

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Palladia 10 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 15 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 50 mg filmsko obložene tablete za pse

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina:

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje toceranibov fosfat ekvivalenten 10 mg, 15 mg ali 50 mg toceraniba.

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Palladia 10 mg: okrogle oblike, tablete modre barve
Palladia 15 mg: okrogle oblike, tablete oranžne barve
Palladia 50 mg: okrogle oblike, tablete rdeče barve

Vsaka tableta je označena na eni strani z jakostjo (10, 15 ali 50), druga stran je prazna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje neoperabilnega Patnaika stopnje II (srednja stopnja) ali stopnje III (visoka stopnja) ponavljajočega se kožnega mastocitoma pri psih.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru brejosti ali laktacije pri psici ali pri psih namenjenih za vzrejo.
Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov.
Ne uporabite pri psih mlajših od 2 let ali lažjih od 3 kg telesne teže.
Ne uporabite pri psih z gastrointestinalnimi krvavitvami.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto>

Za vsak mastocitom, ki se lahko zdravi s kirurškim posegom, naj bo operacija prva izbira zdravljenja.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Pse je potrebno skrbno nadzorovati. Po potrebi se bo odmerek znižal in/ali prekinil zaradi obvladovanja neželenih učinkov. Zdravljenje je potrebno preverjati tedensko prvih šest tednov, nato vsakih šest tednov ali v intervalih po presoji veterinarja. Vrednotenje naj vključuje oceno kliničnih znakov, ki jih poroča lastnik živali.

Za pravilno uporabo tabele za prilagajanje odmerkov se svetuje spremljanje celotne krvne slike, serumskih biokemičnih parametrov in urinograma, pred začetkom zdravljenja in približno en mesec po začetku zdravljenja; nato vsakih šest mesecev ali kot določi veterinar. Periodično spremljanje laboratorijskih spremenljivk naj se zaključi v smislu kliničnih znakov in stanja živali ter rezultatov laboratorijskih spremenljivk pri predhodnih obiskih.

Varnost zdravila Palladia je bila ocenjena pri psih z mastocitomom s sledečim:

- Absolutno število neutrofilcev >1500/mikroliter
- Hematokrit > 25%
- Število trombocitov > 75,000/mikroliter
- ALT ali AST <3 X nad zgornjo referenčno mejo
- Bilirubin <1.25 X nad zgornjo mejo
- Kreatinin <2.5 mg/dl
- Sečnina v serumu < 1.5 X nad zgornjo mejo BUN

Palladia lahko povzroči žilno disfunkcijo, ki vodi v edem in tromboembolijo, vključno s pljučno tromboembolijo. Zdravljenje se prekine do izboljšanja kliničnih znakov oziroma dokler znaki klinične patologije popolnoma ne izzvenijo. Pred kirurškim posegom se zdravljenje prekine vsaj za 3 dni, da se zagotovi krvna homeostaza.

V primeru prisotnosti sistemske mastocitoze, naj se uvede standardno preventivno zdravljenje sistemskih učinkov (npr. H-1 in H-2 blokatorji) pred začetkom zdravljenja z zdravilom Palladia, v izogib ali zmanjšanje klinično signifikantne degranulacije mastocitov in posledično možnih resnih sistemskih stranskih učinkov.

Palladia lahko izzove diarejo ali gastrointestinalne krvavitve, ki so lahko resne in zahtevajo takojšnje zdravljenje. Prekinitev odmerjanja ali zmanjšanje števila odmerkov bo potrebno glede na resnost kliničnih znakov.

V redkih primerih so se pri psih zdravljenih z zdravilom Palladia pojavili resni ali včasih smrtni gastrointestinalni zapleti, ki so vključevali gastrointestinalno perforacijo (glej poglavje 4.6). Če sumite na gastrointestinalne ulkuse, zaradi zdravila Palladia ali degranulacije mastocitoma, prekinite zdravljenje z zdravilom Palladia in zdravite kot je primerno.

Toceranib se metabolizira v jetrih in ker ni nobenih študij učinkovanja pri poslabšanem delovanju ledvic ali jeter, se pri psih z obolenji jeter uporablja previdno.

Zdravljenje je potrebno trajno prekiniti, če se resni neželeni učinki ponovno pojavijo ali vztrajajo ne glede na pravilno podporno terapijo in znižanju odmerka kot je opisano v sledeči tabeli.

