

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Palladia 10 mg filmom obalené tablety pre psy
Palladia 15 mg filmom obalené tablety pre psy
Palladia 50 mg filmom obalené tablety pre psy

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Účinná(-é) látka(-y):

Každá filmom obalená tableta obsahuje toceranib fosfát zodpovedajúci 10 mg, 15 mg alebo 50 mg toceranibu.

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Palladia 10 mg: Okrúhle, modro zafarbené tablety.
Palladia 15 mg: Okrúhle, oranžovo zafarbené tablety.
Palladia 50 mg: Okrúhle, červeno zafarbené tablety.

Každá tableta je označená silou (10, 15 alebo 50) na jednej strane, druhá strana je bez označenia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Psi.

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Liečba chirurgicky neodstrániteľných recidivujúcich mastocytómov Patnaikovho stupňa II (stredný stupeň) alebo III (vysoký stupeň) u psov.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať u gravidných a laktajúcich súk alebo u psov určených na chov.
Nepoužívať v prípadoch precitlivenosti na účinnú látku(y) alebo na niektorú z pomocných látok.
Nepoužívať u psov mladších ako 2 roky alebo vážiacich menej ako 3 kg.
Nepoužívať u psov s gastrointestinálnym krvácaním.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Pre akékoľvek mastocytómy liečiteľné chirurgickým zákrokom by operácia mala byť prvou voľbou liečby.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Psy pozorne sledovať. Na zvládanie nepriaznivých udalostí môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo prerušeníu dávkovania. Počas prvých šiestich týždňov liečbu prehodnotiť týždenne a potom každých

šesť týždňov alebo v intervaloch, ktoré považuje veterinárny lekár za vhodné. Hodnotenie by malo zahŕňať posúdenie klinických príznakov oznámených majiteľom zvierat'a.

Na správne použitie tabuľky na úpravu dávkovania sa odporúča pred začiatkom liečby, približne jeden mesiac po začiatku a potom v intervale šesť týždňov alebo ako stanoví veterinárny lekár urobiť kompletný krvný obraz, chemický rozbor séra a rozbor moču. Pravidelné sledovanie laboratórných parametrov by malo byť dokončené v súvislosti s klinickými príznakmi a stavom zvierat'a a výsledkami laboratórných parametrov pri predchádzajúcej návšteve.

Bezpečnosť lieku Palladia bola hodnotená u psov trpiacich mastocytómom s nasledujúcimi parametrami:

- Celkový počet neutrofilov >1500/mikroliter
- Hematokrit >25%
- Trombocyty >75000/mikroliter
- ALT alebo AST <3 X horný limit normálu
- Bilirubín <1,25 X horný limit normálu
- Kreatinín <2,5 mg/dl
- Dusík močoviny v krvi <1,5 X horný limit normálu

Palladia môže spôsobiť cievnu dysfunkciu, ktorá môže viesť k edému a tromboembólii, vrátane pľúcnej tromboembólie. Prerušit' liečbu dokiaľ sa klinické príznaky a klinická patológia nenormalizujú. Pred vykonaním operácie prerušit' liečbu po dobu aspoň 3 dní, aby sa zabezpečila vaskulárna homeostáza.

Ak je prítomná systémová mastocytóza, mala by sa pred začatím podávania lieku Palladia vykonať štandardná preventívna starostlivosť (napr. H-1 a H-2 blokátory), aby sa predišlo alebo sa minimalizovala klinicky významná degranulácia mastocytómu a následne potenciálne závažné systémové nežiaduce účinky.

Liečba Palladiou sa spája s hnačkou alebo gastrointestinálnym krvácaním, ktoré môže byť vážne a vyžaduje okamžitú liečbu. Prerušenie podávania a zníženie dávky môže byť potrebné v závislosti na vážnosti klinických príznakov.

Vo vzácných prípadoch sa u psov liečených liekom Palladia objavili závažné a niekedy smrteľné gastrointestinálne komplikácie (pozri bod 4.6). V prípade podozrenia na gastrointestinálnu ulceráciu či už v dôsledku podávania lieku Palladia alebo degranulácie mastocytómu, zastavte podávanie lieku Palladia a liečte vhodným spôsobom.

Toceranib sa metabolizuje v pečeni a kvôli chýbaniu akýchkoľvek štúdií účinku pri poškodení obličiek alebo pečene by sa mal používať opatrne u psov s ochorením pečene.

