

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Palladia 10 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 15 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 50 mg compresse rivestite con film per cani

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

Ogni compressa rivestita con film contiene toceranib fosfato, equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg di toceranib.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Palladia 10 mg: compresse rotonde di colore azzurro
Palladia 15 mg: compresse rotonde di colore arancione
Palladia 50 mg: compresse rotonde di colore rosso

Ogni compressa riporta il dosaggio (10, 15 o 50) da un lato, mentre l'altro lato è senza indicazioni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Trattamento dei mastocitomi cutanei non resecabili di grado II (grado intermedio) o grado III (grado elevato) di Patnaik, recidivanti, nei cani.

4.3 Controindicazioni

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione.
Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.
Non usare nei cani di età inferiore ai 2 anni o di peso corporeo inferiore ai 3 kg.
Non usare nei cani con sanguinamento gastrointestinale.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Per tutti i mastocitomi trattabili chirurgicamente, l'approccio chirurgico è il trattamento di prima scelta.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

I cani vanno attentamente monitorati. Può essere necessaria la riduzione della dose e/o la sospensione del farmaco per gestire gli effetti avversi. Il trattamento deve essere valutato settimanalmente per le

prime sei settimane e poi ogni sei settimane o ad intervalli ritenuti appropriati dal medico veterinario. Le valutazioni devono includere un esame dei segni clinici riferiti dal proprietario dell'animale.

Per un uso corretto della tabella per l'adattamento della dose, si suggerisce di effettuare la conta completa delle cellule ematiche, un profilo biochimico sierologico e l'analisi delle urine prima di iniziare il trattamento e circa un mese dopo l'inizio del trattamento; in seguito gli esami vanno ripetuti ad intervalli di circa sei settimane o come stabilito dal medico veterinario. Il monitoraggio periodico delle variabili di laboratorio deve essere completato considerando i segni clinici, la condizione dell'animale e i risultati delle variabili di laboratorio alle visite precedenti.

La sicurezza di Palladia è stata valutata nei cani con mastocitoma con i seguenti valori:

- Conta neutrofila assoluta >1500/microlitro
- Ematocrito >25%
- Conta piastrinica >75.000/microlitro
- ALT o AST <3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Bilirubina <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Creatinina <2,5 mg/dl
- Azoto ureico del sangue <1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità

Palladia può provocare disfunzione vascolare, che può esitare in edema e tromboembolismo, incluso il tromboembolismo polmonare. Interrompere il trattamento fino alla normalizzazione dei segni clinici e degli esami di laboratorio. Prima della chirurgia, interrompere il trattamento per almeno 3 giorni al fine di garantire l'omeostasi vascolare.

In caso di mastocitosi sistemica, istituire una terapia preventiva standard (ad es., bloccanti H-1 e H-2) prima di iniziare la somministrazione di Palladia per evitare o ridurre una degranolazione clinicamente significativa dei mastociti ed i conseguenti effetti collaterali sistemici potenzialmente gravi.

La somministrazione di Palladia è stata associata a diarrea o sanguinamento gastrointestinale che possono essere gravi e richiedere un trattamento immediato. In base alla gravità dei segni clinici può rendersi necessaria la sospensione del farmaco o la riduzione della dose.

In rari casi, nei cani trattati con Palladia si sono verificate gravi e talvolta fatali complicazioni gastrointestinali, inclusa la perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.6). In caso di sospetta ulcera gastrointestinale, dovuta o no a Palladia o alla degranolazione del mastocitoma, interrompere la somministrazione di Palladia ed effettuare una terapia adeguata.

Il toceranib è metabolizzato a livello epatico e, in assenza di studi sugli effetti dell'insufficienza renale o epatica, deve essere impiegato con cautela nei cani affetti da malattie epatiche.

Il trattamento deve essere sospeso definitivamente se gravi eventi avversi ricorrono o persistono malgrado una appropriata terapia di sostegno e la riduzione della dose come indicato nella seguente tabella.

