

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA**

## 1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Palladia 10 mg filmom obložena tableta za pse  
Palladia 15 mg filmom obložena tableta za pse  
Palladia 50 mg filmom obložena tableta za pse

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Djelatna tvar:

Svaka filmom obložena tableta sadrži toceranib fosfat ekvivalentan količini od 10 mg, 15 mg ili 50 mg toceraniba.

### Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Palladia 10 mg: okrugle, plave tablete.  
Palladia 15 mg: okrugle, narančaste tablete.  
Palladia 50 mg: okrugle, crvene tablete.

Svaka je tableta označena oznakama jačine (10, 15 ili 50) s jedne strane, druga strana je prazna.

## 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

### 4.1 Ciljne vrste životinja

Psi

### 4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Terapija neresektabilnog, rekurentnog, kutanog tumora mastocita drugog (srednji stupanj) ili trećeg stupnja (visokog stupnja) prema Patnaiku, kod pasa.

### 4.3 Kontraindikacije

Ne davati kujama koje su skotne ili koje doje ili rasplodnim psima.  
Ne davati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari.  
Ne davati psima mlađima od dvije godine ili lakšima od 3 kg.  
Ne davati psima s gastrointestinalnim krvarenjem.

### 4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Ako je tumor mastocita operabilan, operacija bi trebala biti prva opcija liječenja.

### 4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

#### Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Pse treba pažljivo nadzirati. Za tretman nuspojava možda će biti potrebno smanjiti i/ili prekinuti dozu. Tijekom prvih šest tjedana terapiju bi trebalo korigirati svaki tjedan, a nakon toga svakih šest tjedana

ili u intervalima koje odredi veterinar. Procjene bi trebale uključivati zapažanja vlasnika ljubimca o kliničkim simptomima.

Za pravilnu upotrebu tabele za prilagodbu doze preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku, kemijsku analizu seruma i pretragu urina prije početka terapije i mjesec dana nakon početka terapije, a nakon toga u intervalima od šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Periodičko praćenje laboratorijskih varijabli trebalo bi biti usklađeno s kliničkim simptomima i stanjem životinje te rezultatima laboratorijskih varijabli na prethodnim kontrolama.

Neškodljivost primjene Palladije kod pasa s tumorom mastocita procijenjena je sljedećim nalazima:

- Apsolutni broj neutrofila > 1500/mikrolitra
- Hematokrit > 25%
- Broj trombocita > 75 000/mikrolitra
- ALT ili AST < trostruka gornja normalna granica
- Bilirubin < 1,25 puta gornja normalna granica
- Kreatinin < 2,5 mg/dl
- Urea nitrat u krvi < 1,5 puta gornja normalna granica

Palladia može uzrokovati vaskularnu disfunkciju koja može dovesti do edema i tromboembolije, uključujući plućnu tromboemboliju. Prekinite terapiju dok se klinički simptomi i klinička patologija ne normaliziraju. Prekinite terapiju barem tri dana prije operacije kako bi se osigurala vaskularna homeostaza.

U slučaju sustavne mastocitoze, prije primjene Palladije, potrebno je primijeniti standardnu preventivnu njegu (npr. blokatore H-1 i H-2) kako bi se izbjegla ili maksimalno umanjila klinički značajna degranulacija mastocita i kasnije, potencijalno teške sustavne nuspojave.

Palladia je povezana s proljevom ili gastrointestinalnim krvarenjem koji mogu biti teški i zahtijevaju terapiju bez odgode. Prekid i smanjenje doze mogu biti potrebni u ovisnosti o težini kliničkih simptoma.

U rijetkim slučajevima, kod pasa liječenih Palladijom došlo je do ozbiljnih i ponekad fatalnih gastrointestinalnih komplikacija, uključujući gastrointestinalnu perforaciju (vidi odjeljak 4.6). Ako se sumnja na gastrointestinalnu ulceraciju, bez obzira na to je li ili nije uzrokovana Palladijom ili degranulacijom tumora mastocita, prekinite primjenu Palladije i primijenite odgovarajuću terapiju.

Toceranib se metabolizira u jetri, a budući da nema studija o utjecaju na bubrežna ili jetrena oštećenja, trebalo bi ga primjenjivati s oprezom kod pasa s bolestima jetre.

Ako se teške nuspojave ponavljaju i ustraju usprkos odgovarajućoj potpornoj skrbi i smanjenju doze u skladu s tabelom u nastavku, terapiju treba trajno prekinuti.