Liečba by sa mala trvalo prerušit' ak sa vážne vedľajšie účinky opakujú alebo pretrvávajú napriek vhodnej podpornej starostlivosti a zníženiu dávky, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Úprava dávky na základe klinických príznakov / Patológia	
Klinické príznaky / patológia	Úprava dávky*
Anorexia	
<50% príjem potravy ≥2 dni	Prerušit' liečbu a zaviesť diétne modifikácie ± podporná starostlivosť kým sa príjem potravy nezlepší, potom znížiť dávku o 0,5 mg / kg
Hnačka	
<4 vodnaté stolice/deň počas < 2 dní alebo mäkká stolica	Ponechať dávku a zaviesť podpornú starostlivosť
>4 vodnaté stolice/deň alebo ≥2 dni	Prerušit' liečbu do spevnenia stolice a zaviesť podpornú starostlivosť, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Gastrointestinálne krvácanie	
Čerstvá krv v stolici alebo čierna dechtovitá stolica > ako 2 dni alebo viditeľné krvácanie alebo krvné zrazeniny v stolici	Prerušit' liečbu a zaviesť podpornú starostlivosť do vyriešenia všetkých klinických príznakov krvi v stolici, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Hypoalbuminémia (albumín)	
Albumín <1,5 g/dl	Prerušit' liečbu pokiaľ >1,5 g/dl a normálne klinické príznaky, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Neutropénia (počet neutrofilov)	
>1000/μl	Ponechať dávku
≤1000/ μl alebo neutropenická horúčka alebo infekcia	Prerušit' liečbu pokiaľ >1000/μl a normálne klinické príznaky, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Anémia (hematokryt)	
>26%	Ponechať dávku
≤26%	Prerušit' liečbu pokiaľ >26%, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Hepatická toxicita (ALT, AST)	
>1X – 3X horný limit normálu	Ponechať dávku; prerušit' podávanie hepatotoxických liekov, ak sa používajú
>3X horný limit normálu	Prerušit' liečbu pokiaľ ≤3X horný limit normálu, ; prerušit' podávanie hepatotoxických liekov, ak sa používajú potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Renálna toxicita (kreatinín)	
<1,25 X horný limit normálu	Ponechať dávku
≥1,25 X horný limit normálu	Prerušit' liečbu pokiaľ <1,25 X horný limit normálu, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Súbežná anémia, azotémia, hypoalbuminémia a hyperfosfatémia	
Prerušit' liečbu na 1 až 2 týždne pokiaľ sa nezlepšia hodnoty a albumín >2,5 g/dl, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg	

*Zníženie dávky o 0,5 mg/kg je zníženie z 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg alebo z 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Dávka by nemala byť <2,2 mg/kg.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Palladia môže poškodiť plodnosť mužov a žien a embryo/fetálny vývoj. Vyhnite sa kontaktu pokožky s tabletami, stolicou, močom a zvratkami liečených psov. Tablety musia byť podané celé a nemali by sa deliť alebo drviť. Ak je rozdelená tableta odmietnutá psom po žuvaní, mala by sa zlikvidovať. Po manipulácii s liekom a odstraňovaní zvratkov, moču alebo výkalov liečených psov dôkladne umyť ruky mydlom a vodou.

Tehotné ženy by nemali liek Palladia rutinne podávať, mali by sa vyhýbať kontaktu s výkalmi, močom a zvratkami liečených psov, a rozdelenými alebo navlhčenými tabletami Palladia.

Požitie lieku Palladia môže byť škodlivé pre deti. Deti nesmú prísť do kontaktu s liekom. Udržujte deti od výkalov, moču a zvratkov liečených psov.

V prípade náhodného požitia tohoto veterinárneho lieku sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne ťažkosti, ako je zvracanie alebo hnačka. V prípade náhodného požitia lieku vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Výsledky klinickej štúdie zahŕňajúcej 151 liečených a placebom liečených psov ukázali, že klinické príznaky ochorenia (mastocytóm) a s liečbou súvisiace vedľajšie účinky sú veľmi podobné.

Veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat):

Mierne až stredné:

- hnačka, neutropénia, úbytok hmotnosti, krv v stolici/hemoragická hnačka/gastrointestinálne krvácanie, anorexia, letargia, zvracanie; chromosť/muskuloskeletálne poruchy, dehydratácia, dermatitída, pruritus; zvýšená alanínaminotransferáza, trombocytopenia, znížený albumín, znížený hematokrit

Časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat):

Vážne:

- zvracanie, hnačka, anorexia, letargia, dehydratácia, horúčka, krv v stolici/hemoragická hnačka/gastrointestinálne krvácanie, duodenálna ulcerácia, nevoľnosť, septikémia, kožné nekrózy, úbytok hmotnosti; zvýšená alanínaminotransferáza, znížený hematokrit

Mierne až stredné:

- lokalizovaná alebo celková bolesť, nevoľnosť, zrýchlené dýchanie, polydipsia, nadúvanie, horúčka, nazálna depigmentácia; zmeny zafarbenia srsti, alopecia, infekcia močových ciest; zvýšený bilirubín, zvýšený kreatinín

Menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat):

- Ťažká chromosť/muskuloskeletálne poruchy
- Ťažký obehový šok
- Vyskytli sa dve úmrtia, ktoré zrejme súviseli s liečbou. Patologické nálezy odhalili u jedného psa vaskulárnu trombózu s diseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou (DIC) a pankreatitídu. Druhý pes zomrel následkom perforácie žalúdka.
- Vyskytli sa ďalšie dve úmrtia, u ktorých sa nedá určiť súvislosť s liečbou.
- U dvoch psov sa rozvinulo krvácanie z nosa, ktoré nebolo spojené s trombocytopeniou. U ďalšieho psa sa rozvinulo krvácanie z nosa so súčasnou diseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou.
- Traja psi mali prejavy podobné záchvatom, u ktorých sa nedá určiť súvislosť s liečbou.