Adattamento della dose in base ai segni clinici / Patologia	
Segni clinici / patologia	Adattamento della dose*
Anoressia	
<50% consumo di alimento ≥ 2 giorni	Sospendere il trattamento e modificare la dieta \pm terapia di supporto fino ad un miglioramento del consumo di alimento, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Diarrea	
<4 scariche di feci acquose/giorno per <2 giorni o feci molli	Mantenere invariata la dose ed istituire una terapia di supporto
>4 scariche di feci acquose/giorno o ≥ 2 giorni	Sospendere il trattamento fino alla emissione di feci ben formate ed istituire una terapia di supporto, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Sanguinamento Gastrointestinale	
Sangue vivo nelle feci o melena per >2 giorni o emorragia conclamata o coaguli nelle feci	Sospendere il trattamento ed istituire una terapia di supporto fino alla risoluzione di tutti i segni clinici di sangue nelle feci, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Ipoalbuminemia (albumina)	
Albumina <1,5 g/dl	Sospendere il trattamento fino a valori >1,5 g/dl e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Neutropenia (conta neutrofila)	
>1000/ μ l	Mantenere invariata la dose
≤ 1000 / μ l o febbre neutropenica o infezione	Sospendere il trattamento fino a valori >1000/ μ l e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Anemia (ematocrito)	
>26%	Mantenere invariata la dose
$\leq 26\%$	Sospendere il trattamento fino a valori >26%, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Tossicità Epatica (ALT, AST)	
>1-3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose; interrompere eventuali medicinali epatotossici
>3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori ≤ 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, interrompere eventuali medicinali epatotossici, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Tossicità Renale (creatinina)	
<1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose
$\geq 1,25$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Concomitante anemia, azotemia, ipoalbuminemia e iperfosfatemia	
Sospendere il trattamento per 1-2 settimane fino al miglioramento dei valori e l'albumina >2,5 g/dl, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg.	

* Una riduzione della dose di 0,5 mg/kg equivale ad una riduzione da 3,25 mg/kg a 2,75 mg/kg o da 2,75 mg/kg a 2,25 mg/kg. La dose non deve essere <2,2 mg/kg.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Palladia può compromettere la fertilità maschile e femminile e lo sviluppo embrio/fetale. Evitare il contatto cutaneo con compresse, feci, urine e vomito dei cani trattati. Le compresse devono essere somministrate intere e non devono essere spezzate o sbriciolate. Eliminare la compressa se il cane, dopo averla masticata, dovesse rigurgitarla. Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone dopo aver maneggiato il prodotto, e aver smaltito vomito, urine o feci dei cani trattati.

Le donne in gravidanza non devono somministrare Palladia di routine, devono evitare il contatto con feci, urine e vomito dei cani trattati, e con le compresse di Palladia spezzate o inumidite.

L'ingestione di Palladia può essere pericolosa per i bambini. I bambini non devono venire a contatto con il prodotto. Tenere i bambini lontano da feci, urine o vomito dei cani trattati.

Se questo medicinale veterinario venisse accidentalmente ingerito potrebbero manifestarsi disturbi gastrointestinali quali vomito e diarrea. In caso di ingestione accidentale, consultare immediatamente un medico mostrando il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

I risultati di uno studio clinico sul campo con 151 cani, gruppo di trattamento e gruppo trattato con placebo, hanno evidenziato che i segni clinici della malattia (mastocitoma) e le reazioni avverse correlate al trattamento sono molto simili.

Molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)

Da lievi a moderate:

- Diarrea, neutropenia, perdita di peso, sangue nelle feci / diarrea emorragica / sanguinamento gastrointestinale, anoressia, letargia, vomito; zoppie / alterazioni muscolo-scheletriche, disidratazione, dermatite, prurito; aumento di alanina aminotransferasi, trombocitopenia, diminuzione di albumina, riduzione dell'ematocrito.

Comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)

Gravi:

- Vomito, diarrea, anoressia, letargia, disidratazione, piressia, sangue nelle feci / diarrea emorragica / sanguinamento gastrointestinale, ulcera duodenale, nausea, setticemia, necrosi cutanea, perdita di peso; aumento di alanina aminotransferasi, riduzione dell'ematocrito.

Da lievi a moderate:

- Dolore localizzato o generalizzato, nausea, tachipnea, polidipsia, flatulenza, piressia, depigmentazione nasale; modifiche nel colore del mantello, alopecia, infezioni dell'apparato urinario; aumento di bilirubina, aumento di creatinina.

Non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)

- Zoppie gravi / alterazioni muscolo-scheletriche.
- Grave shock circolatorio.
- Si sono verificati due decessi probabilmente correlati al farmaco. In un cane, i reperti patologici hanno evidenziato trombosi vascolare con coagulazione intravasale disseminata (CID) e pancreatite. L'altro cane è deceduto in seguito a perforazione gastrica.
- Si sono verificati altri due decessi; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.

