

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Palladia 10 mg comprimate filmate pentru câini
Palladia 15 mg comprimate filmate pentru câini
Palladia 50 mg comprimate filmate pentru câini

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă:

Fiecare comprimat filmat conține fosfat de toceranib echivalent cu 10 mg, 15 mg sau 50 mg de toceranib.

Excipienți:

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate:

Palladia 10 mg: comprimate de culoare albastră de formă rotundă
Palladia 15 mg: comprimate de culoare portocalie de formă rotundă
Palladia 50 mg: comprimate de culoare roșie de formă rotundă

Fiecare comprimat este imprimat pe o față cu concentrația (10, 15 sau 50) și neted pe cealaltă față.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Tratamentul tumorilor cu celule mastocitare cutanate neoperabile, Patnaik grad II (grad intermediar) sau III (grad înalt), recurente, la câini.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează la cățele gestante sau în lactație sau la câini destinați reproducției.
Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
Nu se utilizează la câini cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 3 kg.
Nu se utilizează la câini cu sângerări gastrointestinale.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Pentru orice tumori ale celulelor mastocitare care se pot trata chirurgical, intervenția chirurgicală ar trebui să fie prima opțiune de tratament.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Câinii trebuie să fie monitorizați cu atenție. Reducerea dozei și/sau întreruperi ale dozei pot fi necesare în cazul apariției reacțiilor adverse. Tratamentul trebuie re-evaluat săptămânal în primele

șase săptămâni și la fiecare șase săptămâni după aceea sau la intervale considerate adecvate de către medicul veterinar. Evaluările trebuie să includă și semnele clinice raportate de proprietarul animalului de companie.

Pentru a se utiliza în mod corespunzător tabelul de administrare a dozelor, se recomandă efectuarea unei numărători complete a celulelor sangvine, analiza tabloului chimic al serului și urinei, înainte de inițierea tratamentului și la aproximativ o lună de la începutul tratamentului; după aceea la interval de circa șase săptămâni sau după cum se stabilește de către medicul veterinar. Monitorizarea periodică a analizelor de laborator trebuie efectuată în contextul semnelor clinice, a stării animalului și al rezultatelor variabilelor de laborator la vizitele anterioare.

Siguranța produsului Palladia a fost evaluată în cazul câinilor cu tumori ale celulelor mastocitare cu următoarele:

- Număr total de neutrofile > 1500/microlitru
- Hematocrit > 25%
- Număr total de trombocite > 75000/microlitru
- ALT sau AST < 3 X peste limita normală
- Bilirubina < 1,25 X peste limita normală
- Creatinina < 2,5 mg/dl
- Azot uric în sânge < 1,5 X peste limita normală

Palladia poate cauza disfuncții vasculare care pot conduce la edem și tromboembolism, incluzând și tromboembolism pulmonar. Întrerupeți tratamentul până când semnele clinice și patologia clinică revin la normal. Înainte de efectuarea intervenției chirurgicale întrerupeți tratamentul pentru cel puțin 3 zile pentru a asigura homeostazia vasculară.

Dacă mastocitoza sistemică este prezentă, se va institui prevenția (blocați H - 1 și H - 2) înainte de inițierea tratamentului cu Palladia pentru a evita sau reduce degranularea celulelor mastocitare semnificativă din punct de vedere clinic și ulterior efectele secundare sistemice potențial severe.

Palladia a fost asociată cu diaree sau sângerări gastrointestinale care pot fi grave și necesită un tratament imediat. Întreruperea și reducerea dozei poate depinde de severitatea semnelor clinice.

În cazuri rare, la câinii tratați cu Palladia, au apărut complicații gastrointestinale grave și uneori letale inclusiv perforații gastrointestinale (vezi secțiunea 4.6). Dacă se suspectează ulcerații gastrointestinale indiferent că sunt sau nu datorate Palladia, sau degranularea celulelor tumorale mastocitare, opriți administrarea de Palladia și se va trata în mod corespunzător.

Toceranib este metabolizat în ficat și în absența oricăror studii privind efectele insuficienței renale sau hepatice va fi utilizat cu precauție la câinii care suferă de boli hepatice.

Tratamentul trebuie întrerupt în permanență dacă reacțiile adverse grave apar sau persistă în ciuda tratamentului de susținere și reducerii dozei așa după cum este descrisă în tabelul următor.