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Nepoužívať u gravidných a laktajúcich súk alebo u psov určených na chov (pozri bod 4.3). Iné zlúčeniny v antiangiogenickej triede antineoplastických agentov sú známe zvýšením embryoletality a porúch plodu. Pretože angiogenéza je rozhodujúcou súčasťou embryonálneho a plodového vývoja, možno očakávať, že inhibícia angiogenézy po podaní lieku Palladia bude viesť k nežiaducim účinkom na graviditu súk.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Neboli vykonané žiadne štúdie interakcií s toceranibom. Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa možnej skríženej rezistencie s inými cytostatikami.

Pretože sa toceranib pravdepodobne do značnej miery metabolizuje v pečeni, používať opatrne v kombinácii s inými látkami schopnými vyvolať alebo inhibovať pečňové enzýmy.

Nie je známe v akom rozsahu môže toceranib ovplyvniť elimináciu iných látok.

Kvôli zvýšenému riziku gastrointestinálnej ulcerácie alebo perforácie používať nesteroidné protizápalové lieky v kombinácii s liekom Palladia opatrne.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Perorálne.

Tablety podávať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúčaná počiatočná dávka je 3,25 mg/kg živej hmotnosti, podaná každý druhý deň (pozri Dávkovaciú tabuľku).

Podaná dávka by mala byť založená na hodnoteniach veterinárneho lekára vykonávaných týždenne počas prvých šiestich týždňov a následne každých šesť týždňov. Dĺžka liečby závisí na odpovedi na liečbu. Liečba by mala pokračovať v prípade stabilného ochorenia alebo čiastočnej alebo kompletnej odozvy, za predpokladu, že liek je dostatočne dobre tolerovaný. V prípade progresie nádoru je pravdepodobné, že liečba nebude úspešná a mala by sa prehodnotiť.

DÁVKOVACIA TABUĽKA: PALLADIA TABLETY 3,25 MG/KG ŽIVEJ HMOTNOSTI

Hmotnosť psa (kg)	Počet tabliet			
	10 mg (modrá)		15 mg (oranžová)	50 mg (červená)
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

*počet tabliet pre psov s hmotnosťou pod 5 kg alebo nad 63 kg by sa mal vypočítať na základe dávkovacieho režimu 3,25 mg/kg

Úprava dávky/zníženie:

Aby sa zvládli nežiaduce účinky, dávku možno znížiť na 2,75 mg/kg živej hmotnosti alebo ďalej na 2,25 mg/kg živej hmotnosti podanú každý druhý deň alebo možno liečbu prerušiť až na dva týždne (pozri tabuľku Úprava dávky v časti 4.5).

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Príznaky predávkovania boli pozorované v štúdiu toxicity vykonanej u zdravých dospelých psov bigl liečených dávkou 2 mg/kg, 4 mg/kg alebo 6 mg toceranib/kg každý druhý deň počas 13 týždňov bez prerušenia. Toceranib bol dobre znášaný v dávke 2 mg/kg avšak nežiaduce účinky boli zaznamenané u niektorých psov liečených 4 mg/kg, a teda sa NOAEL nedá stanoviť.

Skupina psov, ktorá dostávala každý druhý deň dávku 6 mg/kg, prejavila najviac nežiaducich účinkov, ktoré zahŕňali zníženie príjmu potravy a úbytok hmotnosti. Ojedinelé s dávkou súvisiace krívanie, ztuhlosť, slabosť a bolesť v končatinách vymizli bez liečby. Anémia a neutropénia a eozinopénia súviseli s dávkou. Dva psy (6 mg/kg) boli utratené približne po 3 týždňoch kvôli klinickej toxicite súvisiacej s liečbou, ktorá sa prejavila zníženým príjmom potravy a melenou a vyvrcholila anorexiou, úbytkom hmotnosti a hematochéziou.

Hlavné cieľové orgány toxicity zahŕňajú gastrointestinálny trakt, kostnú dreň, gonády a muskuloskeletálny systém.