- Due cani hanno mostrato epistassi che non era associata a trombocitopenia. Un altro cane ha mostrato epistassi con concomitante coagulazione intravasale disseminata.
- Tre cani hanno mostrato attività di tipo convulsivo; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione (vedere paragrafo 4.3). Altri principi attivi appartenenti alla classe degli antiangiogenici degli agenti antineoplastici sono noti per aumentare la mortalità embrionale e le anomalie fetali. Considerato che l'angiogenesi è una componente critica dello sviluppo embrionale e fetale, ci si deve aspettare che l'inibizione dell'angiogenesi, conseguente alla somministrazione di Palladia, comporti reazioni avverse sulla gravidanza nella cagna.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione con il toceranib. Non sono disponibili informazioni relative alla potenziale resistenza crociata con altri prodotti citostatici.

Poichè il toceranib è eliminato probabilmente in larga parte tramite il metabolismo epatico, l'associazione con altri farmaci in grado di stimolare o inibire gli enzimi epatici deve essere impiegata con cautela.

Non è noto in quale misura il toceranib possa influire sulla eliminazione di altri farmaci.

Utilizzare con cautela i farmaci antinfiammatori non steroidei in associazione con Palladia a causa dell'aumentato rischio di ulcera o perforazione gastrointestinale.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse possono essere somministrate con il cibo o a stomaco vuoto.

La dose iniziale consigliata è pari a 3,25 mg / kg di peso corporeo, somministrata a giorni alterni (vedere la tabella Dosaggio per ulteriori dettagli).

La dose somministrata deve essere calcolata in base alle valutazioni del medico veterinario, da effettuarsi una volta alla settimana per le prime sei settimane e, successivamente, ogni sei settimane. La durata del trattamento dipende dalla risposta al trattamento. Il trattamento deve proseguire in caso di malattia stabile, o di risposta parziale o completa, purché il prodotto sia sufficientemente ben tollerato. In caso di progressione del tumore, è improbabile che il trattamento abbia successo e deve essere rivalutato.

TABELLA DOSAGGIO: COMPRESSE DI PALLADIA A 3,25 mg/kg DI PESO CORPOREO

Peso corporeo del cane (kg)	Numero di compresse				
	10 mg (azzurro)		15 mg (arancione)		50 mg (rosso)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	Più	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	Più	1		
11,6 – 13,0	1	Più	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	Più	3		
17,7 – 19,2	1			più	1
19,3 – 20,7			1	più	1
20,8 – 23,0	2			più	1
23,1 – 26,9			2	più	1
27,0 – 29,9			3	più	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			più	2
34,7 – 36,1			1	più	2
36,2 – 38,4	2			più	2
38,5 – 43,0			2	più	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			più	3
50,0 – 51,5			1	più	3
51,6 – 53,8	2			più	3
53,9 – 58,4			2	più	3
58,5 – 63,0*					4

* calcolare il numero di compresse necessarie per cani di peso corporeo inferiore a 5,0 kg o superiore a 63 kg in base al dosaggio di 3,25 mg/kg.

Adattamento/riduzione della dose:

Per gestire le reazioni avverse, è possibile ridurre la dose a 2,75 mg/kg di peso corporeo o ulteriormente a 2,25 mg/kg di peso corporeo, da somministrare a giorni alterni, oppure è possibile sospendere il trattamento per un periodo fino a due settimane (vedere la tabella per l'Adattamento della dose nel paragrafo 4.5).

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Segni di sovradosaggio sono stati osservati in uno studio di tossicità condotto su cani adulti, sani, di razza Beagle trattati con singola somministrazione di 2 mg/kg, 4 mg/kg o 6 mg/kg di toceranib a giorni alterni per 13 settimane consecutive senza interruzione. Il toceranib è stato ben tollerato alla dose di 2

mg/kg, mentre si sono notate reazioni avverse in alcuni cani trattati con 4 mg/kg e pertanto una NOAEL non può essere stabilita.

I cani del gruppo 6 mg/kg a giorni alterni hanno manifestato i maggiori effetti avversi che includevano ridotta assunzione di alimento e perdita di peso. Sporadici episodi di zoppia, rigidità, debolezza e dolore agli arti correlati alla dose si sono risolti senza trattamento. Anemia, neutropenia ed eosinopenia erano dose-correlati. Due cani (6 mg/kg) sono stati sottoposti ad eutanasia dopo circa 3 settimane a causa di tossicità clinica correlata al trattamento, iniziata con una ridotta assunzione di alimento e melena e culminata in anoressia, perdita di peso ed ematochezia.

I principali organi bersaglio di tossicità sono stati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, le gonadi ed il sistema muscolo-scheletrico.