Ajustarea dozei bazate pe Semnele Clinice / Patologie	
Semne Clinice / Patologie	Ajustarea Dozei*
Anorexie	
< 50% ingestie alimentară ≥ 2 zile	Înterupeți tratamentul și instituiți modificări ale dietei ± tratament de suport până ingestia se îmbunătățește, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Diaree	
< 4 scaune apoase/zi pentru < 2 zile sau scaune moi	Mențineți doza și instituiți tratament de suport.
< 4 scaune apoase/zi pentru ≥ 2 zile	Înterupeți tratamentul până scaunul se întărește și instituiți tratament de susținere, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Sângerări gastrointestinale	
Sânge proaspăt în scaun sau scaun negru pentru >2 zile sau scaun gleros, cheaguri de sânge în scaun.	Înterupeți tratamentul și instituiți tratament de susținere până la ameliorarea semnelor clinice de sânge în scaun, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg.
Hipoalbuminemie (albumina)	
Albumina < 1,5 mg/dl	Înterupeți tratamentul până la >1,5 mg/dl și semne clinice normale, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Neutropenie (număr total de neutrofile)	
> 1000 / μl	Mențineți nivelul dozei.
≤ 1000 / μl sau febra neutropenică sau infecție	Înterupeți tratamentul până la > 1000 / μl și semne clinice normale, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Anemie (hematocrit)	
> 26%	Mențineți nivelul dozei.
≤ 26%	Înterupeți tratamentul până la > 26% și semne clinice normale, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Toxicitate Hepatică (ALT, AST)	
> 1 X – 3 X peste limita normală	Mențineți nivelul dozei; întrerupeți administrarea medicamentelor hepatotoxice, dacă sunt utilizate.
> 3 X peste limita normală	Înterupeți tratamentul până la ≤ 3 X peste limita normală, întrerupeți administrarea medicamentelor hepatotoxice, dacă sunt utilizate, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Toxicitate Renală (creatinină)	
> 1,25 X peste limita normală	Mențineți nivelul dozei.
≥ 1,25 X peste limita normală	Înterupeți tratamentul până la < 1,25 X peste limita normală, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Anemie concurentă, azotemie, hipoalbuminemie și hiperfosfatemie	
Înterupeți tratamentul pentru 1 până la 2 săptămâni, până ce valorile se îmbunătățesc și albumina este > 2,5 mg/dl, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg.	

*O reducere a dozei cu 0,5 mg/kg este o reducere de la 3,25 mg/kg la 2,75 mg/kg sau de la 2,75 mg/kg la 2,25 mg/kg. Doza nu trebuie să fie <2,2 mg/kg.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Palladia poate afecta fertilitatea masculilor și femelelor și dezvoltarea embrionară/fetală. Evitați contactul cutanat cu comprimatele, fecalele, urina și voma câinilor tratați. Comprimatele trebuie administrate întregi și nu trebuie sparte sau mărunțite. Dacă un comprimat rupt este respins de câine după mestecare, aceasta trebuie eliminat. Spălați bine mâinile cu apă și săpun după manipularea produsului și eliminați voma, urina sau fecalele câinilor tratați.

Femeile gravide nu trebuie să administreze în mod obișnuit Palladia, să evite contactul cu fecalele, urina și voma câinilor tratați și comprimatele Palladia sparte sau umezate.

Ingerarea Palladia poate fi dăunătoare pentru copii. Copii nu trebuie să intre în contact cu produsul. Țineți copiii departe de fecalele, urină sau voma câinilor tratați. Disconfort gastrointestinal ca voma, diaree poate apare dacă acest medicament este ingerat accidental. În cazul ingerării accidentale, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Rezultatele studiului clinic de teren efectuat pe 151 câini tratați și tratați-placebo au arătat că semnele clinice ale bolii (tumori ale celulelor mastocitare cutanate) și reacțiile adverse ale tratamentului sunt similare în natură.

Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)

Ușoare până la moderat:

- Diaree, neutropenie, scăderea în greutate, melenă/ diaree hemoragică/, sângerare gastrointestinală, anorexie, letargie, vomă; șchiopătat/ tulburări musculoscheletice, deshidratare, dermatită, prurit; alanin aminotransferază crescută, trombocitopenie, scăderea albuminiei, scăderea hematocritului.

Frecvente (mai mult de 1, dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)

Grave:

- Vomă, diaree, anorexie, letargie, deshidratare, pirexie, melenă/ diaree hemoragică/ hemoragie gastrointestinală, ulcerații duodenale, greață, septicemie, necroză cutanată, scădere în greutate; alanin aminotransferază crescută, scăderea hematocritului.

Ușoare până la moderat:

- Durere localizată sau generalizată, greață, tahipnee, polidipsie, flatulență, pirexie, depigmentare nazală; schimbări ale culorii blănii, alopecie, infecții ale tractului urinar, creșterea bilirubinei, creșterea creatininei.

Mai puțin frecvente (mai mult de 1, dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)

- Șchiopături grave/ tulburări musculo-scheletice.
- Șoc circulator grav.
- Au existat două decese posibile datorită tratamentului. La un câine, constatările patologice au evidențiat tromboză vasculară cu coagulopatie intravasculară diseminată (DIC) și pancreatită. Celălalt câine a murit datorită perforației gastrice.
- Au existat alte două decese; cu toate acestea, nu a fost stabilită o legătură cu tratamentul.
- Doi câini au prezentat epistaxis care nu a fost asociat cu trombocitopenie. Alt câine a prezentat epistaxis cu coagulopatie intravasculară diseminată concurrentă.
- Trei câini au prezentat simptome asemănătoare atacului de apoplexie; cu toate acestea, nu a fost stabilită o legătură cu tratamentul.

