биохимични и клетъчни опити е установено, че Toceranib инхибира активността на Flk-1/KDR тирозин-киназата (рецептор на васкуларен ендотелен растежен фактор, VEGFR2), рецептор на растежен фактор, произлизащ от тромбоцитите (PDGFR) и рецептор на фактора на стволовите клетки (c-Kit). Toceranib упражнява антипролиферативен ефект върху ендотелните клетки *in vitro*. Toceranib предизвиква спиране на клетъчния цикъл и в следствие апоптоза на туморно клетъчните линии, свързани с активиране на мутации на отделни киназа-рецептори от тирозин-киназното семейство и рецептор на фактора на стволовите клетки. Растежът на мастно-клетъчните тумори в повечето случаи се ръководи от активна мутация в c-Kit.

Ефикасността и безопасността на Palladia орални таблетки за лечение на мастно-клетъчни тумори е била определена в произволно, плацебо-контролирано клинично изпитване, включващо 151 кучета с Patnaik степен II или III мастно-клетъчни тумори, със или без метастази в регионалните лимфни възли. Проведеното проучване е включвало 6-седмична, закрыта плацебо-контролирана фаза последвана от открита фаза, при която всички кучета, получили Palladia за средна продължителност от 144 дни.

Третираните с Palladia кучета са дали значително по-голям отговор (37,2%) в сравнение с кучета, лекувани с плацебо (7,9%). След 6 седмици от лечението, пълен отговор е бил установен при 8,1% и частичен отговор за 29,1% от кучетата, третирани с Palladia. Установено е било значително предимство на Palladia над плацебо във края на втората фаза от опита за определяне на ефикасност, времето за прогресия на тумора. Медианата ТТР за Palladia лекувани кучета е от 9 до 10 седмици, а за кучетата, лекувани с плацебо е 3 седмици.

Кучетата са реагирани значително по-добре на лечението в сравнение с приложение на плацебо. Както при терения тип c-kit, така и при мутирания c-kit.

5.2 Фармакокинетични особености

При употреба на toceranib в доза от 3,25 mg/kg телесна маса, приложен под формата на перорални таблетки, всеки втори ден за 2 седмици (7 дози), са били отчетени следните фармакокинетични параметри на toceranib в плазмата на здрави кучета, порода Бигъл: полу-

живот на елиминирание ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ часа, време за достигане на максималната плазмена концентрация (T_{max}) приблизително $6,2 \pm 2,6$ часа, максимална плазмена концентрация (C_{max}) приблизително 108 ± 41 ng/ml, минимална плазмена концентрация (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 на ng·h/ml.

Toceranib се свързва силно с протеините, между 91% и 93%. Абсолютната бионаличност на toceranib, приложен орално в доза от 3.25 mg/kg е определена на 86%.

Установена е линейна фармакокинетика, независимо от начина на приложение, при доза над 5 mg/kg, прилагана два пъти дневно. При *in-vitro* изследвания, метаболизмът на toceranib е бил основно до N-оксид производни при кучета и котки. Въпреки, че е установена малка полова разлика при кучетата при *in-vitro* изследването (81% конверсия при мъжките, 56% конверсия при женските), не е установена полова разлика във фармакокинетиката *in-vivo*. След орално приложение на toceranib phosphate, приблизително 92% от приложената доза се екскретира с фекалиите и 7% с урината.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Сърцевина на таблетката:

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Crospovidone

Таблетна обвивка:

Palladia 10 mg таблетки:

Macrogol, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Hypromellose, Indigo Carmin Lake (E132)

Palladia 15 mg таблетки:

Macrogol, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Hypromellose, Sunset Yellow Lake (E110), Iron oxide red (E172)

Palladia 50 mg таблетки:

Macrogol, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Hypromellose, Talc, Iron oxide red (E172)

6.2 Основни несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 3 години.

6.4 Специални условия за съхранение на продукта

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Картонени кутии, съдържащи четири алуминиево-PVC защитени от деца блистери, всеки блистер съдържа 5 филмирани таблетки.