In caso di reazioni avverse successive ad un sovradosaggio, il trattamento deve essere sospeso fino alla loro risoluzione e quindi ripreso alla posologia terapeutica consigliata. Vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.9 per le Linee Guida per l'Adattamento della Dose.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Agenti Antineoplastici - altri inibitori delle protein chinasi.
Codice ATCvet: QL01EX90

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il toceranib è una molecola di ridotte dimensioni, un inibitore multichinasico che possiede sia attività antitumorale diretta sia attività anti-angiogenica. Il toceranib inibisce selettivamente l'attività tirosina chinasi di molteplici recettori tirosin-chinasici (RTK) appartenenti alla famiglia della split chinasi, alcuni dei quali sono implicati nella crescita tumorale, nell'angiogenesi patologica, e nella progressione metastatica del tumore. Il toceranib inibisce l'attività della Flk-1/KDR tirosina chinasi (recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare, VEGFR2), del recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR) e del recettore del fattore della cellula staminale (c-Kit) nel corso di indagini biochimiche e cellulari. Il toceranib esercita un effetto antiproliferativo sulle cellule endoteliali *in vitro*. Il toceranib induce arresto del ciclo cellulare e conseguente apoptosi nelle linee cellulari tumorali esprimenti mutazioni attivanti nel RTK split chinasi, c-Kit. La crescita del mastocitoma del cane è frequentemente indotta da una mutazione attivante del c-Kit.

L'efficacia e la sicurezza di Palladia compresse orali per il trattamento dei mastocitomi sono state valutate in uno studio clinico di campo multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con gruppo placebo di controllo, con 151 cani affetti da mastocitoma cutaneo recidivante di grado II o III di Patnaik con o senza coinvolgimento ai linfonodi regionali. Lo studio sul campo comprendeva una fase di 6 settimane in doppio cieco, con gruppo placebo di controllo, seguita da una fase in aperto dove tutti i cani venivano trattati con Palladia per un periodo medio di 144 giorni.

I cani trattati con Palladia avevano un tasso di risposta oggettiva significativamente più alto (37,2%) rispetto ai cani trattati con placebo (7,9%). Dopo 6 settimane di trattamento, è stata notata una risposta completa per l'8,1% dei cani ed una risposta parziale per il 29,1% dei cani trattati con Palladia. È stato osservato anche un significativo vantaggio di Palladia sul placebo nell'endpoint secondario di efficacia, il tempo alla progressione del tumore (TPP). Il TPP medio per i cani trattati con Palladia era di 9-10 settimane e di 3 settimane per i cani trattati con placebo.

I cani che esprimevano il recettore c-kit wild-type e quelli che esprimevano il recettore c-kit mutato rispondevano significativamente meglio al trattamento rispetto al placebo.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

In cani sani di razza Beagle, in seguito alla somministrazione in compresse per via orale a giorni alterni per due settimane (7 dosi) di 3,25 mg di toceranib/kg di peso corporeo, si sono riscontrati nel plasma i seguenti parametri farmacocinetici del toceranib: emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ ore, tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) circa $6,2 \pm 2,6$ ore, concentrazione plasmatica massima (C_{max}) circa 108 ± 41 ng/ml, concentrazione plasmatica minima (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml e area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Il toceranib si lega alle proteine in maniera elevata, tra il 91% e 93%. La biodisponibilità assoluta di toceranib quando somministrato per via orale a 3,25 mg/kg è del 86%.

Sono state osservate farmacocinetiche lineari indipendentemente dalla via di somministrazione a dosi fino a 5 mg/kg somministrate due volte al giorno. In uno studio *in-vitro*, il toceranib è metabolizzato primariamente nel derivato N-ossido nel cane e nel gatto. Non esistono dati *in vivo* sul metabolismo epatico nei cani. Non sono state osservate differenze di sesso nei parametri farmacocinetici *in-vivo*. Dopo somministrazione orale di toceranib fosfato, circa il 92% del farmaco somministrato è escreto nelle feci ed un altro 7% nelle urine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa, microcristallina
Magnesio stearato
Silice, colloidale anidra
Crospovidone

Rivestimento della compressa:

Palladia compresse da 10 mg:

Macrogol, Diossido di Titanio (E171), Lattosio monoidrato, Triacetina, Idrossipropilmetilcellulosa, Indigotina (E132)

Palladia compresse da 15 mg:

Macrogol, Diossido di Titanio (E171), Lattosio monoidrato, Triacetina, Idrossipropilmetilcellulosa, Giallo tramonto (E110), Ossido di ferro rosso (E172)

Palladia compresse da 50 mg:

Macrogol, Diossido di Titanio (E171), Lattosio monoidrato, Triacetina, Idrossipropilmetilcellulosa, Talco, Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità principali

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Scatola di cartone con quattro blister alluminio-PVC a prova di bambino, ogni blister contiene 5 compresse rivestite.