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Nu se utilizează la cățelele gestante sau în lactație sau la câinii destinați reproducției (vezi secțiunea 4.3). Alți componenți din clasa anti-angiogenică a agenților antineoplazici sunt cunoscuți că produc o creștere a embrioletalității și anomaliilor fetale. Angiogeneza este o componentă critică a dezvoltării embrionare și fetale, este de așteptat ca inhibarea angiogenezei după administrarea de Palladia să aibă reacții adverse asupra gestației la cățelele.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu toceranib. Nu sunt disponibile informații cu privire la posibila rezistență încrucișată cu alte medicamente citostatice.

Deoarece toceranibul este probabil eliminat într-o mare parte prin metabolizarea în ficat, combinația cu alte medicamente capabile să inducă sau să inhibe enzimele hepatice trebuie utilizată cu precauție.

Nu se știe în ce măsură toceranibul poate afecta eliminarea altor medicamente.

Utilizați medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu precauție în combinație cu Palladia datorită creșterii riscului de ulcerăție sau perforare gastrointestinală.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Administrare orală.

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

Doza inițială recomandată este 3,25 mg/kg greutate corporală, administrat o dată la două zile (pentru detalii, vezi tabelul de dozare).

Doza administrată va fi bazată pe evaluările veterinare efectuate săptămânal pentru primele șase săptămâni și ulterior la fiecare șase săptămâni. Durata tratamentului depinde de răspunsul la tratament.

Tratamentul trebuie continuat în cazul unui răspuns stabil la boală, parțial sau complet, cu condiția ca produsul să fie suficient de bine tolerat. În cazul progresiei tumorale, tratamentul este puțin probabil să aibă succes și trebuie revizuit.

TABEL DE DOZARE: COMPRIMATE PALLADIA 3,25 mg / kg, GREUTATE CORPORALĂ:

Greutate corporală câini (kg)	Număr de comprimate				
	10 mg (albastru)		15 mg (portocaliu)		50 mg (roșu)
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				plus	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

*numărul comprimatelor necesare pentru câini sub 5,0 kg sau peste 63 kg greutate corporală, se va calcula pe baza regimului de dozare de 3.25 mg/kg.

Ajustarea / reducere dozei:

Pentru a contracara reacțiile adverse, doza poate fi redusă la 2,75 mg/kg greutate corporală sau până la 2,25 mg/kg greutate corporală, administrată la fiecare două zile sau tratamentul poate fi întrerupt până la două săptămâni (vezi secțiunea 4.5, tabel ajustare doză).

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Semne de supradozare au fost observate într-un studiu de toxicitate realizat pe câini din rasa Beagle, adulți sănătoși, tratați cu 2 mg/kg, 4 mg/kg sau 6 mg/kg la fiecare două zile timp de 13 săptămâni consecutive fără întrerupere a dozei. Toceranibul a fost bine tolerat la doza de 2 mg/kg, în timp ce reacții adverse s-au semnalat la câțiva câini tratați cu 4 mg/kg și astfel limita NOAEL (valoarea la care nu se observă reacții adverse) nu a putut fi stabilită.

Câinii din grupul tratat cu doza de 6 mg/kg la fiecare două zile prezintă cele mai multe reacții adverse care includ scăderea consumului alimentar și scăderea în greutate. Legate de doză, sporadic, șchiopătat, rigiditate, slăbiciune și durere în zona membrilor, s-au rezolvat fără tratament. Legate de doză au fost anemie, neutropenie și eozinopenie. Doi câini (6 mg/kg) au fost eutanasiați la aproximativ 3 săptămâni pentru toxicitate clinică datorată tratamentului, manifestată prin scăderea aportului de alimente, melenă culminând cu anorexie, pierderea în greutate și hematochezie.

Principalele organe țintă ale toxicității includ tractul gastrointestinal, măduva osoasă, gonadele și sistemul musculoscheletic.

În cazul reacțiilor adverse ca urmare a supradozării, tratamentul va fi întrerupt până la soluționarea acestora și apoi se va relua la nivelul dozei terapeutice recomandate. Vezi secțiunile 4.4, 4.5 și 4.9 pentru Tabel de dozare.

4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Substanțe antineoplazice – inhibitori de protein-kinază
Codul veterinar ATC: QL01XE91

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Toceranibul este o moleculă mică, inhibitor de multi-kinază, cu acțiune antitumorală directă și anti-angiogenică. Toceranibul inhibă în mod selectiv, activitatea tirozin kinazei, a unor receptori divizați din familia tirozin kinaza (RTK) unii dintre ei fiind implicați în creșterea tumorală, angiogeneza patologică și progresia metastatică a cancerului.