Palladia филмирани таблетки са налични в концентрации по 10 mg, 15 mg и 50 mg.

6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо издаване на лиценз за употреба: 23/09/2009

Дата на последно подновяване на лиценз за употреба: 31/07/2014

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**
- C. СТАТУС НА МДСОК**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите за продажба

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

**B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП,
ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

C. СТАТУС НА МДСОК

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

А. ЕТИКЕТ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Картонени кутии/таблетки

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Palladia 10 mg филмирани таблетки за кучета
Palladia 15 mg филмирани таблетки за кучета
Palladia 50 mg филмирани таблетки за кучета
Toceranib

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ

Всяка таблетка съдържа 10 mg toceranib (като toceranib phosphate)
Всяка таблетка съдържа 15 mg toceranib (като toceranib phosphate)
Всяка таблетка съдържа 50 mg toceranib (като toceranib phosphate)

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

20 таблетки.

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За перорална употреба.
Преди употреба прочети листовката.

8. КАРЕНТЕН СРОК

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Преди употреба прочети листовката.

10. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Унищожаване: прочети листовката.

13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП

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

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ
БЛИСТЕРИ И ЛЕНТИ**

Алуминиеви PVC блистери

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Palladia 10 mg таблетки за кучета
Palladia 15 mg таблетки за кучета
Palladia 50 mg таблетки за кучета
Toceranib



2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Zoetis

3. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”

Само за ветеринарномедицинска употреба.

В. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА:
Palladia 10 mg филмирани таблетки за кучета
Palladia 15 mg филмирани таблетки за кучета
Palladia 50 mg филмирани таблетки за кучета

1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

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

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

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

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Palladia 10 mg филмирани таблетки за кучета
Palladia 15 mg филмирани таблетки за кучета
Palladia 50 mg филмирани таблетки за кучета
toceranib

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Всяка филмирана таблетка съдържа toceranib phosphate, еквивалентен на 10 mg, 15 mg или 50 mg toceranib

Всяка таблетка съдържа lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal silica dioxide и crospovidone.

Palladia са кръгли таблетки с оцветена филмирана обвивка, за да се сведе до минимум риска от излагане на външни фактори и да се подпомогне правилното идентифициране на концентрацията:

Palladia 10 mg: синя
Palladia 15 mg: оранжева
Palladia 50 mg: червена

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Лечение на Patnaik II степен (средна степен) или III (висока степен), рецидивиращи, кожни мастно-клетъчни тумори, които не подлежат на хирургично отстраняване.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при бременни или лактиращи кучета или кучета, предназначени за разплод.
Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите на Palladia

Да не се използва при кучета под 2 годишна възраст или по-малко от 3 kg телесна маса.

Да не се използва при кучета с гастроинтестинално кървене или клинични признаци на мастоцитоза. Вашият ветеринарен лекар ще ви посъветва, ако случаят с Вашето куче е такъв.

6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

Резултати от клиничното проучване, включващо 151 третирани кучета и кучета, третирани с плацебо, показват, че клиничните признаци на заболяването (мастно-клетъчни тумори) и свързаните с лечението неблагоприятни реакции са много сходни по характер.

Някои много често (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции по време на курса на едно лечение) неблагоприятни реакции, свързани с приложението на Palladia таблетки са загуба на тегло, диария, неутропения (нисък брой на белите кръвни клетки), кръв в изпражненията / хеморагична диария / гастроинтестинални кръвоизливи, анорексия, летаргия, повръщане; куцане / скелетно-мускулни нарушения, дехидратация, дерматит, сърбеж (кожно дразнене / чесане), повишена аланин- аминотрансфераза, тромбоцитопения, намален албумин, намален хематокрит.

Често са наблюдавани и други неблагоприятни реакции (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни), които имат тежки последици, като повръщане, диария, анорексия, летаргия, дехидратация, кожни некрози, треска, кръв в изпражненията / хеморагична диария / гастроинтестинални кръвоизливи и язви, гадене, септицемия, загуба на тегло, повишена аланин-аминотрансфераза и намалена хематокрит.