<b>Prilagodba doze na temelju kliničkih simptoma/patologije</b>	
<b>Klinički simptomi/patologija</b>	<b>Prilagodba doze*</b>
<b>Anoreksija</b>	
< 50 % unosa hrane ≥ 2 dana	Prekinuti terapiju i uvesti prilagodbu prehrane ± potpornu skrb dok se unos hrane ne poboljša, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Proljevo</b>	
< 4 vodene stolice dnevno u periodu < 2 dana ili mekane stolice	Zadržati razinu doze i uvesti potpornu skrb
> 4 vodene stolice dnevno ili ≥ 2 dana	Prekinuti terapiju do pojave formirane stolice i uvesti potpornu skrb, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Gastrointestinalno krvarenje</b>	
Svježa krv u stolici ili crna katranasta stolica > 2 dana ili očito krvarenje ili krvni ugrušci u stolici	Prekinuti terapiju i uvesti potpornu skrb do prestanka svih kliničkih simptoma krvi u stolici, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Hipoalbuminemija (albumin)</b>	
Albumin < 1,5 g/dl	Prekinuti terapiju do > 1,5 g/dl i normalnih kliničkih simptoma, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Neutropenija (broj neutrofila)</b>	
> 1000/ul	Zadržati razinu doze
≤ 1000/ul ili neutropenijska vrućica ili infekcija	Prekinuti terapiju do > 1000/ul i normalnih kliničkih simptoma, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Anaemija (hematokrit)</b>	
> 26%	Zadržati razinu doze
≤ 26%	Prekinuti terapiju do > 26%, zatim smanjivati terapiju po 0,5 mg/kg
<b>Jetrena toksičnost (ALT, AST)</b>	
> jednostruka – trostruka gornja normalna granica	Zadržati razinu doze; prekinuti primjenu hepatotoksičnog lijeka, ako je primijenjen
> trostruka gornja normalna granica	Prekinuti terapiju do ≤ trostruka gornja normalna vrijednost, prekinuti primjenu hepatotoksičnog lijeka, ako je primijenjen, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Bubrežna toksičnost (kreatinin)</b>	
< 1,25 puta gornja normalna granica	Zadržati razinu doze
≥ 1,25 puta gornja normalna granica	Prekinuti terapiju do < 1,25 puta gornja normalna granica, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Istovremena anaemija, azotemija, hypoalbuminemija i hiperfosfatemija</b>	
Prekinuti terapiju na 1 do 2 tjedna dok se vrijednosti ne poprave i albumin > 2,5 g/dl, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg.	

\*Smanjivanje doze od 0,5 mg/kg jest smanjivanje s 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg ili s 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Doza ne bi trebala biti < 2,2 mg/kg.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Palladia može uzrokovati poremećaje plodnosti u mužjaka i ženki te embrio/fetalni razvoj. Izbjegavajte kontakt kože s tabletama, fekalijama, urinom i povraćanim sadržajem liječenog psa. Tablete se moraju davati u cijelosti i ne smiju se lomiti ili mljeti. Ako pas nakon žvakanja izbaci prelomljenu tabletu, treba ju baciti. Temeljito operite ruke sapunom i vodom nakon rukovanja proizvodom i čišćenja povraćenog sadržaja, urina ili fekalija liječenog psa.

Trudnice ne bi smjele redovito davati Palladiju, trebale bi izbjegavati kontakt s fekalijama, urinom i povraćanim sadržajem liječenih pasa i slomljenim ili vlažnim tabletama Palladia.

Gutanje Palladije može štetiti djeci. Djeca ne smiju doći u kontakt s proizvodom. Ne dopuštajte djeci kontakt s fekalijama, urinom ili povraćanim sadržajem liječenih pasa.

Ako se ovaj lijek nehotice proguta, može doći do gastrointestinalnih poteškoća kao što su povraćanje ili proljev. U slučaju da se nehotice proguta, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

#### **4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)**

Rezultati kliničke studije koja je uključivala 151 psa liječenog lijekom i placebom pokazali su da su klinički simptomi bolesti (tumor mastocita) i nuspojave povezane s terapijom vrlo slične prirode.

##### Vrlo česte (više od 1 na 10 životinja pokazuju nuspojave za vrijeme trajanja tretmana)

Blage do umjerene:

- Proljev, neutropenija, gubitak težine, krv u stolici/krvavi proljev/gastrointestinalno krvarenje, anoreksija, letargija, povraćanje; šepanje/mišićno-koštani poremećaj, dehidracija, dermatitis, svrbež; povišena alanin-aminotransferaza, trombocitopenija, sniženi albumin, sniženi hematokrit.

##### Česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)

Teške:

- Povraćanje, proljev, anoreksija, letargija, dehidracija, vrućica, krv u stolici/krvavi proljev/gastrointestinalno krvarenje, duodenalna ulceracija, mučnina, septikemija, nekroza kože, gubitak težine; povišena alanin-aminotransferaza, snižen hematokrit.

Blage do umjerene:

- Lokalna ili opća bol, mučnina, tahipneja, polidipsija, nadimanje, vrućica, nazalna depigmentacija; promjena boje dlake, alopecija, infekcija urinarnog trakta; povišen bilirubin, povišen kreatinin.

##### Manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1000 tretiranih životinja)

- Teško šepanje/mišićno-koštani poremećaj.
- Teški cirkulatorni šok
- Zabilježena su dva smrtna slučaja koja su možda povezana s terapijom. Kod jednog je psa patološki nalaz otkrio vaskularnu trombozu s diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom (DIC) i pankreatitis. Drugi je pas uginuo zbog perforacije želuca.
- Zabilježena su još dva smrtna slučaja, međutim, nije se mogla utvrditi veza s terapijom.
- U dva psa se razvio epistaksis koji nije povezan s trombocitopenijom. U jednog psa se razvio epistaksis uz istovremenu diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju.
- U tri psa se pojavila aktivnost slična epileptičkom napadaju, međutim, nije se mogla utvrditi veza s terapijom.