Le compresse rivestite di Palladia sono disponibili nei dosaggi da 10 mg, 15 mg e 50 mg.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/09/100/001 (compresse da 10 mg)

EU/2/09/100/002 (compresse da 15 mg)

EU/2/09/100/003 (compresse da 50 mg)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/09/2009

Data dell'ultimo rinnovo: 31/07/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO**
- C. INDICAZIONE DEI LMR**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEI LMR

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone / compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Palladia 10 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 15 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 50 mg compresse rivestite con film per cani
toceranib

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Ogni compressa contiene toceranib 10 mg (come toceranib fosfato)
Ogni compressa contiene toceranib 15 mg (come toceranib fosfato)
Ogni compressa contiene toceranib 50 mg (come toceranib fosfato)

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. CONFEZIONI

20 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani



6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

16. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lot

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

Alu-PVC/Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Palladia 10 mg compresse per cani
Palladia 15 mg compresse per cani
Palladia 50 mg compresse per cani
toceranib



2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:
Palladia 10 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 15 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 50 mg compresse rivestite con film per cani

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

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

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Palladia 10 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 15 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 50 mg compresse rivestite con film per cani
toceranib

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ogni compressa rivestita con film contiene toceranib fosfato, equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg di toceranib come principio attivo.

Ogni compressa contiene anche lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, silice colloidale anidra e crospovidone.

Palladia è disponibile in compresse rotonde rivestite con film colorato che riduce il rischio di contatto con il principio attivo ed aiuta a riconoscere la corretta concentrazione della compressa:

Palladia 10 mg: azzurro
Palladia 15 mg: arancione
Palladia 50 mg: rosso

4. INDICAZIONE(I)

Trattamento dei mastocitomi cutanei non resecabili di grado II (grado intermedio) o grado III (grado elevato) di Patnaik, recidivanti.

5. CONTROINDICAZIONI

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione.
Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare nei cani di età inferiore ai 2 anni o di peso corporeo inferiore ai 3 kg.

Non usare nei cani con sanguinamento gastrico. Il tuo medico veterinario ti informerà se ciò riguarda il tuo cane.

6. REAZIONI AVVERSE

I risultati di uno studio clinico sul campo con 151 cani, gruppo di trattamento e gruppo trattato con placebo, hanno evidenziato che i segni clinici della malattia (mastocitoma) e le reazioni avverse correlate al trattamento sono molto simili.

Alcune reazioni avverse molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse) associate al trattamento con Palladia compresse sono perdita di peso, diarrea, neutropenia (ridotto numero di globuli bianchi), sangue nelle feci / diarrea emorragica / sanguinamento gastrointestinale, anoressia, letargia, vomito; zoppie / alterazioni muscolo-scheletriche, disidratazione, dermatite, prurito (irritazione della pelle / grattamento); aumento di alanina aminotransferasi, trombocitopenia, diminuzione di albumina, riduzione dell'ematocrito.

Altre reazioni avverse che si notano comunemente (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati), possono avere gravi effetti come vomito, diarrea, anoressia, letargia, disidratazione, necrosi cutanea, febbre, sangue nelle feci / diarrea emorragica / sanguinamento gastrointestinale e ulcere, nausea, setticemia, perdita di peso, aumento di alanina aminotransferasi e riduzione dell'ematocrito.

Sono notati comunemente, ma con effetti meno gravi, anche dolore localizzato o generalizzato, nausea, flatulenza, tachipnea, polidipsia, febbre, infezioni dell'apparato urinario, aumento di bilirubina, aumento di creatinina. Alcuni cani possono mostrare anche una perdita di colore intorno al naso, un cambio nel colore del mantello che appare più chiaro e inoltre possono perdere il pelo.

Le seguenti reazioni avverse sono non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati):

- Zoppie/alterazioni muscolo-scheletriche gravi.
- Grave shock circolatorio.
- Si sono verificati due decessi probabilmente correlati al farmaco. In un cane, i reperti patologici hanno evidenziato trombosì vascolare con coagulazione intravasale disseminata (CID) e pancreatite. L'altro cane è deceduto in seguito a perforazione gastrica.
- Si sono verificati altri due decessi; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.
- Due cani hanno mostrato epistassi che non era associata a trombocitopenia. Un altro cane ha mostrato epistassi con concomitante coagulazione intravasale disseminata.
- Tre cani hanno mostrato attività di tipo convulsivo; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani



8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

La dose iniziale è pari a circa 3,25 mg / kg di peso corporeo, somministrata a giorni alterni (vedere la tabella Dosaggio per ulteriori dettagli).