Също често срещани, но с по-леки последици, са били локализирана или генерализирана болка, гадене, метеоризъм, тахипнея, полидипсия, треска, инфекции на уринарния тракт, повишен билирубин, повишен креатинин. При някои кучета може да се наблюдава загуба на цвят около носа, при някои кучета може да се установи промяна в цвета на космената покривка, която изсветлява и някои кучета могат да загубят козина.

Следните неблагоприятни реакции са не често срещани (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни):

- Тежка куцота / скелетно-мускулни нарушения
- Тежък циркулаторен шок
- Налични са два смъртни случая, които са свързани с евентуално лечение. При едното куче, патологичните находки показват съдови тромбози с дисеминирана интраваскуларна коагулопатия (DIC) и панкреатит. Другото куче е починало след перфорация на стомаха.
- Установени са били още два смъртни случая, но връзка с приложеното лечение не може да бъде доказана.
- При две кучета е бил установен епистаксис, който не е бил свързан с тромбоцитопения. При друго куче е установен епистаксис с едновременна проява на интраваскуларна коагулопатия.
- При три кучета са установени епилептични признаци, но не е установена връзка с приложеното лечение.

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ.

За перорална употреба.

Препоръчителната първоначална доза е 3.25 mg/kg телесна маса, приложена всеки втори ден (виж таблицата за дозиране за подробности).

Броят на таблетките, предназначени за кучето Ви, може да бъде коригиран от Вашия ветеринарен лекар за избягване на неблагоприятни ефекти. Следователно, дозата трябва да бъде определена от Вашия ветеринарен лекар, дори ако тя е различна от таблицата за дозиране.

Приложената доза трябва да се базира на оценката на ветеринарния лекар, ежеседмично за първите шест седмици и в следствие на всеки шест седмици.

Продължителността на лечение зависи от отчетените резултати. Лечението трябва да продължи в случай на устойчиво заболяване или при частичен или цялостен резултат, доказващ, че продуктът е задоволително, добре поносим. В случаи на туморна прогресия, лечението трябва да се преразгледа, тъй като вероятно не е успешно.

ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ: PALLADIA ТАБЛЕТКИ - 3.25 MG/KG ТЕЛЕСНА МАСА

Телесна маса на кучетата (kg)	Брой таблетки			
	10 mg (сини)		15 mg (оранжеви)	50 mg (червени)
5.0* – 5.3			1	
5.4 – 6.9	2			
7.0 – 8.4	1	плюс	1	
8.5 – 10.0			2	
10.1 – 11.5	2	плюс	1	
11.6 – 13.0	1	плюс	2	
13.1 – 14.6			3	
14.7 – 16.1				1
16.2 – 17.6	1	плюс	3	
17.7 – 19.2	1			плюс 1
19.3 – 20.7			1	плюс 1
20.8 – 23.0	2			плюс 1
23.1 – 26.9			2	плюс 1
27.0 – 29.9			3	плюс 1
30.0 – 32.3				2
32.4 – 34.6	1			плюс 2
34.7 – 36.1			1	плюс 2
36.2 – 38.4	2			плюс 2
38.5 – 43.0			2	плюс 2
43.1 – 47.6				3
47.7 – 49.9	1			плюс 3
50.0 – 51.5			1	плюс 3
51.6 – 53.8	2			плюс 3
53.9 – 58.4			2	плюс 3
58.5 – 63.0*				4

* брой на таблетките, необходими за куче под 5.0 kg или над 63 kg телесна маса, трябва да се изчисли въз основа на дозата от 3.25 mg/kg.

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблетките могат да се прилагат с или без храна.

Таблетките трябва да се прилагат цели и не трябва да се разделят, чупят или смилат. Ако счупена таблетка е отхвърлена от кучето след дъвчене, тя трябва да се изхвърли. С цел да се постигне правилно дозиране, може да се наложи да се комбинират таблетки с различни концентрации ("цветове"), както е описано в таблицата.