#### **4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja**

Ne davati kujama koje su skotne ili koje doje ili rasplodnim psima (vidi odjeljak 4.3). Poznato je da ostali antiangiogeni spojevi antineoplastičnih sredstava povećavaju postotak smrtnosti embrija i abnormalnosti fetusa. Budući da je angiogeneza kritična komponenta embrionalnog i fetalnog razvoja, treba očekivati da će inhibicija angiogeneze nakon primjene Palladije uzrokovati nuspojave u trudnoći kuje.

#### **4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija**

Za toceranib nisu provedene studije interakcija. Nema dostupnih informacija o mogućoj unakrižnoj otpornosti s ostalim citostatičnim proizvodima.

Budući da se toceranib vjerojatno u velikoj mjeri eliminira metabolizmom u jetrima, ostale lijekove koji mogu inducirati ili inhibirati jetrene enzime treba kombinirati oprezno.

Nije poznato u kojoj bi mjeri toceranib mogao utjecati na eliminaciju ostalih lijekova.

Oprezno upotrebljavajte nesteroidne protuupalne lijekove u kombinaciji s Palladijom zbog povećane opasnosti od gastrointestinalne ulceracije ili perforacije.

#### 4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Peroralna upotreba.

Tablete se mogu davati s hranom ili bez hrane.

Početna preporučena doza je 3,25 mg na kilogram tjelesne težine, svaki drugi dan (pojediniosti su navedene u Tabeli za doziranje).

Doza bi se trebala temeljiti na procjeni veterinaru, procijenjenu dozu trebalo bi davati jednom tjedno prvih šest tjedana, a nakon toga svakih šest tjedana.

Trajanje terapije ovisi o reakciji na terapiju. Terapiju treba nastaviti u slučaju stabilizacije bolesti, ili djelomične ili potpune reakcije, pod uvjetom da životinja zadovoljavajuće podnosi proizvod. U slučaju progresije tumora terapija vjerojatno neće biti uspješna i treba je ponovo razmotriti.

#### TABELA ZA DOZIRANJE PALLADIA TABLETA U KOLIČINI OD 3,25 MG NA KILOGRAM TJELESNE TEŽINE

Tjelesna težina psa (kg)	Broj tableta				
	10 mg (plava)		15 mg (narančasta)		50 mg (crvena)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	plus	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	plus	1		
11,6 – 13,0	1	plus	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	plus	3		
17,7 – 19,2	1			plus	1
19,3 – 20,7			1	plus	1
20,8 – 23,0	2			plus	1
23,1 – 26,9			2	plus	1
27,0 – 29,9			3	plus	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			plus	2
34,7 – 36,1			1	plus	2
36,2 – 38,4	2			plus	2
38,5 – 43,0			2	plus	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			plus	3
50,0 – 51,5			1	plus	3
51,6 – 53,8	2			plus	3
53,9 – 58,4			2	plus	3
58,5 – 63,0*					4

\* Broj tableta potreban za pse lakše od 5,0 kg ili teže od 63 kg treba izračunati na temelju režima doziranja od 3,25 mg na kilogram tjelesne težine.

#### Prilagođavanje/smanjivanje doze:

Radi obuzdavanja nuspojava doza se može smanjiti na 2,75 mg na kilogram tjelesne težine ili dalje na 2,25 mg na kilogram tjelesne težine svaki drugi dan, a terapija se može i prekinuti na dva tjedna (vidi tabelu Prilagodba doze u odjeljku 4.5).

#### **4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno**

Simptomi predoziranja primijećeni su u studiji toksičnosti na zdravim odraslim psima pasmine Beagle koji su dobivali 2 mg/kg, 4 mg/kg ili 6 mg toceraniba na kilogram po jedanput svakog drugog dana, 13 tjedana uzastopce, bez prekidanja doze. Toceranib je dobro podnošen u dozi od 2 mg/kg, a nuspojave su primijećene u nekih pasa koji su dobivali 4 mg/kg pa se (NOAEL) najviša doza koja ne uzrokuje oštećenje nije mogla ustanoviti.

Kod pasa iz skupine koja je dobivala 6 mg/kg svaki drugi dan uočeno je najviše nuspojava koje su uključivale smanjenu konzumaciju hrane i gubitak tjelesne težine. Sporadično šepanje, ukočenost, slabost i bol u udovima povezani s doziranjem nestali su bez liječenja. Anemija, neutropenija i eozinopenija bile su povezane s doziranjem. Dva psa su (6 mg/kg) eutanazirana otprilike u 3. tjednu zbog kliničkog toksiciteta povezanog s terapijom koji je pokrenuo smanjen unos hrane i melenu, a kulminirao je anoreksijom, gubitkom tjelesne težine i hematokezijom.

Glavni organi pogođeni toksičnošću uključuju gastrointestinalni trakt, koštanu srž, gonade i mišićno-koštani sustav.

U slučaju nuspojava uzrokovanih predoziranjem, terapiju treba prekinuti do nestanka simptoma pa nastaviti u preporučenoj dozi. Smjernice za prilagodbu doze potražite u odjeljcima 4.4, 4.5 i 4.9.