Toceranib a inhibat activitatea tirozin kinazei Flk – 1 / KDR (receptorul factorului de creștere al endoteliului vascular, VEGFR2), receptorului factorului de creștere derivat din plachete (PDGFR) și receptorului pentru factorii celulelor stem (c-Kit) atât în testele biochimice cât și celulare.

Toceranibul exercită un efect antiproliferativ asupra celulelor endoteliale *in vitro*. Toceranibul induce oprirea ciclului celular și ulterior apoptoza în liniile de celule tumorale care exprimă mutații de activare la nivelul kinazei divizată (RTK, c-Kit). Creșterea celulelor tumorale mastocitare de la câine este frecvent condusă de o mutație activă în c-Kit.

Eficacitatea și siguranța comprimatelor orale Palladia pentru tratarea tumorilor cutanate cu celule mastocitare a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, dublu mascat, multicentric care a implicat 151 câini cu tumori cutanate cu celule mastocitare, Patnaik grad II sau III, recurente, cu / fără implicarea ganglionului limfoid local. Studiile clinice din teren efectuate la toți câinii care au primit Palladia, s-au desfășurat pe parcursul a 6 săptămâni, cu o fază controlată placebo dublu-orb, urmată de o fază vizibilă, pentru o durată medie de 144 zile.

Câinii tratați cu Palladia au avut o creștere semnificativ mai mare a ratei de răspuns (37,2 %) comparativ cu câinii tratați cu placebo (7,9 %). La câinii tratați cu Palladia, după 6 săptămâni de tratament, s-a observat un răspuns complet pentru 8,1 % și un răspuns parțial la 29,1 %. A existat, de asemenea, un avantaj semnificativ al tratamentului cu Palladia față de placebo în obiectivul secundar de eficacitate, timpul până la progresia tumorilor. Media TTP a câinilor tratați cu Palladia a fost de 9 până la 10 săptămâni iar pentru câinii tratați cu placebo a fost de 3 săptămâni.

Câinii la care există c-kit de tip sălbatic și câinii la care există c-kit mutant au răspuns mai bine la tratament decât lotul placebo.

5.2 Particularități farmacocinetice

La un regim de 3,25 mg toceranib/kg greutate corporală, administrat pe cale orală sub formă de comprimate la fiecare două zile timp de 2 săptămâni (7 doze) s-au raportat următorii parametri farmacocinetici ai toceranibului în plasma câinilor Beagle sănătoși: timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ ore, timp până la concentrația maximă în plasmă (T_{max}) de aproximativ $6,2 \pm 2,6$ ore, concentrație maximă în plasmă (C_{max}) de aproximativ 108 ± 41 ng/ml, concentrație minimă în plasmă (C_{min}) de aproximativ $18,7 \pm 8,3$ ng/ml și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng oră/ml.

Toceranib este puternic legat de proteine între 91% și 93%. Biodisponibilitatea absolută a toceranibului a fost determinată a fi 86% când doza administrată oral a fost de 3,25 mg/kg.

Farmacocinetica lineară a fost observată indiferent de calea de administrare la doze de până la 5 mg/kg administrate de două ori pe zi, în fiecare zi. Într-un studiu *in vitro*, metabolismul toceranibului a fost determinat, la câini și pisici, în principal pentru derivații N-oxid. Nu există studii *in vivo* cu referire la metabolismul hepatic la câini. La studiile *in vivo* nu s-au observat diferențe de farmacocinetică în funcție de sex. În urma administrării orale de fosfat de toceranib, aproximativ 92% din medicamentul administrat este excretat prin fecale și o altă parte de 7% este excretat în urină.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Miezul comprimatului

Monohidrat de lactoză
Celuloză, microcristalină
Stearat de magneziu
Dioxid coloidal de siliciu
Crospovidonă

Învelișul comprimatului

Comprimatele Palladia de 10 mg:

Macrogol, Dioxid de titan (E 171), Lactoză monohidrat, Triacetină, Hipromeloză, Indigo Carmin Lake (E 132)

Comprimatele Palladia de 15 mg:

Macrogol, Dioxid de titan (E 171), Lactoză monohidrat, Triacetină, Hipromeloză, Sunset Yellow Lake (E 110), Oxid roșu de fier (E 172)

Comprimatele Palladia de 50 mg:

Macrogol, Dioxid de titan (E 171), Lactoză monohidrat, Triacetină, Hipromeloză, Talc, Oxid roșu de fier (E 172)

6.2 Incompatibilități majore

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Cutie de carton care conține patru blistere de aluminiu-PVC cu sistem de închidere securizat pentru copii, fiecare blister conține 5 comprimate filmate.