V prípade nežiaducich účinkov po predávkovaní, prerušiť liečbu do vymiznutia a potom pokračovať s odporúčanou klinickou dávkou. Pozri odstavce 4.4, 4.5 a 4.9 pre pokyny na úpravu dávky.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

Netýka sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické agenty – inhibítory proteín-kinázy.
ATCvet kód: QL01XE91

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Toceranib je malá molekula, inhibítor multikinázy, ktorá má priamu protinádorovú a anti-angiogenickú aktivitu. Toceranib selektívne inhibuje aktivitu tyrozín kinázy niekoľkých členov rozštiepeného kinázového receptora tyrozín kinázovej skupiny (RTK), z ktorých niektoré sú zapojené do rastu nádoru, patologickej angiogenézy a metastázového postupu nádoru. Toceranib inhiboval aktivitu Flk-1/KDR tyrozín kinázy (receptora vaskulárneho endoteliálneho rastového faktoru, VEGFR2), receptora doštičkového rastového faktoru (PDGFR) a receptora faktoru kmeňových buniek (c-Kit) v biochemických a bunkových testoch. Toceranib využíva *in vitro* antiproliferačný účinok na endoteliálne bunky. Toceranib spôsobuje ukončenie bunkového cyklu a následnú apoptózu v nádorových bunkových líniách vyjadrujúcu aktivujúce mutácie v rozštiepenom kinázovom RTK, c-Kit. Rast mastocytómu psov je často riadený aktivujúcou mutáciou v c-Kit.

Účinnosť a bezpečnosť Palladia perorálnych tabliet na liečbu mastocytómov bola hodnotená v randomizovanej placebo kontrolovanej dvojito maskovanej multicentrálnej klinickej štúdií zahŕňajúcej 151 psov s recidivujúcim mastocytómom Patnaikovho stupňa II alebo III s alebo bez metastáz lymfatických uzlín. Štúdia zahŕňovala 6-týždňovú dvojito-slepú placebo kontrolovanú fázu nasledovanú odkrytou fázou kde všetci psi dostali liek Palladia v priemernej dĺžke 144 dní.

Psi liečení liekom Palladia mali výrazne väčšiu mieru objektívnej odpovede (37,2%) v porovnaní so psami liečenými placebom (7,9%). Po 6 týždňoch liečby bola kompletná odpoveď zistená u 8,1% a čiastočná odpoveď u 29,1% psov liečených tabletami Palladia. Významná výhoda lieku Palladia oproti placebo bola v druhotnom koncovom bode účinnosti, čas k postupu nádoru. Stredný TTP (čas k postupu nádoru) pre psov liečených Palladia bol 9 až 10 týždňov a pre placebo liečených psov bol 3 týždne.

Psi nesúci c-kit divokého typu a psi s mutovaným c-kitom reagovali na liečbu výrazne lepšie v porovnaní s placebom.

5.2 Farmakokinetické údaje

Pri režime 3,25 mg toceranib-u/kg živej hmotnosti podanej perorálne tabletou každý druhý deň počas 2 týždňov (7 dávok) boli hlásené nasledujúce farmakokinetické parametre toceranib-u v plazme u zdravých psov bígľ: polčas eliminácie ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ hodín, čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v plazme, (T_{max}) približne $6,2 \pm 2,6$ hodín, maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) približne 108 ± 41 ng/ml, minimálna koncentrácia v plazme (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml a plocha pod časovou krivkou plazmovej koncentrácie (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toceranib je silne viazaný na proteíny medzi 91% a 93%. Celková biodostupnosť toceranibu pri perorálnej dávke 3,25 mg/kg bola stanovená na 86%.

Lineárna farmakokinetika bola viditeľná bez ohľadu na spôsob podania pri dávkach do 5 mg/kg podávaných dvakrát denne. V *in-vitro* štúdií bol u psov a mačiek metabolizmus toceranibu primárne na N-oxid derivát. Nie sú dostupné žiadne *in vivo* údaje o metabolizme v pečeni psov. Rozdiely vo

farmakokinetike medzi pohlaviami neboli pozorované *in-vivo*. Po perorálnom podaní toceranib fosfátu sa približne 92% podaného lieku vylučuje stolicou a ďalších 7% sa vylučuje močom.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tableta:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Stearan horečnatý

Koloidný oxid kremičitý

Krospovidon

Obalová vrstva tablety:

Palladia 10 mg tablety:

Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetín, hypromelóza, indigokarmín (E132)

Palladia 15 mg tablety:

Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetín, hypromelóza, Sunset Yellow (E110), červený oxid železitý (E172)

Palladia 50 mg tablety:

Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetín, hypromelóza, mastenec, červený oxid železitý (E172)

6.2 Závažné inkompatibility

Neuplatňujú sa.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 3 roky.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Kartónová skladačka obsahujúca štyri hliník-PVC blistre bezpečné pre deti. Každý blister obsahuje 5 filmom obalených tabliet.

Palladia filmom obalené tablety sú dostupné v sile 10 mg, 15 mg a 50 mg.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov.