#### **4.11 Karencija**

Nije primjenjivo.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

Farmakoterapijska grupa: antineoplastične tvari –inibitori protein-kinaze  
ATCvet kod: QL01XE91

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Toceranib je inhibitor malih molekula multi-kinaze koji djeluje izravno protutumorski i antiangiogeno. Toceranib selektivno inhibira djelovanje tirozin kinaze, nekoliko članova obitelji razgradnog receptora tirozin kinaze (RTK), od kojih su neki uključeni u rast tumora, patološku angiogenezu i metastatsku progresiju raka. Toceranib je inhibirao djelovanje tirozin kinaze Flk-1/KDR (receptor vaskularno endotelnog čimbenika rasta, VEGFR2), receptor trombocitnog čimbenika rasta (PDGFR) i receptora čimbenika matičnih stanica (c-Kit) u biokemijskim analizama i na staničnim pokusima. Toceranib ima antiproliferacijski učinak na endotelne stanice *in-vitro*. Toceranib inducira zastoj staničnog ciklusa i daljnju apoptozu u staničnim linijama tumora koje izražavaju aktivirajuće mutacije u RTK-u razgrađene kinaze, c-Kit-u. Rast psećeg tumora mastocita često je potaknut aktivacijskom mutacijom u c-Kit-u.

Djelotvornost i neškodljivost peroralnih tableta Palladia u terapiji tumora mastocita procijenjena je u nasumičnoj, dvostruko slijepoj placebo-kontroliranoj kliničkoj studiji, koja je provedena u više središta i uključivala je 151 psa s rekurentnim, kutanim tumorom mastocita drugog ili trećeg stupnja prema Patnaiku, sa zahvaćenim lokalnim limfnim čvorovima ili bez njihove zahvaćenosti. Studija je uključivala šestotjednu, dvostruko slijepu placebo-kontroliranu fazu nakon koje je slijedila neslijepa faza u kojoj su svi psi dobivali Palladiju u prosječnom trajanju od 144 dana.

Psi liječeni Palladijom imali su značajno veći postotak objektivne reakcije (37,2 %) u usporedbi s psima koji su primali placebo (7,9 %). Nakon šest tjedana terapije kompletna reakcija zabilježena je na 8,1 %, a djelomična reakcija na 29,1 % pasa liječenih Palladijom. Zabilježena je i značajna prednost Palladije pred placebom u napredovanju tumora u vremenu sekundarne krajnje točke učinkovitosti. Srednje vrijeme progresije bolesti kod pasa liječenih Palladijom bilo je od 9 do 10 tjedana, a kod pasa liječenih placebom 3 tjedna.

Psi s c-kit-om divljeg tipa i psi s mutiranim c-kit-om reagirali su zamjetno bolje na terapiju nego na placebo.

## 5.2 Farmakokinetičke podaci

U režimu od 3,25 mg toceraniba na kilogram tjelesne težine koji se primjenjuje peroralno tabletama svakog drugog dana tijekom 2 tjedna (7 doza), prijavljeni su sljedeći farmakokinetički parametri toceraniba u plazmi zdravih pasa pasmine beagle: poluživot eliminacije ( $t_{1/2}$ )  $17,2 \pm 3,9$  sati, vrijeme do maksimalne koncentracije plazme ( $T_{max}$ ) približno  $6,2 \pm 2,6$  sati, maksimalna koncentracija plazme ( $C_{max}$ ) približno  $108 \pm 41$  ng/ml, minimalna koncentracija plazme ( $C_{min}$ )  $18,7 \pm 8,3$  ng/ml i područje pod vremenskom krivuljom koncentracije plazme ( $AUC_{0-48}$ )  $2640 \pm 940$  ng·h/ml.

Toceranib je visoko vezan na bjelančevine, između 91 % i 93 %. Utvrđeno je da je apsolutna biodostupnost toceraniba pri peroralnom doziranju od 3,25 mg/kg 86 %.

Linearna farmakokinetika uočena je bez obzira na način unošenja, u dozama do 5 mg/kg davanim dvaput dnevno. U *in-vitro* studiji toceranib se primarno metabolizirao u derivate dušikovih oksida kod pasa i mačaka. Ne postoje *in vivo* podaci o jetrenom metabolizmu kod pasa. *In-vivo* nisu primijećene spolne razlike u farmakokinetici. Nakon peroralne primjene toceranib fosfata približno 92 % unesenog lijeka izlučuje se u stolici, a još 7 % u urinu.

## 6. FARMACEUTSKE PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete:

Laktoza monohidrat  
Mikrokristalna celuloza  
Magnezij stearat  
Silicij-dioksid, koloidni bezvodni  
Krosповidon

#### Obloga tablete:

Tablete Palladia od 10 mg:

Makrogol, titan-dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin, hipromeloza, boja "Indigo Carmin Lake" (E132)

Tablete Palladia od 15 mg:

Makrogol, titan-dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin, hipromeloza, boja „Sunset Yellow Lake" (E110), crvena željeznog oksida (E172)

Tablete Palladia od 50 mg:

Makrogol, titan-dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin, hipromeloza, talk, crvena željeznog oksida (E172)

### 6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.



### **6.3 Rok valjanosti**

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju**

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvijete čuvanja.

### **6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja**

Kartonska kutija sadrži četiri aluminijska PVC blistera sa zaštitom za djecu, svaki blister sadrži 5 filmom obloženih tableta.

Filmom obložene tablete Palladia dostupne su u jačinama od 10 mg, 15 mg i 50 mg.

### **6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganje neupotrjebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda**

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

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

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23/09/2009

Datum posljednjeg produljenja odobrenja: 31/07/2014

## **10 DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>

## **ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE**

Nije primjenjivo.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**
- C. IZVJEŠĆE O MRL**

**A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet

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

**B. UVIJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**

Veterinarsko-medicinski proizvod se izdaje na veterinarski recept.