Ако е пропусната една доза, следващата доза трябва да се даде, както е предписано. Да не се увеличава или удвоява дозата. Ако е било приложено повече от предвиденото количество, свържете се с Вашия ветеринарен лекар.

Третираните кучета трябва да бъдат наблюдавани внимателно, за да се гарантира, че всяка таблетка е погълната.

Някои ветеринарномедицински продукти не трябва да се прилагат на кучето Ви по време на лечението, тъй като заедно те могат да причинят сериозни неблагоприятни реакции. Уведомете Вашия ветеринарен лекар за всички ветеринарномедицински продукти, включително и тези които се отпускат без рецепта, които възнамерявате да приложите на кучето си.

Няма налична информация за потенциална кръстосана резистентност с други цитостатични продукти.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Не е приложимо.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места
Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картонената кутия след "EXP".
Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП:
При всички мастно-клетъчни тумори, които могат да се третират хирургично, оперативната намеса трябва да бъде първият избор на лечение.

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:
Кучетата трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Може да е необходимо редуциране на дозата и/или прекратяване на третирането с цел избягване на неблагоприятните реакции. Лечението трябва да бъде преразглеждано ежеседмично за първите шест седмици и на всеки шест седмици след това или на подходящ интервал, определен от ветеринарния лекар. Оценката трябва да включва преценка на клиничните признаци, докладвани от собственика.

- Спрете приложението на Palladia незабавно и уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните промени във вашето куче:
 - ✓ Отказ от храна
 - ✓ Повръщане или воднисти изпражнения (диария), особено, ако е по-често от два пъти за 24 часа
 - ✓ Катранено черни изпражнения
 - ✓ Светло червена кръв в повърнатото или в изпражненията
 - ✓ Неочаквани рани или кървене
 - ✓ Или, ако вашето куче демонстрира други промени, които ви тревожат

Лечението трябва да бъде окончателно прекратено при наличие или повторна проява на тежки неблагоприятни реакции, въпреки подходящата поддържаща терапия и намаляване на дозата.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагачи ветеринарномедицинския продукт на животните:

- Децата не трябва да имат достъп до Palladia или до третирани кучета, фекалии, урина или отделеното при повръщане.
- Ако сте бременна, очаквате да забременеете или сте кърмачка и решите да използвате Palladia за Вашето куче, трябва да обърнете особено внимание на предпазните мерки, описани по-долу.

- При случайно поглъщане на Palladia (поглъщане или изяждане), от Вас или член на Вашето семейство, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукта. При случайно поглъщане на Palladia, може да почувствате стомашен дискомфорт, включително повръщане и диария.

Следните процедури на работа с продукта ще помогнат за намаляване на риска от излагане на действието на активната субстанция на продукта Palladia за Вас и останалите членове на Вашето семейство:

- Всеки от Вашето семейство, който прилага Palladia на Вашето куче трябва винаги да измива ръцете си след работа с продукта.
- При прилагане на таблетките:
 - ✓ Не разделяйте или чупете таблетките.
 - ✓ Palladia таблетки трябва да бъдат приложени на Вашето куче незабавно след изваждане от блистера и да не се оставят без надзор, където могат да бъдат достигнати/погълнати от деца.
 - ✓ Блистерът винаги трябва да се поставя обратно в картонената кутия след изваждане на таблетка или таблетки.
 - ✓ Ако Palladia таблетки се “скрият” във храната, уверете се, че Вашето куче е изяло съответната порция. Това ще намали риска от излагане на деца или членове на Вашето семейство на действието на Palladia.