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23/09/2009
Dátum posledného predĺženia: 31/07/2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto veterinárnom lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA**
- C. STANOVENIE MAXIMÁLNEHO LIMITU REZÍDUÍ (MRL)**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

C. STANOVENIE MAXIMÁLNEHO LIMITU REZÍDUÍ (MRL)

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Kartónová skladačka/tablety

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Palladia 10 mg filmom obalené tablety pre psy
Palladia 15 mg filmom obalené tablety pre psy
Palladia 50 mg filmom obalené tablety pre psy
Toceranib

2. ÚČINNÉ LÁTKY

Každá tableta obsahuje 10 mg toceranibu (ako toceranib fosfát).
Každá tableta obsahuje 15 mg toceranibu (ako toceranib fosfát).
Každá tableta obsahuje 50 mg toceranibu (ako toceranib fosfát).

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

4. VEĽKOSŤ BALENIA

20 tabliet

5. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy.

6. INDIKÁCIA (IE)

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Perorálne podanie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

16. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Al-PVC/Blister

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Palladia 10 mg tablety pre psy
Palladia 15 mg tablety pre psy
Palladia 50 mg tablety pre psy
Toceranib



2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zoetis

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Palladia 10 mg filmom obalené tablety pre psy

Palladia 15 mg filmom obalené tablety pre psy

Palladia 50 mg filmom obalené tablety pre psy

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

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

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Palladia 10 mg filmom obalené tablety pre psy
Palladia 15 mg filmom obalené tablety pre psy
Palladia 50 mg filmom obalené tablety pre psy
Toceranib

3. OBSAH ÚČINNEJ LÁTKY (-OK) A INEJ LÁTKY (-OK)

Každá filmom obalená tableta obsahuje toceranib fosfát zodpovedajúci 10 mg, 15 mg alebo 50 mg toceranibu ako účinnej látky.

Každá tableta taktiež obsahuje monohydrát laktózy, mikrokryštalickú celulózu, stearan horečnatý, koloidný oxid kremičitý a krospovidon.

Palladia sú okrúhle tablety a majú farebnú obalovú vrstvu na zníženie rizika expozície a ako pomoc na identifikovanie správnej sily tablety:

Palladia 10mg: modrá.
Palladia 15 mg: oranžová
Palladia 50 mg: červená

4. INDIKÁCIA(-E)

Liečba chirurgicky neodstrániteľných recidivujúcich mastocytómov Patnaikovho stupňa II (stredný stupeň) alebo III (vysoký stupeň).

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať u gravidných a laktajúcich súk alebo u psov určených na chov.

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku.

Nepoužívať u psov mladších ako 2 roky alebo vážiacich menej ako 3 kg.
Nepoužívať u psov s gastrointestinálnym krvácaním. Veterinárny lekár vás bude informovať v prípade, že sa to týka vášho psa.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Výsledky klinickej štúdie zahŕňajúcej 151 liečených a placebom liečených psov ukázali, že klinické príznaky ochorenia (mastocytóm) a s liečbou súvisiace vedľajšie účinky sú veľmi podobné.

Niektoré veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat) nežiaduce účinky spojené s Palladia tabletami sú úbytok hmotnosti, hnačka, neutropénia (nízky počet bielych krviniek), krv v stolici/hemoragická hnačka)gastrointestinálne krvácanie, anorexia, letargia, zvracanie; chromosť/muskuloskeletálne poruchy, dehydratácia, dermatitída, pruritus (kožné podráždenie/svrbenie); zvýšená alanínaminotransferáza, trombocytopenia, znížený albumín, znížený hematokrit.

Ďalšie vedľajšie účinky vyskytujúce sa často (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat) s vážnym účinkom sú zvracanie, hnačka, anorexia, letargia, dehydratácia, kožné nekrózy, horúčka, krv v stolici/hemoragická hnačka/ gastrointestinálne krvácanie a ulcerácia, nevoľnosť, septikémia, úbytok hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza a znížený hematokrit.

Tiež často sa vyskytujúce, ale menej vážne účinky boli lokalizovaná alebo celková bolesť, nevoľnosť, nadúvanie, zrýchlené dýchanie, polydipsia, horúčka, infekcia močových ciest, zvýšený bilirubín, zvýšený kreatinín. Niektorí psi môžu prejavovať stratu sfarbenia v okolí nosa, niektorí psi môžu preukázať zmenu zafarbenia srsti, ktorá sa javí ako svetlejšia a niektorí psi môžu strácať srst'.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat):

- Ťažká chromosť/muskuloskeletálne poruchy
- Ťažký obehový šok
- Vyskytli sa dve úmrtia, ktoré zrejme súviseli s liečbou. Patologické nálezy odhalili u jedného psa vaskulárnu trombózu s diseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou (DIC) a pankreatitídu. Druhý pes zomrel následkom perforácie žalúdka.
- Vyskytli sa ďalšie dve úmrtia, u ktorých sa nedá určiť súvislosť s liečbou.
- U dvoch psov sa rozvinulo krvácanie z nosa, ktoré nebolo spojené s trombocytopéniou. U ďalšieho psa sa rozvinulo krvácanie z nosa so súčasnou diseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou.
- Traja psi mali prejavy podobné záchvatom, u ktorých sa nedá určiť súvislosť s liečbou.