Comprimatele filmate Palladia sunt disponibile în concentrații de 10 mg, 15 mg și 50 mg.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/09/100/001 (comprimate de 10 mg)
EU/2/09/100/002 (comprimate de 15 mg)
EU/2/09/100//003 (comprimate de 50 mg)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23/09/2009
Data ultimei reînnoiri: 31/07/2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor (<http://www.ema.europa.eu/>).

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA**
- C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI**

A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriilor de produs

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA

Produs medicinal veterinar supus eliberării cu rețetă veterinară.

C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton / comprimate

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Palladia 10 mg –comprimate filmate pentru câini
Palladia 15 mg –comprimate filmate pentru câini
Palladia 50 mg –comprimate filmate pentru câini
toceranib

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține 10 mg toceranib (ca toceranib fosfat)
Fiecare comprimat conține 15 mg toceranib (ca toceranib fosfat)
Fiecare comprimat conține 50 mg toceranib (ca toceranib fosfat)

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

20 comprimate

5. SPECII ȚINTĂ

Câini

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare orală
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE**9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DESEURILOR, DUPĂ CAZ**

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA "A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR"

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE BLISTERE SAU FOLII

(Blistere / Alu – PVC)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Palladia 10 mg –comprimate pentru câini
Palladia 15 mg –comprimate pentru câini
Palladia 50 mg –comprimate pentru câini
toceranib



2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. NUMĂRUL SERIEI

Lot

5. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B. PROSPECT

PROSPECT

Palladia 10 mg comprimate filmate pentru câini

Palladia 15 mg comprimate filmate pentru câini

Palladia 50 mg comprimate filmate pentru câini

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

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

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

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

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Palladia 10 mg comprimate filmate pentru câini
Palladia 15 mg comprimate filmate pentru câini
Palladia 50 mg comprimate filmate pentru câini
toceranib

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Fiecare comprimat filmat conține toceranib fosfat echivalent cu 10 mg, 15 mg sau 50 mg de toceranib ca substanță activă.

De asemenea fiecare comprimat conține monohidrat de lactoză, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, siliciu coloidal și crospovidonă.

Palladia sunt comprimate rotunde și au un înveliș (film) colorat pentru a reduce riscul expunerii și pentru a ajuta la identificarea corectă a concentrației fiecărui comprimat:

Palladia 10 mg – albastru
Palladia 15 mg – portocaliu
Palladia 50 mg – roșu

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Tratamentul tumorilor cu celule mastocitare cutanate neoperabile, Patnaik grad II (grad intermediar) sau III (grad înalt), recurente, la câini.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează la cățele gestante sau în lactație sau la câini destinați reproducției.

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții din Palladia.

Nu se utilizează la câini cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 3 kg.

Nu se utilizează la câini cu sângerări gastrointestinale. Medicul veterinar vă va sfătui dacă este cazul pentru câinele dumneavoastră.

6. REACȚII ADVERSE

Rezultatele studiului clinic de teren efectuat pe 151 câini tratați și tratați placebo au arătat că semnele clinice ale bolii (tumori ale celulelor mastocitare cutanate) și reacțiile adverse ale tratamentului sunt similare în natură.

Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse) asociate cu comprimatele Palladia sunt scăderea în greutate, diareea, neutropenie (scăderea numărului de neutrofile din sânge), melenă/ diaree hemoragică/ sângerare gastrointestinală, anorexie, letargie, vomă, șchiopătat/ tulburări musculoscheletice, deshidratare, dermatită, prurit; alanin aminotransferază crescută, trombocitopenie, scăderea albuminiei, scăderea hematocritului.

Au existat și alte reacții adverse care au fost observate în mod frecvent (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate) care au avut efecte grave, acestea sunt vomă, diareea, anorexie, letargia, deshidratare, necroză cutanată, febră, melenă/ diaree hemoragică/ sângerări și ulcere gastrointestinale, greață, septicemie, scăderea în greutate, alanin aminotransferază crescută și scăderea hematocritului.

De asemenea au fost observate frecvent, dar cu efecte mai puțin severe, durere localizată, greață, flatulență, tahipnee, polidipsie, febră, infecții ale tractului urinar, creșterea bilirubinei, creșterea creatininei. Unii câini au prezentat o decolorare în jurul nasului, la alți câini s-a decolorat blana, iar alți câini își pot pierde părul.

Următoarele reacții adverse au fost mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)

- Șchiopături grave/ tulburări musculo-scheletice.
- Șoc circulator grav.
- Au existat două decese posibile datorită tratamentului. La un câine, constatările patologice au evidențiat tromboză vasculară cu coagulopatie intravasculară diseminată (DIC) și pancreatită. Celălalt câine a murit datorită perforației gastrice.
- Au existat alte două decese; cu toate acestea, nu a fost stabilită o legătură cu tratamentul.
- Doi câini au prezentat epistaxis care nu a fost asociat cu trombocitopenie. Alt câine a prezentat epistaxis cu coagulopatie intravasculară diseminată concurrentă.
- Trei câini au prezentat simptome asemănătoare atacului de apoplexie; cu toate acestea, nu a fost stabilită o legătură cu tratamentul.