Бременност, лактация и заплодяемост:

Да не се използва при бременни или лактиращи кучета или кучета, предназначени за размножаване (вж. точка 5). Останалите представители на анти-ангиогения клас на анти-неопластичните агенти имат способността да увеличават ембрионалната смъртност и феталните аномалии. Поради факта, че ангиогенезата е критичен етап от ембрионалното и феталното развитие, при подтискане на ангиогенезата, след приложението на Palladia е логично да се очаква неблагоприятен ефект върху бременността при кучетата.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Не са проведени проучвания за взаимодействие с toceranib. Няма налична информация, свързана с потенциална кръстосана резистентност с други цитостатични продукти. Тъй като Toseranib вероятно се елиминира до голяма степен след метаболизиране в черния дроб, в комбинация с други субстанции, е възможно индуциране или инхибиране на чернодробните ензими и затова трябва да се използва внимателно.

Не е известно до каква степен toceranib може да повлияе върху елиминирането на други субстанции.

Нестероидните противовоспалителни средства трябва предпазливо да се използват в комбинация с Palladia, поради увеличаване на риска от гастроинтестинални язви или перфорации.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Признаците на предозиране са установени при изследванията за определяне на токсичност, проведени със здрави възрастни кучета, порода Бигъл, третирани с доза от 2 mg/kg, 4 mg/kg или 6 mg toceranib/kg веднъж на ден в продължение на 13 последователни седмици без прекъсване. Toseranib е добре поносим при 2 mg/kg, докато при някои кучета, третирани с 4 mg/kg са установени неблагоприятни реакции и NOAEL не е било определено.

При кучета, третирани с 6 mg/kg през ден са се проявили най-много неблагоприятни ефекти, които включват понижена консумация на храна и загуба на тегло. Били са установени спорадични, свързани с дозата признаци - куцане, скованост, слабост и болки в крайниците, които са изчезнали без допълнително лечение. Били са установени и свързани с дозата анемия, неутропения и еозинопения. Две кучета (6 mg/kg) са били евтаназирани на около 3 седмици от третирането, поради свързана с третирането проява на клинична токсичност, започнала с

намален прием на храна и кръв в изпражненията, довели до анорексия, загуба на тегло и хематохезия.

Основните прицелни места за проява на токсичност са били храносмилателния канал, костния мозък, половите жлези и мускулносkeletalната система.

В случаи на неблагоприятни реакции след предозиране, лечението трябва да се прекъсне до възстановяване и тогава да се възобнови препоръчаната терапевтична доза.

13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този ветеринарномедицински продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Картонени кутии, съдържащи четири алуминиево-PVC, защитени от деца блистери, всеки блистер съдържа 5 филмирани таблетки.

Таблетките са налични в три различни концентрации.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

Специална информация за ветеринарния лекар

Кучетата трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Може да е необходимо редуция на дозата и/или прекратяване на лечението, за да се избегнат неблагоприятните реакции. Лечението трябва да бъде преразглеждано ежеседмично през първите шест седмици и на всеки шест седмици след това или на подходящ интервал, определен от ветеринарния лекар. Оценката трябва да включва преценка на клиничните признаци, докладвани от собственика.

За правилна употреба, в таблицата за определяне на дозата е посочено, че приблизително един месец преди започване на лечението е необходимо да се определят кръвните, биохимичните показатели и да се извърши анализ на урината и след това отново, с приблизително шест седмичен интервал или както е определено от ветеринарния лекар. Периодично проследяване на лабораторните променливи трябва да бъде завършено в контекста на клиничните признаци и състоянието на животните и резултатите от лабораторните изследвания да са налични преди третирането.

Безопасността на Palladia е била определена кучета с мастно-клетъчни тумори, както следва:

- Абсолютен брой на неутрофили >1500/ μ l
- Хематокрит >25%
- Брой на тромбоцити >75,000/ μ l
- ALT или AST <3 X горната нормална граница

- Билирубин <1.25 X горната нормална граница
- Креатинин <2.5 mg/dl
- Азот от урея в кръвта < 1.5 x горната нормална граница

Palladia може да предизвика съдова дисфункция, която може да доведе до оток и тромбоемболия, включително и белодробна тромбоемболия. Необходимо е да се прекъсне лечението до нормализиране на клиничните признаци и клинична патология. Преди извършване на операция е необходимо да се преустанови лечението в продължение на поне 3 дни, с цел да се осигури васкуларна хомеостаза.