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Pes.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA (-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Perorálne.

Odporučená počiatočná dávka je 3,25 mg/kg živej hmotnosti, podávaná každý druhý deň (pozri Dávkovacia tabuľka).

Dávka podávaná vášmu psovi môže byť upravená veterinárnym lekárom na zvládnutie nežiaducich účinkov a preto podávať dávku podľa predpisu vášho veterinárneho lekára aj keď sa môže líšiť od dávky v tabuľke.

Podaná dávka by mala byť založená na hodnoteniach veterinárneho lekára vykonávaných týždenne počas prvých šiestich týždňov a následne každých šesť týždňov.

Dĺžka liečby závisí na odpovedi na liečbu. Liečba by mala pokračovať v prípade stabilného ochorenia alebo čiastočnej alebo kompletnej odozvy, za predpokladu, že liek je dostatočne dobre tolerovaný. V prípade progresie nádoru je pravdepodobné, že liečba nebude úspešná a mala by sa prehodnotiť.

DÁVKOVACIA TABUĽKA: PALLADIA TABLETY 3,25 MG/KG ŽIVEJ HMOTNOSTI

Hmotnosť psa (kg)	Počet tabliet				
	10 mg (modrá)		15 mg (oranžová)		50 mg (červená)
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

* počet tabliet pre psy s hmotnosťou pod 5 kg alebo nad 63 kg by sa mal vypočítavať na základe dávkovacieho režimu 3,25 mg/kg

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Liek Palladia možno podávať s jedlom alebo bez jedla.

Tablety musia byť podané celé a nemali by sa deliť alebo drviť. Ak je rozdelená tableta odmietnutá psom po žuvaní, mala by sa zlikvidovať. Aby sa dosiahlo správne dávkovanie, môže byť potrebné kombinovať tablety rôznej sily („farby“) ako je uvedené v tabuľke.

Ak sa vynechá dávka, podať ďalšiu dávku ako je predpísané. Dávku nezvyšovať ani nedvojnásobiť. V prípade podanie väčšieho množstva tabliet než je predpísané, kontaktujte vášho veterinárneho lekára.

Po podaní tabliet psov dôkladne sledovať, aby sa zaistilo, že každá tableta je prehltnutá.

Sú lieky, ktoré by sa psovi nemali počas liečby podávať, pretože súbežné podanie môže spôsobiť vážne nežiaduce účinky. Povedzte veterinárnemu lekárovi o všetkých liekoch vrátane voľnopredajných produktov, ktoré zamýšľate psovi podať.

Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa možnej skríženej rezistencie s inými cytostatikami.

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Neuplatňuje sa.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na škatuli po EXP.

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh:

Pre akékoľvek mastocytómy liečiteľné chirurgickým zákrokom by operácia mala byť prvou voľbou liečby.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Psy pozorne sledovať. Na zvládanie nepriaznivých udalostí môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo prerušenie dávkovania. Počas prvých šiestich týždňov liečbu prehodnotiť týždenne a potom každých šesť týždňov alebo v intervaloch, ktoré považuje veterinárny lekár za vhodné. Veterinárny lekár môže odobrať vášmu psovi vzorku krvi a moču na vykonanie hodnotenia.

- Okamžite zastavte podávanie tabliet Palladia a informujte vášho veterinárneho lekára ak spozorujete niektoré z nasledujúcich zmien u vášho psa:
 - ✓ Odmietanie jedla
 - ✓ Zvracanie alebo vodnatá stolica (hnačka), najmä ak je častejšie ako dvakrát za 24 hodín
 - ✓ Čierna dechtovitá stolica
 - ✓ Jasne červená krv vo zvratkoch alebo v stolici
 - ✓ Nevysvetliteľné modriny alebo krvácanie
 - ✓ Alebo ak u vášho psa zaznamenáte iné zmeny, ktoré vás znepokojujú

Liečbu trvalo prerušiť ak sa vážne vedľajšie účinky opakujú alebo pretrvávajú napriek vhodnej podpornej starostlivosti a zníženiu dávky.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

- Deti by sa nemali dostať do kontaktu s liekom Palladia. Udržujte deti od výkalov, moču alebo zvratkov liečených psov.
- Ak ste tehotná, nemali by ste liek Palladia rutinne podávať; ak sa rozhodnete podať tablety vášmu psovi, mali by ste byť mimoriadne opatrná a dodržiavať postupy popísané nižšie.
- V prípade náhodného požitia lieku Palladia (prehltnutie alebo zjedenie) vami alebo členom rodiny, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Je dôležité lekárovi ukázať túto písomnú informáciu. V prípade náhodného požitia lieku Palladia môžete pocítiť žalúdočné ťažkosti vrátane zvracania alebo hnačky.