**C. IZVJEŠĆE O MRL**

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**

**Kartonska kutija/tablete**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Palladia 10 mg filmom obložena tableta za pse  
Palladia 15 mg filmom obložena tableta za pse  
Palladia 50 mg filmom obložena tableta za pse  
toceranib

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI**

Svaka tableta sadrži 10 mg toceraniba (u obliku toceranib-fosfata).  
Svaka tableta sadrži 10 mg toceraniba (u obliku toceranib-fosfata).  
Svaka tableta sadrži 10 mg toceraniba (u obliku toceranib-fosfata).

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

**4. VELIČINA PAKOVANJA**

20 tableta.

**5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA**

Psi

**6. INDIKACIJE**

**7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE**

Za peroralnu primjenu.  
Pročitati uputu o VMP prije primjene.

**8. KARENCIJA(E)**

**9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO**

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

**10. ROK VALJANOSTI**

EXP {mjesec/godina}

**11. POSEBNI UVIJETI ČUVANJA****12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

**13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVIJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, ako je primjenjivo**

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

**14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN DOSEGA I POGLEDA DJECE”**

Držati izvan pogleda i dosega djece.

**15. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

**16. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

**17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA**

Seriya Lot

**OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BLISTERIMA ILI TRAKAMA**

Alu-PVC/blisteri

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Palladia 10 mg tableta za pse  
Palladia 15 mg tableta za pse  
Palladia 50 mg tableta za pse  
toceranib



**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Zoetis

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ PROIZVODNE SERIJE**

Seriya Lot

**5. RIJEČI "SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA"**

Samo za primjenu na životinjama.



## **B. UPUTA O VMP**

**UPUTA O VMP:**  
**Palladia 10 mg filmom obložena tableta za pse**  
**Palladia 15 mg filmom obložena tableta za pse**  
**Palladia 50 mg filmom obložena tableta za pse**

**1. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

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

Nositelj odobrenja za proizvodnju, odgovoran za puštanje serije u promet:

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

**2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Palladia 10 mg filmom obložena tableta za pse  
Palladia 15 mg filmom obložena tableta za pse  
Palladia 50 mg filmom obložena tableta za pse  
Toceranib.

**3. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA**

Svaka filmom obložena tableta sadrži toceranib fosfat ekvivalentan količini od 10 mg, 15 mg ili 50 mg toceraniba kao djelatne tvari.

Svaka tableta također sadrži laktozu monohidrat, mikrokristalnu celulozu, magnezij stearat, koloidni bezvodni silicij-dioksid i krospovidon.

Palladia su okrugle filmom obložene tablete u boji kako bi se maksimalno umanjila opasnost od izlaganja i pomoglo u identifikaciji prave jačine tablete.

Palladia 10 mg: plava  
Palladia 15 mg: narančasta  
Palladia 50 mg: crvena

**4. INDIKACIJE**

Terapija neresektabilnog, rekurentnog, kutanog tumora mastocita drugog stupnja (srednji stupanj) ili trećeg (visokog stupnja) prema Patnaiku.

**5. KONTRAINDIKACIJE**

Ne davati kujama koje su skotne ili koje doje ili rasplodnim psima.  
Ne davati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koji od ostalih sastojaka Palladije.  
Ne davati psima mlađima od dvije godine ili lakšima od 3 kg.

Ne davati psima u kojih je utvrđeno želučano krvarenje. Vaš će vam veterinar savjetovati ako se to odnosi na vašeg psa.

## **6. NUSPOJAVE**

Rezultati kliničke studije koja je uključivala 151 psa liječenog lijekom i placebom pokazali su da su klinički simptomi bolesti (tumor mastocita) i nuspojave povezane s terapijom vrlo slične prirode.

Neke vrlo česte nuspojave koje su se pojavile u više od 1 na 10 tretiranih pasa povezane s tabletama Palladia jesu gubitak težine, proljev, neutropenija (nizak broj leukocita), krv u stolici/krvavi proljev/gastrointestinalno krvarenje, anoreksija, letargija, povraćanje; hromost/mišićno-koštani poremećaj, dehidracija, dermatitis, svrbež (iritacija kože/grebanje); povišena alanin-aminotransferaza, trombocitopenija, sniženi albumin, sniženi hematokrit.

Bilo je i drugih čestih nuspojava koje su se pojavile u više od 1 ali manje od 10 pasa od 100 tretiranih pasa koje imaju težak učinak. To su povraćanje, proljev, anoreksija, letargija, dehidracija, nekroza kože, vrućica, krv u stolici/krvavi proljev/gastrointestinalno krvarenje i ulkusi, mučnina, septikemija, gubitak težine, snižena alanin-aminotransferaza i sniženi hematokrit.

Također česte, ali s lakšim učinkom, bile su lokalizirana ili opća bol, mučnina, nadimanje, tahipneja, polidipsija, vrućica, infekcija urinarnog trakta, sniženi bilirubin i sniženi kreatinin. Kod nekih se pasa može javiti depigmentacija u području nosa, promjena boje dlake, koja može posvijetliti, a neki psi mogu izgubiti dlaku.