При наличие на системна мастоцитоза, трябва да вземат стандартни превантивни мерки (напр. H-1 и H 2-блокери) преди лечението с Palladia, за да се избегне или намали клинично значимата мастно клетъчна дегранулация и последващите потенциално тежки системни неблагоприятни реакции.

При приложението на Palladia могат да се наблюдават диария или стомашно-чревни кръвоизливи, които могат да бъдат тежки и изискват незабавно лечение. Може да е необходимо прекратяване на третирането или намаляване на дозата в зависимост от тежестта на клиничните признаци.

В редки случаи, сериозни и понякога фатални стомашно-чревни усложнения, включително и стомашно-чревни перфорация възникват при кучета, третирани с Palladia. Ако съществува съмнение за стомашно-чревни язви, независимо дали се дължи на приложението на Palladia или не или мастно-клетъчна туморна дегранулация, е необходимо да се спре приложението на Palladia и да се приложи подходящо лечение.

Toseranib се метаболизира в черния дроб и поради отсъствието на всякакви проучвания за ефектите при бъбречно или чернодробно увреждане, трябва да се използва внимателно при кучета, страдащи от чернодробно заболяване.

Лечението трябва да бъде окончателно прекратено при наличие или повторна проява на тежки неблагоприятни реакции, въпреки подходящата поддържаща терапия и намаляване на дозата, както е описано в таблицата по-долу.

Коригиране на дозата в зависимост от клиничните признаци / Патология	
Клиничните признаци / Патология	Коригиране на дозата *
Анорексия	
<50% прием на храна \geq 2 дни	Прекъсване на лечението и диетична модификация \pm поддържаща терапия до подобряване приема на храна, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Диария	
<4 воднисти изпражнения/ден за < 2 дни или меки изпражнения	Поддържане на дозата и поддържаща терапия
>4 воднисти изпражнения/ден или \geq 2 дни	Прекъсване на лечението до оформяне на изпражненията и поддържаща терапия, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Гастроинтестинални кръвоизливи	
Прясна кръв в изпражненията или черни, лепкави изпражнения за > 2 дни или явни хеморагии или кръвни съсиреци в изпражненията	Прекъсване на лечението и поддържаща терапия до отшумяване на клиничните признаци (кръв във изпражненията), след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Хипоалбуминемия (албумин)	
Албумин <1.5 g/dl	Прекъсване на лечението до >1.5 g/dl и изчезване на клиничните признаци, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Неутропения (брой неутрофили)	
>1000/ μ l	Поддържане на дозата
\leq 1000/ μ l или треска, свързана с неутропения или инфекция	Прекъсване на лечението до >1000/ μ l и изчезване на клиничните признаци, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Анемия (хематокрит)	
>26%	Поддържане на дозата
\leq 26%	Прекъсване на лечението до >26%, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Чернодробна токсичност (ALT, AST)	
>1X – 3X над нормалната граница	Поддържане на дозата; прекъсване на лечението с хепатотоксични продукти, ако се прилагат такива
>3X над нормалната граница	Прекъсване на лечението до \leq 3X над нормалната граница, прекъсване на лечението с хепатотоксични продукти, ако се прилагат такива, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Бъбречна токсичност (креатинин)	
<1.25 X над нормалната граница	Поддържане на дозата
\geq 1.25 X над нормалната граница	Прекъсване на лечението до <1.25 X над нормалната граница, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg
Едновременна анемия, азотемия, хипоалбуминемия и хиперфосфатемия	
Прекъсване на лечението за 1 до 2 седмици до до подобряване на стойностите и албумин >2.5 g/dl, след което понижаване на дозата до 0.5 mg/kg.	

* Понижение на дозата до 0.5 mg/kg е понижение от 3.25 mg/kg до 2.75 mg/kg или от 2.75 mg/kg до 2.25 mg/kg. Дозата не трябва да бъде <2.2 mg/kg.