Il numero di compresse da somministrare al cane può essere modificato dal medico veterinario per gestire eventuali effetti collaterali. Pertanto, rispettare la dose prescritta dal medico veterinario, anche se dovesse essere differente da quella indicata nella tabella dosaggio.

La dose somministrata deve essere calcolata in base alle valutazioni del medico veterinario, da effettuarsi una volta alla settimana per le prime sei settimane e, successivamente, ogni sei settimane.

La durata del trattamento dipende dalla risposta al trattamento. Il trattamento deve proseguire in caso di malattia stabile, o di risposta parziale o completa, purché il prodotto sia sufficientemente ben tollerato. In caso di progressione del tumore, è improbabile che il trattamento abbia successo e deve essere rivalutato.

TABELLA DOSAGGIO: COMPRESSE DI PALLADIA A 3,25 mg/kg DI PESO CORPOREO

Peso corporeo del cane (kg)	Numero di compresse				
	10 mg (azzurro)		15 mg (arancione)		50 mg (rosso)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	più	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	più	1		
11,6 – 13,0	1	più	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	più	3		
17,7 – 19,2	1			più	1
19,3 – 20,7			1	più	1
20,8 – 23,0	2			più	1
23,1 – 26,9			2	più	1
27,0 – 29,9			3	più	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			più	2
34,7 – 36,1			1	più	2
36,2 – 38,4	2			più	2
38,5 – 43,0			2	più	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			più	3
50,0 – 51,5			1	più	3
51,6 – 53,8	2			più	3
53,9 – 58,4			2	più	3
58,5 – 63,0*					4

* calcolare il numero di compresse necessarie per cani di peso corporeo inferiore a 5,0 kg o superiore a 63 kg in base al dosaggio di 3,25 mg/kg.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Le compresse possono essere somministrate con il cibo o a stomaco vuoto.

Le compresse devono essere somministrate intere e non devono essere divise, spezzate o sbriciolate. Eliminare la compressa se il cane, dopo averla masticata, dovesse rigurgitarla. Per ottenere la dose corretta, può essere necessario combinare compresse di differente dosaggio (“colore”) come indicato nella tabella.

Se si salta una dose, la successiva deve essere somministrata come prescritto. Non aumentare o raddoppiare la dose. Se è stato somministrato un quantitativo di compresse superiore a quanto prescritto, contattare il proprio medico veterinario.

Osservare attentamente il cane dopo la somministrazione per assicurarsi che ciascuna compressa venga inghiottita.

Esistono alcuni medicinali che non devono essere dati al cane durante il trattamento perché insieme possono causare gravi reazioni avverse. Informa il tuo medico veterinario di tutti i medicinali, inclusi quelli da banco senza obbligo di prescrizione, che intendi somministrare al tuo cane.

Non sono disponibili informazioni relative alla potenziale resistenza crociata con altri prodotti citostatici.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola dopo "SCAD".

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

Per tutti i mastocitomi trattabili chirurgicamente, l'approccio chirurgico è il trattamento di prima scelta.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

I cani vanno attentamente monitorati. Può essere necessaria la riduzione della dose e/o la sospensione del farmaco per gestire gli effetti avversi. Il trattamento deve essere valutato settimanalmente per le prime sei settimane e poi ogni sei settimane o ad intervalli ritenuti appropriati dal medico veterinario. Il tuo medico veterinario potrebbe avere la necessità di prelevare un campione di sangue e di urine del tuo cane per eseguire gli opportuni controlli.

- Interrompere immediatamente il trattamento con Palladia e contattare il tuo medico veterinario se dovesse manifestarsi una delle seguenti alterazioni nel tuo cane:
 - ✓ Rifiuto di mangiare
 - ✓ Vomito o feci acquose (diarrea), specialmente se più frequente di 2 volte nelle 24 ore
 - ✓ Feci nere catramose
 - ✓ Sangue rosso vivo nel vomito o nelle feci
 - ✓ Ecchimosi inspiegabili o sanguinamenti
 - ✓ O se il tuo cane mostra altre alterazioni che ti preoccupano

Il trattamento deve essere sospeso definitivamente se gravi eventi avversi ricorrono o persistono malgrado una appropriata terapia di supporto e la riduzione della dose.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

- I bambini non devono venire a contatto con Palladia. Tenere i bambini lontano da feci, urine o vomito dei cani trattati.
- Se sei una donna in gravidanza, non devi somministrare Palladia di routine; comunque, se decidi di dare queste compresse al tuo cane, devi prestare particolare attenzione e seguire le procedure di manipolazione del prodotto sotto descritte.