Prilagajanje odmerkov na osnovi kliničnih znakov / patologije	
klinični znaki / patologija	Prilagajanje odmerka*
Anoreksija	
<50% zaužite hrane ≥ 2 dni	Prekiniti zdravljenje in spremeniti prehrano \pm podporna terapija, dokler se ješčnost ne popravi, nato znižanje odmerka za 0.5 mg/kg
Diareja	
<4 tekoči iztrebki/dan za < 2 dni ali mehki iztrebki	Ohraniti enak odmerek in začeti podporno terapijo
>4 vodeni iztrebki/dan ali ≥ 2 dni	Prekiniti zdravljenje dokler se iztrebki ne oblikujejo in začeti s podpornim zdravljenjem, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Gastrointestinalne krvavitve	
Sveža kri v iztrebku ali črn katranast iztrebek > kot 2 dni ali čista krvavitev ali krvni strdki v iztrebku	Prekiniti zdravljenje in začeti s podpornim zdravljenjem, dokler vsi klinični znaki krvi v iztrebku ne izginejo, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Hipoalbuminemija (albumin)	
Albumin <1.5 g/dl	Prekiniti zdravljenje dokler >1.5 g/dl in normalni klinični znaki, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Nevtropenija (število neutrofilcev)	
>1000/ μ l	Ohraniti enak odmerek
$\leq 1000/ \mu$ l ali nevtropenična vročina ali infekcija	Prekiniti zdravljenje dokler >1000/ μ l in normalni klinični znaki, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Anemija (hematokrit)	
>26%	Ohraniti enak odmerek
$\leq 26\%$	Prekiniti zdravljenje dokler >26 %, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Jetrna toksičnost (ALT, AST)	
>1X – 3X nad zgornjo referenčno mejo	Ohraniti enak odmerek; prekiniti uporabo hepatotoksičnih zdravil, če se uporabljajo
>3X nad zgornjo referenčno mejo	Prekiniti zdravljenje dokler $\leq 3X$ nad normalno mejo, prekiniti uporabo hepatotoksičnih zdravil, če se uporabljajo nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Ledvična toksičnost (kreatinin)	
<1.25 X nad zgornjo referenčno mejo	Ohraniti enak odmerek
$\geq 1.25 X$ nad zgornjo referenčno mejo	Prekiniti zdravljenje dokler <1.25 X nad normalno mejo, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Istočasna anemija, azotemija, hypoalbuminemija in hiperfosfatemija	
Prekinitev zdravljenja za 1 do 2 tedna dokler se vrednosti ne izboljšajo in je albumin >2.5 g/dl, nato znižanje odmerka za 0.5 mg/kg.	

* 0.5 mg/kg znižanje odmerka je znižanje s 3.25 mg/kg na 2.75 mg/kg ali z 2.75 mg/kg na 2.25 mg/kg. Odmerek ne sme biti < 2.2 mg/kg.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Palladija lahko škoduje moški in ženski plodnosti in razvoju embrija/fetusa. Izogibajte se stiku kože s tabletami, iztrebki, urinom in izbruhano vsebino pri zdravljenih psih. Tablete morajo biti dane cele in se ne smejo lomiti ali drobiti. Če pes zavrne tableto prelomljeno po žvečenju, jo je potrebno odstraniti. Po ravnanju z zdravilom si temeljito operite roke z milom in vodo ter po odstranjevanju izbruhane vsebine, urina ali iztrebkov zdravljenih psov.

Zdravila Palladia naj nosečnice ne dajejo rutinsko, naj se izogibajo stiku z iztrebki, urinom in izbruhani vsebini zdravljenih psov ter zlomljenim ali navlaženim tabletam Palladia.

Zaužitje zdravila Palladia je lahko škodljivo za otroke. Otroci ne smejo priti v stik z zdravilom, iztrebki, urinom in izbruhano vsebino zdravljenih psov.

V primeru nenamernega zaužitja zdravila za uporabo v veterinarski medicini se lahko pojavijo gastrointestinalne motnje kot sta bruhanje ali diareja. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Rezultati kliničnih študij v praksi, ki so vključevale 151 zdravljenih in placebo zdravljenih psov, so pokazali, da so si klinični znaki bolezni (mastocitoma) in neželenimi učinki povezani z zdravljenjem po naravi zelo podobni.

Zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)

Blagi do srednji:

- diareja, neutropenija, izguba teže, kri v iztrebkih/hemoragična diareja/gastrointestinalne krvavitve, anoreksija, letargičnost, bruhanje; šepanje / mišično skeletne motnje, dehidracija, dermatitis, srbenje; povečana alanin aminotransferaza, trombocitopenija, znižan albumin, znižan hematokrit

Pogosti (pojavi se pri 1 od 10 živali od 100 zdravljenih živali)

Resni:

- bruhanje, diareja, anoreksija, letargičnost, dehidracija, pireksija, kri v iztrebkih/hemoragična diareja/gastrointestinalne krvavitve, ulkus duodenuma, slabost, septikemija, nekroza kože, izguba teže, povišana alanin aminotransferaza, znižan hematokrit

Blagi do srednji:

- lokalna ali generalizirana bolečina, slabost, tahipneja, polidipsija, flatulenca, pireksija, depigmentacija nosu; spremembe v barvi dlake, alopecija, infekcije urinarnega trakta; povečan bilirubin, povečan kreatinin.

Občasni (pojavi se pri 1 od 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)

- močno šepanje/mišično lokomotorne motnje
- resen cirkulatorni šok
- dve smrti sta bili verjetno povezani z zdravljenjem. Pri enem psu so patološki izvidi pokazali vaskularno trombozo z diseminirano intravaskularno koagulopatijo (DIC) in pankreatitis. Drugi pes je umrl po perforaciji želodca.
- Pri dveh sledečih poginih povezave z zdravljenjem ni bilo mogoče dokazati.

- Dva psa sta razvila epistakso, ki ni bila povezana s trombocitopenijo. Drugi pes je razvil epistakso z istočasno diseminirano intravaskularno koagulopatijo.
- Trije psi so kazali aktivnost podobno seizmičnim krčem toda povezava z zdravljenjem ni bila dokazana.

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Ne uporabite pri brejih ali psicah v laktaciji ali pri psih namenjenih za razplod (glej poglavje 4.3). Za druge sestavine v tem proti-angiogenem razredu proti neoplastičnih agensov je znano, da povečajo smrtnost embrijev in nenormalnosti pri fetusih. Ker je angiogeneza ključni element pri razvoju embrija in fetusa, se lahko pričakuje, da se bo inhibicija angiogeneze, ki sledi dajanju Palladie, odrazila v neželenih učinkih na brejost pri psici.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni študij o medsebojnem delovanju toceraniba. Podatki o morebitni navzkrižni rezistenci z drugimi citostatičnimi produkti niso na voljo.

Ker se verjetno v veliki večini toceranib izloči z jetrnim metabolizmom, je potrebno kombinacije z drugimi substancami, ki so zmožne inducirati ali inhibirati jetrne encime, uporabiti previdno.

Ni podatkov o tem do kakšne mere toceranib lahko vpliva na eliminacijo drugih substanc.

Nesteroidna protivnetna zdravila je potrebno uporabiti previdno v kombinaciji z zdravilom Palladia zaradi povečanega tveganja gastrointestinalne ulceracije ali perforacije.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete se lahko dajejo s hrano ali brez.

Začetni priporočen odmerek je 3.25 mg toceraniba/kg telesne teže, odmerjen vsak drugi dan (za podrobnosti glej tabelo za odmerjanje). Dani odmerek naj temelji na veterinarjevi tedenski oceni prvih šest tednov in nato vsakih šest tednov. Trajanje zdravljenja je odvisno od odgovora na zdravljenje. Zdravljenje naj se nadaljuje v primeru stabilnosti bolezni, delnega ali popolnega odgovora pod pogojem, da zdravljena žival zdravilo dobro prenaša. V primeru napredovanja tumorja, je malo verjetno, da bo zdravljenje uspešno zato naj se ponovno oceni.

TABELA ZA ODMERJANJE: TABLETE PALLADIA V ODMERKU 3.25 MG/KG TELESNE TEŽE

Telesna teža psa (kg)	Število tablet			
	10 mg (modra)		15 mg (oranžna)	50 mg (rdeča)
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

* število zahtevanih tablet za psa pod 5.0 kg ali nad 63 kg telesne teže, se izračuna na osnovi 3.25 mg/kg sistema odmerjanja.

Prilagajanje odmerka/znižanje:

Za obvladovanje neželenih učinkov se lahko odmerek zniža na 2.75 mg/kg telesne teže ali nadalje do 2.25 mg/kg telesne teže vsak drugi dan ali se zdravljenje lahko prekine do dveh tednov (glejte tabelo s pogoji prilagajanja odmerka v poglavju 4.5).