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Câini.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.

Doza inițială este de aproximativ 3,25 mg/kg greutate corporală, administrat o dată la două zile (vezi tabelul de dozare).

Numărul comprimatelor administrate câinelui dumneavoastră, poate fi ajustat de către medicul dumneavoastră veterinar pentru a contracara reacțiile adverse. De aceea doza indicată va fi prescrisă de medicul dumneavoastră veterinar chiar dacă aceasta este diferită de cea din tabelul de dozare.

Doza administrată va fi bazată pe evaluările veterinare efectuate săptămânal pentru primele șase săptămâni și ulterior la fiecare șase săptămâni.

Durata tratamentului depinde de răspunsul la tratament. Tratamentul trebuie continuat în cazul unui răspuns stabil la boală, parțial sau complet, cu condiția ca produsul să fie suficient de bine tolerat. În cazul progresiei tumorale, tratamentul este puțin probabil să aibă succes și trebuie revizuit.

TABEL DE DOZARE: COMPRIMATE PALLADIA 3,25 mg / kg, GREUTATE CORPORALĂ:

Greutate corporală câini (kg)	Număr de comprimate				
	10 mg (albastru)		15 mg (portocaliu)		50 mg (roșu)
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

*numărul comprimatelor necesare pentru câini sub 5,0 kg sau peste 63 kg greutate corporală, se va calcula pe baza regimului de dozare de 3,25 mg/kg.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie administrate întregi și nu trebuie împărțite, rupte sau mărunțite. Dacă un comprimat rupt este respins de câine după mestecare, aceasta trebuie eliminat. Pentru a obține doza corectă comprimatele de concentrații (culori) diferite pot fi combinate așa cum este descris în tabel.

Dacă se ratează administrarea unei doze, următoarea doză va fi administrată așa cum este prescris. Nu creșteți sau dublați doza. Dacă s-a administrat mai mult decât doza recomandată, contactați medicul veterinar.

Câinii trebuie monitorizați cu atenție după administrare pentru a ne asigura că fiecare comprimat este înghițit.

Există câteva medicamente pe care nu trebuie să le dați câinelui în timpul tratamentului, pentru că împreună pot determina reacții adverse grave. Spuneți medicului veterinar despre toate medicamentele, inclusiv și pe cele fără prescripție pe care intenționați să le administrați câinelui dumneavoastră.

Nu sunt disponibile informații cu privire la posibila rezistență încrucișată cu alte produse citostatice.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe cutie, după „EXP”. Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precauții speciale pentru fiecare specie țintă:

Pentru orice tumori ale celulelor mastocitare care se pot trata chirurgical, intervenția chirurgicală ar trebui să fie prima opțiune de tratament.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Câinii trebuie să fie monitorizați cu atenție. Reducerea dozei și/sau întreruperi ale dozei pot fi necesare în cazul apariției reacțiilor adverse. Tratamentul trebuie re-evaluat săptămânal în primele șase săptămâni și la fiecare șase săptămâni după aceea sau la intervale considerate adecvate de către medicul veterinar. Este posibil ca medicul veterinar să fie nevoit să preleveze probe de sânge și urină de la câinele dumneavoastră pentru a efectua aceste verificări.

- Opriti imediat tratamentul cu Palladia și contactați medicul veterinar dacă observați oricare dintre următoarele modificări la câinele Dvs.:
 - Refuz alimentar
 - Vomă sau scaune apoase (diaree), în special când sunt mai frecvente de două ori în 24 de ore
 - Scaune cu aspect negricios
 - Sânge roșu deschis în vomă și scaune

- Vânătași sau sângerări inexplicabile
- Sau dacă câinele Dvs. prezintă alte schimbări care vă îngrijorează

Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apar și persistă reacții adverse severe în ciuda tratamentului de susținere adecvat și reducerii dozei.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

- Copii nu au voie să intre în contact cu comprimatele Palladia. Copii nu trebuie să aibă contact cu fecalele, urina sau voma câinilor tratați.
- Dacă sunteți gravidă, nu trebuie să administrați în mod obișnuit Palladia; totuși, dacă alegeți să oferiți aceste comprimate câinelui dumneavoastră, trebuie să acordați atenție și să urmați procedurile de manipulare descrise mai jos.
- Dacă Palladia este ingerată în mod accidental (înghițită sau mâncată) de dumneavoastră sau de un membru al familiei, solicitați imediat sfatul medicului. Este important să prezentați medicului o copie a acestui prospect. În cazurile de ingerare accidentală de Palladia este posibil să aveți disconfort gastric, inclusiv vomă și diaree.