- Sljedeće nuspojave bile su rijetke koje su se pojavile u više od 1 ali manje od 10 pasa od 100 tretiranih pasa: Teška šepavost/mišićno-koštani poremećaj.
- Teški cirkulatorni šok.
- Zabilježena su dva smrtna slučaja koja su možda povezane s terapijom. Kod jednog je psa patološki nalaz otkrio vaskularnu trombozu s diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom (DIC) i pankreatitis. Drugi je pas uginuo zbog perforacije želuca.
- Zabilježena su dva smrtna slučaja, međutim nije se mogla utvrditi veza s terapijom.
- U dva psa se razvio epistaksis koja nije povezan s trombocitopenijom. U još se jednog psa se razvio epistaksis uz istovremenu diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju.
- U tri se psa pojavila aktivnost slična epileptičkom napadaju, međutim, nije se mogla utvrditi veza s terapijom.

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu ili druge nuspojave koje nisu opisane u uputi o VMP, ili smatrate da lijek nije djelovao, molimo obavijestite svog veterinara.

## **7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA**

Psi

## **8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za peroralnu primjenu.

Početna je doza približno 3,25 mg na kilogram tjelesne težine, a daje se svaki drugi dan (pojednostosti su navedene u Tabeli za doziranje).

Broj tableta koji se daje psu veterinar može prilagoditi kako bi se izbjegle nuspojave. Stoga, morate davati onu dozu koju je prepisao veterinar, čak i ako se razlikuje od doze iz tabele za doziranje.

Doza bi se trebala temeljiti na procjeni veterinaru, procijenjenu dozu trebalo bi davati jednom tjedno prvih šest tjedana, a nakon toga svakih šest tjedana.

Trajanje terapije ovisi o reakciji na terapiju. Terapiju treba nastaviti u slučaju stabilizacije bolesti, ili djelomične ili potpune reakcije, pod uvjetom da životinja zadovoljavajuće podnosi proizvod. U slučaju progresije tumora terapija vjerojatno neće biti uspješna i treba je ponovo razmotriti.

**TABELA ZA DOZIRANJE PALLADIA TABLETE: 3,25 mg/kg TJELESNE TEŽINE**

Tjelesna težina psa (kg)	Broj tableta				
	10 mg (plava)		15 mg (narančasta)		50 mg (crvena)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	plus	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	plus	1		
11,6 – 13,0	1	plus	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	plus	3		
17,7 – 19,2	1			plus	1
19,3 – 20,7			1	plus	1
20,8 – 23,0	2			plus	1
23,1 – 26,9			2	plus	1
27,0 – 29,9			3	plus	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			plus	2
34,7 – 36,1			1	plus	2
36,2 – 38,4	2			plus	2
38,5 – 43,0			2	plus	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			plus	3
50,0 – 51,5			1	plus	3
51,6 – 53,8	2			plus	3
53,9 – 58,4			2	plus	3
58,5 – 63,0*					4

\* Broj tableta potreban za pse lakše od 5,0 kg ili teže od 63 kg treba izračunati na temelju režima doziranja od 3,25 mg na kilogram tjelesne težine.

## 9. SAVIJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Tablete se mogu davati s hranom ili bez hrane.

Tablete se moraju davati u cijelosti, ne smiju se lomiti ili mljeti. Ako pas nakon žvakanja izbaci prelomljenu tabletu, treba je baciti. Kako bi se postigle pravilne doze, možda će biti potrebno kombinirati tablete različitih jačina (“boja”), kao što je prikazano u tabeli.

Ako se propusti doza, sljedeću dozu treba dati kako je prepisano. Ne povećavajte i ne udvostručavajte doze. Ako ste dali više od propisane količine tableta, obratite se veterinaru.

Pažljivo nadgledajte psa nakon davanja lijeka kako biste se uvjerali da je progutao svaku tabletu.

Neke lijekove ne biste smjeli davati psu tijekom terapije jer oni zajedno s ovim lijekom mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave. Obavijestite veterinara o svim lijekovima, uključujući i one koji su dostupni bez recepta, koje namjeravate dati svojem psu.

Nema dostupnih informacija o mogućoj međusobnoj otpornosti s ostalim citostatičnim proizvodima.

## **10. KARENCIJA(E)**

Nije primjenjivo.

## **11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU**

Držati izvan pogleda i doseg djece.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na kutiji poslije EXP.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

## **12. POSEBNA UPOZORENJA**

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Ako je tumor mastocita operabilan, operacija bi trebala biti prva opcija liječenja.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Pse treba pažljivo nadzirati. Za tretman nuspojava možda će biti potrebno smanjiti i/ili prekinuti dozu. Tijekom prvih šest tjedana terapiju bi trebalo korigirati svaki tjedan, a nakon toga svakih šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Vaš će veterinar možda morati uzeti uzorak krvi i urina vašeg psa kako bi izvršio te preglede.

- Odmah prekinite davati Palladiju i obratite se veterinaru ako primijetite bilo koju od sljedećih promjena na svojem psu:
  - ✓ odbijanje hrane,
  - ✓ povraćanje ili vodenastu stolicu (proljev), posebno ako je češće od dvaput u 24 sata,
  - ✓ crnu, katranastu stolicu,
  - ✓ svijetlocrvenu krv u povraćanom sadržaju ili stolici,
  - ✓ neobjašnjive posjekotine i krvarenje,
  - ✓ ili ako u svojem psa primijetite neke druge promjene koje vas brinu.

