

LISA I
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 täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerkattega tabletid.

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.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Koer.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

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

4.3 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.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

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

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

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 4.6.) 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 vesise väljaheite päevas < 2 päeva või pehmed väljaheited	Säilitada sama doos ja rakendada toetavat ravi
>4 vesise väljaheite päevas või \geq 2 päeva	Katkestada ravi, kuni väljaheited 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 väärtused 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 oksnega, 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 seda ravimi omaduste kokkuvõtet või infolehte.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

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.

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud looma hulgest)

Kerge kuni mõõdukas:

- Diarröa, neutropeenia, kehamassi vähenemine, veri väljaheites/hemorraagiline diarröa/mao-soole veritsus, anoreksia, letargia, oksendamine; lonkamine / lihas-skeleti häired, dehüdratsioon, dermatiit, sügelemine; suurenenud alaniinaminotransferaas, trombotsütopeenia, vähenenud albumiin, langenud hematokrit.

Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)

Äge:

- Oksendamine, diarröa, anoreksia, letargia, dehüdratsioon, püreksia, veri väljaheites/hemorraagiline diarröa/mao-soole veritsus, kaksteistsõrmiku haavandumine, iiveldus, septitseemia, naha nekroos, kehakaalu vähenemine; suurenenud alaniinaminotransferaas, langenud hematokrit.

Kerge kuni mõõdukas:

- Lokaliseerunud või üldine valu, iiveldus, tahhüpnöe, polüdipsia, puhitus, püreksia, ninapeegli depigmentatsioon; karvastiku värvuse muutused, alopeetsia, kuseteede infektsioon, suurenenud bilirubiin, suurenenud kreatiniin.

Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast):

- Tugev lonkamine/lihas-skeleti häired
- Tugev tsirkulatoorne šokk
- 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.

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Mitte kasutada tiinetel ja imetavatel emastel koertel ega koertel, keda kavatakse kasutada aretuses (vt. lõik 4.3). 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.

4.8 Koostoimed 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 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.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Tablette võib manustada nii koos toiduga kui ilma.

Esialgne 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 doosimisrežiimi 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 4.5).

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, 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 toksilisusenähtude tõttu, mis said alguse vähenenud söömusest ja meelest, 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. Vt. doosi kohandamise juhendeid lõikudes 4.4, 4.5 ja 4.9.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Ei rakendata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajatevastased ained – proteiinkinaasi inhibiitorid.
ATCvet kood: QL01XE91.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Totseraniib on väikesemolekuliline multikinaasi inhibiitor, millel on nii otsene kasvajatevastane toime kui ka veresoonte kasvu takistav toime. Totseraniib inhibeerib selektiivselt mitmete kasvaja kasvu, 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 analüüsid. Totseraniibil on endoteeli rakkudele *in vitro* antiproliferatiivne toime. Totseraniib kutsus esile rakutsükli peatumise ja sellest tuleneva apoptoosi kasvajakaraku liinides, kus on väljendunud split-kinaasi RTK, c-Kit'i mutatsioonide aktiveerumine. Koerte neumrakkude kasvaja kasvu soodustab sageli mutatsioonide aktiveerumine c-Kit'is.

Neumrakuliste 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 neumrakulised kasvajakud regionaalsete lümfisõlmede haaratusega või ilma. Väliuuring koosnes 6-nädalasest kaksikpimedast

platseebokontrolliga faasist ja sellele järgnevalt 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 platseebo 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 platseebona.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Manustamisrežiimil doosis 3,25 mg/kg totseraniibi tabletina suukaudselt igal teisel päeval 2 nädalat (7 doosi) olid totseraniibi farmakokineetilised parameetrid plasmas tervetel beagle tõugu koertel järgnevad: eliminatsiooni poolväärtusaeg $t_{1/2}$ umbes $17,2 \pm 3,9$ tundi, aeg maksimaalse kontsentratsioonini plasmas T_{max} umbes $6,2 \pm 2,6$ tundi, maksimaalne kontsentratsioon plasmas C_{max} 108 ± 41 ng/ml, minimaalne kontsentratsioon plasmas C_{min} $18,7 \pm 8,3$ ng/ml ja plasmakontsentratsiooni ajakõvera alune piirkond AUC_{0-48} 2640 ± 940 ng·h/ml. Totseraniibi 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 ilmnenud. Pärast totseraniibfosfaadi suukaudset manustamist väljutati umbes 92% ravimist roojaga ja 7% uriiniga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon

Tableti kate:

Palladia 10 mg tabletid:

polüetüleenglükool, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, glütserüültriatsetaat, hüdroksüpropüülmetüülselluloos, indigokarmiinlakk (E132)

Palladia 15 mg tabletid:

polüetüleenglükool, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, glütserüültriatsetaat, hüdroksüpropüülmetüülselluloos, päikeseloojangukollane lakk (E110), raudoksiidpunane (E172)

Palladia 50 mg tabletid:

polüetüleenglükool, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, glütserüültriatsetaat, hüdroksüpropüülmetüülselluloos, talk, raudoksiidpunane (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Pappkarp, mis sisaldab nelja 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.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. 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)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 23.09.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.07.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu/>.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

LISA II

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID

Ei kohaldata.