Următoarele proceduri de manipulare vă vor ajuta să reduceți la minim expunerea la substanța activă din Palladia pentru dvs. și pentru ceilalți membri ai gospodăriei dvs.:

- Oricine din gospodăria dvs. care administrează Palladia câinelui dvs. trebuie să-și spele mâinile întotdeauna după manipularea comprimatelor.
- Când manipulați comprimatele:
 - Nu rupeți sau măcinați comprimatele.
 - Comprimatele Palladia trebuie să fie administrate câinelui dvs. imediat după ce au fost scoase din blister și nu trebuie lăsate în jurul locului unde pot fi manipulate / înghițite de copii.
 - Blisterul trebuie întotdeauna să fie pus înapoi în cutia de carton, imediat după ce un comprimat sau comprimate a (au) fost scos (e) din blister.
 - Dacă comprimatul Palladia va fi "ascuns" în alimente, asigurați-vă ca a fost ingerată toata doza de către câine. Aceasta va reduce la minim riscul expunerii copiilor sau alți membri ai casei să intre în contact accidental cu Palladia.

Gestație, lactație și fertilitatea

Nu se utilizează la cățelele gestante sau în lactație sau la câinii destinați reproducției (vezi secțiunea 5). Alți componenți din clasa anti-angiogenică a agenților antineoplazici sunt cunoscuți că produc o creștere a embrioletalității și anomaliilor fetale. Angiogeneza este o componentă critică a dezvoltării embrionare și fetale, este de așteptat ca inhibarea angiogenezei după administrarea de Palladia să aibă reacții adverse asupra gestației la cățelele.

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune:

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu toceranib. Nu sunt disponibile informații cu privire la posibila rezistență încrucișată cu alte medicamente citostatice.

Deoarece toceranibul este probabil eliminat într-o mare parte prin metabolizarea în ficat, combinația cu alte medicamente capabile să inducă sau să inhibe enzimele hepatice trebuie utilizată cu precauție.

Nu se știe în ce măsură toceranibul poate afecta eliminarea altor medicamente.

Utilizați medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu precauție în combinație cu Palladia datorită creșterii riscului de ulcerăție sau perforare gastrointestinală.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

Semne de supradozare au fost observate într-un studiu de toxicitate realizat pe câini din rasa Beagle, adulți sănătoși, tratați cu 2 mg/kg, 4 mg/kg sau 6 mg/kg la fiecare două zile timp de 13 săptămâni consecutive fără întrerupere a dozei. Toceranibul a fost bine tolerat la doza de 2 mg/kg, în timp ce reacții adverse s-au semnalat la câțiva câini tratați cu 4 mg/kg și astfel limita NOAEL (valoarea la care nu se observă reacții adverse) nu a putut fi stabilită.

Câinii din grupul tratat cu doza de 6 mg / kg la fiecare două zile prezintă cele mai multe reacții adverse care includ scăderea consumului alimentar și scăderea în greutate. Legate de doză, sporadic, șchiopătat, rigiditate, slăbiciune și durere în zona membrilor, s-au rezolvat fără tratament. Legate de doză au fost anemie, neutropenie și eozinopenie. Doi câini (6 mg/kg) au fost eutanasiați la aproximativ 3 săptămâni pentru toxicitate clinică datorată tratamentului, manifestată prin scăderea aportului de alimente, melenă culminând cu anorexie, pierderea în greutate și hematochezie.

Principalele organe țintă ale toxicității includ tractul gastrointestinal, măduva osoasă, gonadele și sistemul musculoscheletic.

În cazul reacțiilor adverse ca urmare a supradozării, tratamentul va fi întrerupt până la soluționarea acestora și apoi se va relua la nivelul dozei terapeutice recomandate.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Informații detaliate referitoare la acest produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.ema.europa.eu/>

15. ALTE INFORMAȚII

Cutie de carton care conține patru blistere din aluminiu-PVC cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Fiecare blister conține 5 comprimate.

Comprimatele sunt disponibile în trei concentrații diferite.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

Informații speciale pentru medicul veterinar

Câinii trebuie să fie monitorizați cu atenție. Reducerea dozei și/sau întreruperi ale dozei pot fi necesare în cazul apariției reacțiilor adverse. Tratamentul trebuie re-evaluat săptămânal în primele șase săptămâni și la fiecare șase săptămâni după aceea sau la intervale considerate adecvate de către medicul veterinar. Evaluările trebuie să includă și semnele clinice raportate de proprietarul animalului de companie.

Pentru a se utiliza în mod corespunzător tabelul de administrare a dozelor, se recomandă efectuarea unei numărări complete a celulelor sangvine, analiza tabloului chimic al serului și urinei, înainte de inițierea tratamentului și la aproximativ o lună de la începutul tratamentului; după aceea la interval de circa șase săptămâni sau după cum se stabilește de către medicul

veterinar. Monitorizarea periodică a analizelor de laborator trebuie efectuată în contextul semnelor clinice, a stării animalului și al rezultatelor variabilelor de laborator la vizitele anterioare.