Nasledujúce postupy prispievajú k zníženiu vystavenia vás a ďalších členov vašej domácnosti účinnej látke v lieku Palladia:

- Každý kto vo vašej domácnosti podáva liek Palladia psovi by si mal vždy po manipulácii s tabletami umyť ruky.
- Pri manipulácii s tabletami:
 - ✓ Tablety nedeľte alebo nelámate.
 - ✓ Tablety Palladia podajte psovi bezprostredne potom čo boli vybrané z blistra a nenechávať tablety v okolí kde ich deti môžu chytiť/požiť.
 - ✓ Blister vždy vrátiť späť do kartónovej skladačky po vybratí tablety.
 - ✓ Ak je Palladia tableta „ukrytá“ v jedle, uistite sa, že váš pes zjedol celú dávku. Tým sa zníži možnosť vystavenia detí alebo iných členov domácnosti lieku Palladia.

Gravidita, laktácia a plodnosť:

Nepoužívať u gravidných a laktajúcich súk alebo u psov určených na chov (pozri bod 5). Iné zlúčeniny v antiangiogenickej triede antineoplastických agentov sú známe zvýšením embryoletality a porúch plodu. Pretože angiogenéza je rozhodujúcou súčasťou embryonálneho a plodového vývoja, možno očakávať, že inhibícia angiogenézy po podaní lieku Palladia bude viesť k nežiaducim účinkom na graviditu súk.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Neboli vykonané žiadne štúdie interakcií s toceranibom. Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa možnej skríženej rezistencie s inými cytostatikami.

Pretože sa toceranib pravdepodobne do značnej miery metabolizuje v pečeni, používať opatrne v kombinácii s inými látkami schopnými vyvolať alebo inhibovať pečenné enzýmy.

Nie je známe v akom rozsahu môže toceranib ovplyvniť elimináciu iných látok.

Kvôli zvýšenému riziku gastrointestinálnej ulcerácie alebo perforácie používať nesteroidné protizápalové lieky v kombinácii s liekom Palladia opatrne.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

Príznaky predávkovania boli pozorované v štúdiu toxicity vykonanej u zdravých dospelých psov bígľ liečených dávkou 2 mg/kg, 4 mg/kg alebo 6 mg toceranib/kg každý druhý deň počas 13 týždňov bez prerušenia. Toceranib bol dobre znášaný v dávke 2 mg/kg avšak nežiaduce účinky boli zaznamenané u niektorých psov liečených 4 mg/kg, a teda sa NOAEL nedá stanoviť.

Skupina psov, ktorá dostávala každý druhý deň dávku 6 mg/kg, prejavila najviac nežiaducich účinkov, ktoré zahŕňali zníženie príjmu potravy a úbytok hmotnosti. Ojedinelé s dávkou súvisiace krívanie, ztuhlosť, slabosť a bolesť v končatinách vymizli bez liečby. Anémia a neutropénia a eozinopénia súviseli s dávkou. Dva psy (6 mg/kg) boli utratené približne po 3 týždňoch kvôli klinickej toxicite súvisiacej s liečbou, ktorá sa prejavila zníženým príjmom potravy a melenou a vyvrcholila anorexiou, úbytkom hmotnosti a hematochéziou.

Hlavné cieľové orgány toxicity zahŕňajú gastrointestinálny trakt, kostnú dreň, gonády a muskuloskeletálny systém.

V prípade nežiaducich účinkov po predávkovaní, prerušiť liečbu do vymiznutia a potom pokračovať s odporúčanou klinickou dávkou.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebujete, sa poraďte so svojim veterinárnym lekárom alebo lekárnikom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Podrobné informácie o tomto veterinárnom lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Kartónová skladačka obsahujúca štyri hliník-PVC blistre bezpečné pre deti. Každý blister obsahuje 5 tabliet.

Tablety sú dostupné v troch rôznych silách.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Osobitné informácie pre veterinárneho lekára

Psy pozorne sledovať. Na zvládanie nepriaznivých udalostí môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo prerušenie dávkovania. Počas prvých šiestich týždňov liečbu prehodnotiť týždenne a potom každých šesť týždňov alebo v intervaloch, ktoré považuje veterinárny lekár za vhodné. Hodnotenie by malo zahŕňať posúdenie klinických príznakov oznámených majiteľom zvierat'a.

Na správne použitie tabuľky na úpravu dávkovania sa odporúča pred začiatkom liečby, približne jeden mesiac po začiatku a potom v intervale šesť týždňov alebo ako stanoví veterinárny lekár urobiť kompletný krvný obraz, chemický rozbor séra a rozbor moču. Pravidelné sledovanie laboratórnych parametrov by malo byť dokončené v súvislosti s klinickými príznakmi a stavom zvierat'a a výsledkami laboratórnych parametrov pri predchádzajúcej návšteve.