Ako se teške nuspojave ponavljaju i ustraju usprkos odgovarajućoj potpornoj skrbi i smanjenju doze u skladu s tabelom u nastavku, terapiju treba trajno prekinuti.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

- Djeca ne smiju doći u kontakt s Palladijom. Ne dopuštajte djeci kontakt s fekalijama, urinom ili povraćanim sadržajem liječenih pasa.
- Ako ste trudni, ne biste smjeli redovito davati Palladiju. Međutim, ako odlučite dati psu te tablete, trebali biste biti posebno oprezni i slijediti postupak rukovanja opisan u nastavku teksta.
- Ako vi ili član vaše obitelji slučajno uzmete (progutate ili pojedete) Palladiju, odmah potražite savjet liječnika. Važno je liječniku pokazati uputu o VMP. U slučaju nehotičnog uzimanja Palladije možete osjetiti želučane smetnje, koje uključuju povraćanje i proljev.

Sljedeći postupak rukovanja pomoći će pri smanjivanju izloženosti vas i vaših ukućana djelatnom sastojku Palladije:

- Svi oni u vašem kućanstvu koji psu daju Palladiju uvijek bi trebali prati ruke nakon rukovanja tabletama.
- Kada rukujete tabletama:
  - ✓ Ne prelamajte i ne meljite tablete.
  - ✓ Tablete Palladia psu treba dati odmah nakon vađenja iz blistera. Tablete se ne bi trebale ostavljati nadohvat djeci, koja bi ih mogla dirati ili progutati.
  - ✓ Blister bi uvijek trebalo vratiti u kartonsku kutiju kada se tableta ili tablete izvade.
  - ✓ Ako tabletu Palladia “sakrijete” u hranu, neka pas obavezno pojede čitavu dozu. Time ćete smanjiti rizik da će djeca i ostali ukućani slučajno doći u kontakt s Palladijom.

#### Graviditeta, laktacije ili plodnost:

Ne davati kujama koje su skotne ili koje doje ili rasplodnim psima (vidi odjeljak 5). Poznato je da ostali antiangiogeni spojevi antineoplastičnih sredstava povećavaju postotak smrtnosti embrija i abnormalnosti fetusa. Budući da je angiogeneza kritična komponenta embrionalnog i fetalnog razvoja, treba očekivati da će inhibicija angiogeneze nakon primjene Palladije uzrokovati nuspojave u trudnoći kuje.

#### Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Za toceranib nisu provedene studije interakcija. Nema dostupnih informacija o mogućoj unakrižnoj otpornosti s ostalim citostatičnim proizvodima.

Budući da se toceranib vjerojatno u velikoj mjeri eliminira metabolizmom u jetrima, ostale lijekove koji mogu inducirati ili inhibirati jetrene enzime treba kombinirati oprezno.

Nije poznato u kojoj bi mjeri toceranib mogao utjecati na eliminaciju ostalih lijekova.

Oprezno upotrebljavajte nesteroidne protuupalne lijekove u kombinaciji s Palladijom zbog povećane opasnosti od gastrointestinalne ulceracije ili perforacije.

#### Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Simptomi predoziranja primijećeni su u studiji toksičnosti na zdravim odraslim psima pasmine beagle koji su dobivali 2 mg/kg, 4 mg/kg ili 6 mg toceraniba na kilogram po jedanput svakog drugog dana, 13 tjedana uzastopce, bez prekidanja doze. Toceranib je dobro podnošen u dozi od 2 mg/kg, a nuspojave su primijećene u nekih pasa koji su dobivali 4 mg/kg pa se (NOAEL) najviša doza koja ne uzrokuje oštećenje nije mogla ustanoviti.

Kod pasa iz skupine koja je dobivala 6 mg/kg svaki drugi dan uočeno je najviše nuspojava koje su uključivale smanjenu konzumaciju hrane i gubitak tjelesne težine. Sporadično šepanje, ukočenost, slabost i bol u udovima povezani s doziranjem nestali su bez liječenja. Anemija, neutropenija i eozinopenija bile su povezane s doziranjem. Dva psa su (6 mg/kg) eutanazirana otprilike u 3. tjednu zbog kliničkog toksiciteta povezanog s terapijom koji je pokrenuo smanjen unos hrane i melenu, a kulminirao je anoreksijom, gubitkom tjelesne težine i hematokezijom.

Glavni organi pogođeni toksičnošću uključuju gastrointestinalni trakt, koštanu srž, gonade i mišićno-koštani sustav.

U slučaju nuspojava uzrokovanih predoziranjem, terapiju treba prekinuti do nestanka simptoma pa nastaviti u preporučenoj dozi.

### **13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Pitajte vašeg veterinara kako odlagati lijekove koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu zaštititi okoliša.

#### **14. DATUM POSLJEDNJEG ODOBRENJA UPUTE O VMP**

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **15. OSTALE INFORMACIJE**

Kartonska kutija sadrži četiri aluminijska PVC blistera sa zaštitom za djecu. Svaki blister sadrži 5 tableta.

Tablete su dostupne u tri različite jačine.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

##### **Posebne informacije za veterinara**

Pse treba pažljivo nadzirati. Za tretman nuspojava možda će biti potrebno smanjiti i/ili prekinuti dozu. Tijekom prvih šest tjedana terapiju bi trebalo korigirati svaki tjedan, a nakon toga svakih šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Procjene bi trebale uključivati zapažanja vlasnika ljubimca o kliničkim simptomima.