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

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. RAVIMVORM

Õhukese polümeerkattega tabletid.

4. PAKENDI SUURUS(ED)

20 tabletti.

5. LOOMALIIGID

Koer.

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON
KOHALDATAVAD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

16 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

17. TOOTJAPOLNE PARTII NUMBER

Lot {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER –VÕI RIBAPAKENDIL

Alu-PVC/Blisterid

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Palladia 10 mg tabletid koertele
Palladia 15 mg tabletid koertele
Palladia 50 mg tabletid koertele
Totseraniib



2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zoetis

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

4. PARTII NUMBER

Lot {number}

5. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

Palladia 10 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

Palladia 15 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

Palladia 50 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:

Zoetis Belgium SA

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-la-Neuve

BELGIA

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

Pfizer Italia s.r.l.

Località Marino del Tronto

63100 Ascoli Piceno (AP)

ITAALIA

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Palladia 10 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

Palladia 15 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

Palladia 50 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele

Totseraniib

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

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

Iga tablett sisaldab ka laktoosmonohüdraati, mikrokristallilist tselluloosi, magneesiumstearaati, kolloidset ränidioksiidi ja krospovidooni.

Palladia 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

4. NÄIDUSTUS(ED)

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. KÕRVALTOIMED

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

Mõned väga sageli (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud looma hulgast) esinevad Palladia tablettidega seotud kõrvaltoimed on kehamassi vähenemine, diarröa, neutropeenia (valgete vereliblede vähesus), veri väljaheites/hemorraagiline diarröa/mao-soole veritsus, anoreksia, letargia, oksendamine; lonkamine / lihas-skeleti häired, dehüdratsioon, dermatiit, sügelemine (nahaärritus/kratsimine); suurenenud alaniinaminotransferaas, trombotsütopeenia, vähenenud albumiin, langenud hematokrit.

Võimalike raskete tagajärgedega sageli (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast) esinevad kõrvaltoimed olid oksendamine, diarröa, anoreksia, letargia, dehüdratsioon, naha nekroos, palavik, veri väljaheites/ hemorraagiline diarröa/mao-soole veritsus ja haavandid, iiveldus, septitseemia, kehamassi vähenemine, suurenenud alaniinaminotransferaas ning langenud hematokrit.

Samuti sageli esinevad, kuid mitte nii raskete tagajärgedega kõrvaltoimed olid lokaliseerunud või üldine valu, iiveldus, puhitus, tahhüpnöe, polüdüpsia, palavik, kuseteede infektsioon, suurenenud bilirubiin, suurenenud kreatiniin. Mõnedel koertel võib tekkida ka värvuse vähenemine nina ümbrusest, mõnedel võib muutuda karvkatte värvus, mis paistab heledamaks minevat, ning mõnedel koertel võib karv maha tulla.

Järgnevaid kõrvaltoimeid esines aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast):

- Tugev lonkamine/ lihas-skeleti häire
- Tugev tsirkulatoorne šokk
- Kaks surma võisid olla raviga seotud. Patoloogilised leiud näitasid ühel koeral vaskulaartromboosi dissemineeritud intravaskulaarse koagulopaatiaga (DIC) 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.

Kui täheldate tõsisemaid ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neidvõi muid toimeid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaararv ei toimi, palun teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Koer.

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).

Loomaarst võib teie koerale antavat doosi muuta, et saada kõrvaltoimed 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.

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

Andmed võimaliku ristresistentsuse kohta teiste tsütostaatiliste preparaatidega puuduvad.

10. KEELUAEG

Ei rakendata.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

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

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

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 uriiniproove 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 käsitsemisprotseduurid aitavad teil ja teie pere liikmetel minimeerida kokkupuudet Palladia toimeainega:

- Kõik pere liikmed, kes manustavad Palladiat, peaks alati pärast tablettide käitsemist 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/alla neelata.
 - ✓ 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 kavatsetakse 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.

Koostoimed 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 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 (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

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 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.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Küsi palun oma loomaarstilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Ravimiameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu/>.

15. LISAINFO

Pappkarp, mis sisaldab nelja lapsekindlat alumiinium-PVC blisterpakendit. Iga blisterpakend sisaldab 5 tabletti.

Tabletid on saadaval kolmes erinevas tugevuses.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Täiendav informatsioon loomaarstile

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 \geq 2 päeva	Katkestada ravi ja muuta dieeti \pm toetav ravi, kuni söömus paraneb, siis vähendada doosi 0,5 mg/kg võrra
Diarröa	
<4 vesise väljaheite päevas < 2 päeva või pehmed väljaheited	Säilitada sama doos ja rakendada toetavat ravi
>4 vesise väljaheite päevas või \geq 2 päeva	Katkestada ravi, kuni väljaheited 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, 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
Samaegne 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.