Bezpečnosť lieku Palladia bola hodnotená u psov trpiacich mastocytómom s nasledujúcimi parametrami:

- Celkový počet neutrofilov >1500/mikroliter
- Hematokrit >25%
- Trombocyty >75000/mikroliter
- ALT alebo AST <3 X horný limit normálu
- Bilirubín <1,25 X horný limit normálu
- Kreatinín <2,5 mg/dl
- Dusík močoviny v krvi <1,5 X horný limit normálu

Palladia môže spôsobiť cievnu dysfunkciu, ktorá môže viesť k edému a tromboembólii, vrátane pľúcnej tromboembólie. Prerušiť liečbu dokiaľ sa klinické príznaky a klinická patológia nenormalizujú. Pred vykonaním operácie prerušiť liečbu po dobu aspoň 3 dní, aby sa zabezpečila vaskulárna homeostáza.

Ak je prítomná systémová mastocytóza, mala by sa pred začatím podávania lieku Palladia vykonať štandardná preventívna starostlivosť (napr. H-1 a H-2 blokátory), aby sa predišlo alebo sa minimalizovala klinicky významná degranulácia mastocytómu a následne potenciálne závažné systémové nežiaduce účinky.

Podávanie lieku Palladia bolo spojené s hnačkou alebo gastrointestinálnym krvácaním, ktoré môže byť vážne a vyžaduje okamžitú liečbu. Prerušenie podávania a zníženie dávky môže byť potrebné v závislosti na vážnosti klinických príznakov.

Vo vzácných prípadoch sa u psov liečených liekom Palladia objavili závažné a niekedy smrteľné gastrointestinálne komplikácie. V prípade podozrenia na gastrointestinálnu ulceráciu či už v dôsledku podávania lieku Palladia alebo degranulácie mastocytómu, zastavte podávanie lieku Palladia a liečte vhodným spôsobom.

Toceranib sa metabolizuje v pečeni a kvôli chýbaniu akýchkoľvek štúdií účinku pri poškodení obličiek alebo pečene by sa mal používať opatrne u psov s ochorením pečene. Liečbu trvalo prerušiť ak sa vážne vedľajšie účinky opakujú alebo pretrvávajú napriek vhodnej podpornej starostlivosti a zníženiu dávky, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Úprava dávky na základe klinických príznakov / Patológie	
Klinické príznaky / patológia	Úprava dávky*
Anorexia	
<50% príjem potravy ≥ 2 dni	Prerušiť liečbu a zaviesť diétne modifikácie \pm podporná starostlivosť kým sa príjem potravy nezlepší, potom znížiť dávku o 0,5 mg / kg
Hnačka	
<4 vodnaté stolice/deň počas < 2 dní alebo mäkká stolica	Ponechať dávku a zaviesť podpornú starostlivosť
>4 vodnaté stolice/deň alebo ≥ 2 dni	Prerušiť liečbu do spevnenia stolice a zaviesť podpornú starostlivosť, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Gastrointestinálne krvácanie	
Čerstvá krv v stolici alebo čierna dechtovitá stolica > ako 2 dni alebo viditeľné krvácanie alebo krvné zrazeniny v stolici	Prerušiť liečbu a zaviesť podpornú starostlivosť do vyriešenia všetkých klinických príznakov krvi v stolici, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Hypoalbuminémia (albumín)	
Albumín <1,5 g/dl	Prerušiť liečbu pokiaľ >1,5 g/dl a normálne klinické príznaky, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Neutropénia (počet neutrofilov)	
>1000/ μ l	Ponechať dávku
≤ 1000 / μ l alebo neutropenická horúčka alebo infekcia	Prerušiť liečbu pokiaľ >1000/ μ l a normálne klinické príznaky, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Anémia (hematokryt)	
>26%	Ponechať dávku
$\leq 26\%$	Prerušiť liečbu pokiaľ >26%, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Hepatická toxicita (ALT, AST)	
>1X – 3X horný limit normálu	Ponechať dávku; prerušiť podávanie hepatotoxických liekov, ak sa používajú
>3X horný limit normálu	Prerušiť liečbu pokiaľ $\leq 3X$ horný limit normálu, prerušiť podávanie hepatotoxických liekov, ak sa používajú potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Renálna toxicita (kreatinín)	
<1,25 X horný limit normálu	Ponechať dávku
$\geq 1,25 X$ horný limit normálu	Prerušiť liečbu pokiaľ <1,25 X horný limit normálu, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Súbežná anémia, azotémia, hypoalbuminémia a hyperfosfatémia	
Prerušiť liečbu na 1 až 2 týždne pokiaľ sa nezlepšia hodnoty a albumín >2,5 g/dl, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg	

*Zníženie dávky o 0,5 mg/kg je zníženie z 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg alebo z 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Dávka by nemala byť <2,2 mg/kg.