Za pravilnu upotrebu tabele za prilagodbu doze preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku, kemijsku analizu seruma i analizu prije početka terapije i otprilike mjesec dana nakon početka terapije, nakon toga u intervalima od šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Periodičko praćenje laboratorijskih varijabli trebalo bi biti usklađeno s kliničkim simptomima i stanjem životinje te rezultatima laboratorijskih varijabli na prethodnim kontrolama.

Sigurnost Palladije procijenjena je kod pasa s tumorom mastocita sa sljedećim nalazima:

- Apsolutni broj neutrofila > 1500/mikrolitra
- Hematokrit > 25 %
- Broj trombocita > 75 000/mikrolitra
- ALT ili AST < trostruka gornja normalna granica
- Bilirubin < 1,25 puta gornja normalna granica
- Kreatinin < 2,5 mg/dl
- Urea nitrat u krvi < 1 puta gornja normalna granica

Palladia može uzrokovati vaskularnu disfunkciju koja može dovesti do edema i tromboembolije, uključujući plućnu tromboemboliju. Prekinite terapiju dok se klinički simptomi i klinička patologija ne normaliziraju. Prekinite terapiju barem tri dana prije liječenja kako bi se osigurala vaskularna homeostaza.

U slučaju sustavne mastocitoze, prije primjene Palladije, potrebno je primijeniti standardnu preventivnu njegu (npr. blokatore H-1 i H-2) kako bi se izbjegla ili maksimalno umanjila klinički značajna degranulacija mastocita i kasnije, potencijalno teške sustavne nuspojave. Palladia je povezana s proljevom ili gastrointestinalnim krvarenjem koji mogu biti teški i zahtijevaju terapiju bez odgode. Prekid i smanjenje doze mogu biti potrebni u ovisnosti o težini kliničkih simptoma.

U rijetkim slučajevima, kod pasa liječenih Palladijom došlo je do ozbiljnih i ponekad fatalnih gastrointestinalnih komplikacija, uključujući gastrointestinalnu perforaciju. Ako se sumnja na gastrointestinalnu ulceraciju, bez obzira na to je li ili nije uzrokovana Palladijom ili degranulacijom tumora mastocita, zaustavite primjenu Palladije i primijenite odgovarajuću terapiju.

Toceranib se metabolizira u jetri, a budući da nema studija o utjecaju na bubrežna ili jetrena oštećenja, trebalo bi ga primjenjivati s oprezom kod pasa s bolestima jetara.

Ako se teške nuspojave ponavljaju i ustraju usprkos odgovarajućoj potpornoj skrbi i smanjenju doze u skladu s tabelom u nastavku, terapiju treba trajno prekinuti.

<b>Prilagodba doze na temelju kliničkih simptoma/patologije</b>	
<b>Klinički simptomi/patologija</b>	<b>Prilagodba doze*</b>
<b>Anoreksija</b>	
< 50 % unosa hrane $\geq$ 2 dana	Prekinuti terapiju i uvesti prilagodbu prehrane $\pm$ potpornu skrb dok se unos hrane ne poboljša, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Proljev</b>	
< 4 vodene stolice dnevno < 2 dana ili mekane stolice	Zadržati razinu doze i uvesti potpornu skrb
> 4 vodene stolice dnevno ili $\geq$ 2 dana	Prekinuti terapiju do pojave formirane stolice i uvesti potpornu skrb, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Gastrointestinalno krvarenje</b>	
Svježa krv u stolici ili crna katranasta stolica > 2 dana ili očito krvarenje ili krvni ugrušci u stolici	Prekinuti terapiju i uvesti potpornu skrb do prestanka svih kliničkih simptoma krvi u stolici, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Hipoalbuminemija (albumin)</b>	
Albumin < 1,5 g/dl	Prekinuti terapiju do > 1,5 g/dl i normalni klinički simptomi, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Neutropenija (broj neutrofila)</b>	
> 1000/ul	Zadržati razinu doze
$\leq$ 1000/ul ili neutropenijska vrućica ili infekcija	Prekinuti terapiju do > 1000/ul i normalni klinički simptomi, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Anaemija (hematokrit)</b>	
> 26%	Zadržati razinu doze
$\leq$ 26%	Prekinuti terapiju do > 26%, zatim smanjivati terapiju po 0,5 mg/kg
<b>Jetrena toksičnost (ALT, AST)</b>	
> jednostruka – trostruka gornja normalna granica	Zadržati razinu doze; prekinuti moguću primjenu hepatotoksičnog lijeka
> trostruka gornja normalna granica	Prekinuti terapiju do $\leq$ trostruka gornja vrijednost, prekinuti moguću primjenu hepatotoksičnog lijeka, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Bubrežna toksičnost (kreatinin)</b>	
< 1,25 puta gornja normalna granica	Zadržati razinu doze
$\geq$ 1,25 puta gornja normalna granica	Prekinuti terapiju do < 1,25 puta gornja normalna granica, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Istovremena anaemija, azotemija, hypoalbuminemija i hiperfosfatemija</b>	
Prekinuti terapiju na 1 do 2 tjedna dok se vrijednosti ne poprave i albumin > 2,5 g/dl, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg.	

\*Smanjivanje doze od 0,5 mg/kg jest smanjivanje s 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg ili s 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Doza ne bi trebala biti < 2,2 mg/kg.