Siguranța produsului Palladia a fost evaluată în cazul câinilor cu tumori ale celulelor mastocitare cu următoarele:

- Număr total de neutrofile > 1500/microlitru
- Hematocrit > 25%
- Număr total de trombocite > 75000/microlitru
- ALT sau AST < 3 X peste limita normală
- Bilirubina < 1,25 X peste limita normală
- Creatinina < 2,5 mg/dl
- Azot uric în sânge < 1,5 X peste limita normală

Palladia poate cauza disfuncții vasculare care pot conduce la edem și tromboembolism, incluzând și tromboembolism pulmonar. Întrerupeți tratamentul până când semnele clinice și patologia clinică revin la normal. Înainte de efectuarea intervenției chirurgicale întrerupeți tratamentul pentru cel puțin 3 zile pentru a asigura homeostazia vasculară.

Dacă mastocitoza sistemică este prezentă, se va institui prevenția (blocați H - 1 și H - 2) înainte de inițierea tratamentului cu Palladia pentru a evita sau reduce degranularea celulelor mastocitare semnificativă din punct de vedere clinic și ulterior efectele secundare sistemice potențial severe.

Palladia a fost asociată cu diaree sau sângerări gastrointestinale care pot fi grave și necesită un tratament imediat. Întreruperea și reducerea dozei poate depinde de severitatea semnelor clinice.

În cazuri rare, la câinii tratați cu Palladia, au apărut complicații gastrointestinale grave și uneori letale inclusiv perforații gastrointestinale. Dacă se suspectează ulcerații gastrointestinale indiferent că sunt sau nu datorate Palladia, sau degranularea celulelor tumorale mastocitare, opriți administrarea de Palladia și se va trata în mod corespunzător.

Toceranib este metabolizat în ficat și în absența oricăror studii privind efectele insuficienței renale sau hepatice va fi utilizat cu precauție la câinii care suferă de boli hepatice.

Tratamentul trebuie întrerupt în permanență dacă reacțiile adverse grave apar sau persistă în ciuda tratamentului de susținere și reducerii dozei așa după cum este descrisă în tabelul următor.

Ajustarea dozei bazate pe Semnele Clinice / Patologie	
Semne Clinice / Patologie	Ajustarea Dozei*
Anorexie	
< 50% ingestie alimentară ≥ 2 zile	Înterupeți tratamentul și instituiți modificări ale dietei ± tratament de suport până ingestia se îmbunătățește, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Diaree	
< 4 scaune apoase/zi pentru < 2 zile sau scaune moi	Mențineți doza și instituiți tratament de suport.
< 4 scaune apoase/zi pentru ≥ 2 zile	Înterupeți tratamentul până scaunul se întărește și instituiți tratament de susținere, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Sângerări gastrointestinale	
Sânge proaspăt în scaun sau scaun negru pentru >2 zile sau scaun gleros, cheaguri de sânge în scaun.	Înterupeți tratamentul și instituiți tratament de susținere până la ameliorarea semnelor clinice de sânge în scaun, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg.
Hipoalbuminemie (albumina)	
Albumina < 1,5 mg/dl	Înterupeți tratamentul până la >1,5 mg/dl și semne clinice normale, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Neutropenie (număr total de neutrofile)	
> 1000 / μl	Mențineți nivelul dozei.
≤ 1000 / μl sau febra neutropenică sau infecție	Înterupeți tratamentul până la > 1000 / μl și semne clinice normale, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Anemie (hematocrit)	
> 26%	Mențineți nivelul dozei.
≤ 26%	Înterupeți tratamentul până la > 26% și semne clinice normale, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Toxicitate Hepatică (ALT, AST)	
> 1 X – 3 X peste limita normală	Mențineți nivelul dozei; întrerupeți administrarea medicamentelor hepatotoxice, dacă sunt utilizate.
> 3 X peste limita normală	Înterupeți tratamentul până la ≤ 3 X peste limita normală, întrerupeți administrarea medicamentelor hepatotoxice, dacă sunt utilizate, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Toxicitate Renală (creatinină)	
> 1,25 X peste limita normală	Mențineți nivelul dozei.
≥ 1,25 X peste limita normală	Înterupeți tratamentul până la < 1,25 X peste limita normală, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg
Anemie concurentă, azotemie, hipalbuminemie și hiperfosfatemie	
Înterupeți tratamentul pentru 1 până la 2 săptămâni, până ce valorile se îmbunătățesc și albumina este > 2,5 mg/dl, apoi reduceți doza cu 0,5 mg/kg.	

*O reducere a dozei cu 0,5 mg/kg este o reducere de la 3,25 mg/kg la 2,75 mg/kg sau de la 2,75 mg/kg la 2,25 mg/kg. Doza nu trebuie să fie <2,2 mg/kg.