- In caso di ingestione accidentale di Palladia (deglutito o mangiato) da parte tua o di un membro della famiglia consultare immediatamente un medico. E' importante mostrare al medico una copia di questo foglietto illustrativo. In caso di ingestione accidentale di Palladia si possono manifestare disturbi gastrici, incluso vomito o diarrea.

Le seguenti procedure di manipolazione del prodotto aiutano a ridurre la tua esposizione e quella degli altri membri della tua famiglia al principio attivo contenuto in Palladia:

- Chiunque della famiglia somministri Palladia al cane deve sempre lavarsi le mani dopo avere manipolato le compresse.
- Durante la manipolazione delle compresse:
 - ✓ Non spezzare o sbriciolare le compresse.
 - ✓ Le compresse di Palladia devono essere somministrate al cane immediatamente dopo essere state tolte dal blister e non devono essere lasciate in giro dove possono essere prese o ingoiate dai bambini.
 - ✓ Il blister deve essere sempre riposto nella scatola di cartone dopo che una o più compresse sono state prelevate.
 - ✓ Se la compressa di Palladia è "nascosta" nel cibo, assicurarsi che il cane assuma la dose intera. Questo ridurrà il rischio di contatto accidentale con Palladia per bambini o altri membri della casa.

Gravidanza, allattamento e fertilità:

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione (vedere paragrafo 5). Altri principi attivi appartenenti alla classe degli antiangiogenici degli agenti antineoplastici sono noti per aumentare la mortalità embrionale e le anomalie fetali. Considerato che l'angiogenesi è una componente critica dello sviluppo embrionale e fetale, ci si deve aspettare che l'inibizione dell'angiogenesi, conseguente alla somministrazione di Palladia, comporti reazioni avverse sulla gravidanza nella cagna.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Non sono stati eseguiti studi di interazione con il toceranib. Non sono disponibili informazioni relative alla potenziale resistenza crociata con altri prodotti citostatici.

Poichè il toceranib è eliminato probabilmente in larga parte tramite il metabolismo epatico, l'associazione con altri farmaci in grado di stimolare o inibire gli enzimi epatici deve essere impiegata con cautela.

Non è noto in quale misura il toceranib possa influire sulla eliminazione di altri farmaci.

Utilizzare con cautela i farmaci antinfiammatori non steroidei in associazione con Palladia a causa dell'aumentato rischio di ulcera o perforazione gastrointestinale.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

Segni di sovradosaggio sono stati osservati in uno studio di tossicità condotto su cani adulti, sani, di razza Beagle trattati con singola somministrazione di 2 mg/kg, 4 mg/kg o 6 mg/kg di toceranib a giorni alterni per 13 settimane consecutive senza interruzione. Il toceranib è stato ben tollerato alla dose di 2 mg/kg, mentre si sono notate reazioni avverse in alcuni cani trattati con 4 mg/kg.

I cani del gruppo 6 mg/kg a giorni alterni hanno manifestato i maggiori effetti avversi che includevano ridotta assunzione di alimento e perdita di peso. Sporadici episodi di zoppia, rigidità, debolezza e dolore agli arti correlati alla dose si sono risolti senza trattamento. Anemia, neutropenia ed eosinopenia erano dose-correlati. Due cani (6 mg/kg) sono stati sottoposti ad eutanasia dopo circa 3 settimane a causa di tossicità clinica correlata al trattamento, iniziata con una ridotta assunzione di alimento e melena e culminata in anoressia, perdita di peso ed ematochezia.

I principali organi bersaglio di tossicità sono stati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, le gonadi ed il sistema muscolo-scheletrico.

In caso di reazioni avverse successive ad un sovradosaggio, il trattamento deve essere sospeso fino alla loro risoluzione e quindi ripreso alla posologia terapeutica consigliata.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTRE INFORMAZIONI

Scatola di cartone con quattro blister alluminio-PVC a prova di bambino.
Ogni blister contiene 5 compresse.

Queste compresse sono disponibili in tre differenti dosaggi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Informazioni speciali per il medico veterinario

I cani vanno attentamente monitorati. Può essere necessaria la riduzione della dose e/o la sospensione del farmaco per gestire gli effetti avversi. Il trattamento deve essere valutato settimanalmente per le prime sei settimane e poi ogni sei settimane o ad intervalli ritenuti appropriati dal medico veterinario. Le valutazioni devono includere un esame dei segni clinici riferiti dal proprietario dell'animale.

Per un uso corretto della tabella per l'adattamento della dose, si suggerisce di effettuare la conta completa delle cellule ematiche, un profilo biochimico sierologico e l'analisi delle urine prima di iniziare il trattamento e circa un mese dopo l'inizio del trattamento; in seguito gli esami vanno ripetuti ad intervalli di circa sei settimane o come stabilito dal medico veterinario. Il monitoraggio periodico delle variabili di laboratorio deve essere completato considerando i segni clinici, la condizione dell'animale e i risultati delle variabili di laboratorio alle visite precedenti.

La sicurezza di Palladia è stata valutata nei cani con mastocitoma con i seguenti valori:

- Conta neutrofila assoluta >1500/microlitro
- Ematocrito >25%
- Conta piastrinica >75.000/microlitro
- ALT o AST <3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Bilirubina <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Creatinina <2,5 mg/dl
- Azoto ureico del sangue <1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità

Palladia può provocare disfunzione vascolare, che può esitare in edema e tromboembolismo, incluso il tromboembolismo polmonare. Interrompere il trattamento fino alla normalizzazione dei segni clinici e degli esami di laboratorio. Prima della chirurgia, interrompere il trattamento per almeno 3 giorni al fine di garantire l'omeostasi vascolare.

In caso di mastocitosi sistemica, istituire una terapia preventiva standard (ad es., bloccanti H-1 e H-2) prima di iniziare la somministrazione di Palladia per evitare o ridurre una degranulazione clinicamente significativa dei mastociti ed i conseguenti effetti collaterali sistemici potenzialmente gravi.

La somministrazione di Palladia è stata associata a diarrea o sanguinamento gastrointestinale che possono essere gravi e richiedere un trattamento immediato. In base alla gravità dei segni clinici può rendersi necessaria la sospensione del farmaco o la riduzione della dose.

In rari casi, nei cani trattati con Palladia si sono verificate gravi e talvolta fatali complicazioni gastrointestinali, inclusa la perforazione gastrointestinale. In caso di sospetta ulcera gastrointestinale, dovuta o no a Palladia o alla degranulazione del mastocitoma, interrompere la somministrazione di Palladia ed effettuare una terapia adeguata.

Il toceranib è metabolizzato a livello epatico e, in assenza di studi sugli effetti dell'insufficienza renale o epatica, deve essere impiegato con cautela nei cani affetti da malattie epatiche.

Il trattamento deve essere sospeso definitivamente se gravi eventi avversi ricorrono o persistono malgrado una appropriata terapia di sostegno e la riduzione della dose come indicato nella seguente tabella.

Adattamento della dose in base ai segni clinici / Patologia	
Segni clinici / patologia	Adattamento della dose*
Anoressia	
<50% consumo di alimento ≥ 2 giorni	Sospendere il trattamento e modificare la dieta \pm terapia di supporto fino ad un miglioramento del consumo di alimento, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Diarrea	
<4 scariche di feci acquose/giorno per <2 giorni o feci molli	Mantenere invariata la dose ed istituire una terapia di supporto
>4 scariche di feci acquose/giorno o ≥ 2 giorni	Sospendere il trattamento fino alla emissione di feci ben formate ed istituire una terapia di supporto, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Sanguinamento Gastrointestinale	
Sangue vivo nelle feci o melena per >2 giorni o emorragia conclamata o coaguli nelle feci	Sospendere il trattamento ed istituire una terapia di supporto fino alla risoluzione di tutti i segni clinici di sangue nelle feci, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Ipoalbuminemia (albumina)	
Albumina <1,5 g/dl	Sospendere il trattamento fino a valori >1,5 g/dl e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Neutropenia (conta neutrofila)	
>1000/ μ l	Mantenere invariata la dose
≤ 1000 / μ l o febbre neutropenica o infezione	Sospendere il trattamento fino a valori >1000/ μ l e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Anemia (ematocrito)	
>26%	Mantenere invariata la dose
$\leq 26\%$	Sospendere il trattamento fino a valori >26%, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Tossicità Epatica (ALT, AST)	
>1-3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose; interrompere eventuali medicinali epatotossici
>3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori ≤ 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, interrompere eventuali medicinali epatotossici, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Tossicità Renale (creatinina)	
<1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose
$\geq 1,25$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Concomitante anemia, azotemia, ipoalbuminemia e iperfosfatemia	
Sospendere il trattamento per 1-2 settimane fino al miglioramento dei valori e l'albumina >2,5 g/dl, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg.	

* Una riduzione della dose di 0,5 mg/kg equivale ad una riduzione da 3,25 mg/kg a 2,75 mg/kg o da 2,75 mg/kg a 2,25 mg/kg. La dose non deve essere <2,2 mg/kg.