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Znaki prevelikega odmerjanja so bili opazovani v študiji toksičnosti opravljeni na zdravih odraslih psih pasme Beagle zdravljenih z 2 mg/kg, 4 mg/kg ali 6 mg toceraniba/kg enkrat vsak drugi dan 13 zaporednih tednov brez prekinitve odmerka. Toceranib so dobro prenašali pri 2 mg/kg, medtem ko so bili opaženi neželeni učinki pri nekaterih psih pri 4 mg/kg in zato največje toksične koncentracije ni bilo mogoče določiti.

Psi v skupini s po 6 mg/kg vsak drugi dan so kazali največ neželenih učinkov, ki so vključevali znižano ješčnost in izgubo telesne teže. Sporadično šepanje, otrdelost, slabost in bolečina v okončinah je izzvenelo brez zdravljenja. Pojav anemije in neutropenije ter eozinopenije je bil odvisen od odmerka. Dva psa (6

mg/kg) sta bila evtanazirana v približno treh tednih zaradi klinične toksičnosti povezane z zdravljenjem, ki so se kazali kot zmanjšanje ješčnosti do anoreksije in melene, hematohemeze z izgubo telesne teže.

Glavni tarčni organi toksičnosti vključujejo gastrointestinalni trakt, kostni mozeg, žleze in mišično skeletni sistem.

V primeru neželenih učinkov zaradi prekomernega odmerjanja naj se zdravljenje prekine do izboljšanja in nato nadaljuje s priporočeno višino terapevtskega odmerka. Glejte poglavje 4.4, 4.5 in 4.9 za navodila za prilagajanje odmerka.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina proti neoplastični agensi – inhibitorji protein-kinaze.
Oznaka ATC vet QL01XE91

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Toceranib je mala molekula, inhibitor multi-kinaze, z direktnim protitumorskim in antiangiogenim delovanjem. Toceranib selektivno inhibira tirozin kinazno aktivnost številnih split kinaza receptorov družine tirozin kinaze (RTK), med katerimi so nekateri vpleteni v rast tumorja, patološko angiogenezo in pojava metastaz. Toceranib inhibira aktivnost Flk-1/KDR tirozin kinaze (receptor rastnega faktorja žilnega endotela, VEGFR2), receptor rasnega faktorja trombocitov (PDGFR) in receptor faktorja matičnih celičnih analizah. Toceranib kaže anti proliferativen učinek na endotelne celice v *in vitro*. Toceranib inducira zastoj celičnega ciklusa in posledično apoptozo v linijah tumorskih celic z izraženo aktivirano mutacijo split kinazi RTK, c-Kit. Mastocitomi pri psih pogosto napredujejo v rasti prav pod vplivom mutirane c-Kit.

Učinkovitost in varnost oralnih tablet Palladia namenjenih za zdravljenje mastocitomov, sta bili ocenjeni v naključni, placebo kontrolirani, dvojno zakriti, multicentrični klinični študiji v praksi, ki je vključevala 151 psov s ponovljenimi kožnimi mastocitomi II ali III stopnje malignosti po Patnaiku, z/brez zasevkov v lokalnih limfnih vozlih. Študija je v praksi vključevala 6 tednov dvojno zakrito placebo kontrolirano fazo, ki ji je sledila nezakrita faza, kjer so psi prejeli zdravilo Palladia v trajanju povprečno 144 dni.

Pri psih zdravljenih z zdravilom Palladia je bil objektivni odgovor statistično značilno boljši (37,2%) v primerjavi s psi zdravljenih s placebo (7,9%). V šestih tednih zdravljenja je bil popoln odgovor dosežen pri 8,1% in delni odgovor pri 29,1% psov zdravljenih z zdravilom Palladia. Statistično značilno boljša je bil tudi sekundarna učinkovitost zdravila Palladia pred placebo, čas brez ponovitve bolezni. Srednji čas napredovanja za pse zdravljen z zdravilom Palladia je bil 9 do 10 tednov in za placebo zdravljen pse 3 tedne.

Psi, nosilci divjega tipa c-kit in psi, nosilci mutirane c-kit so se na zdravljenje odzvali signifikantno bolje kot placebo.

5.2 Farmakokinetični podatki

Pri oralnem dajanju toceraniba 3.25 mg/kg telesne teže v tabletah vsak drugi dan dva tedna (7 odmerkov) so poročani naslednji farmakokinetični parametri toceraniba v plazmi zdravih psov pasme Beagle:

Polovični čas eliminacije: ($t_{1/2}$) 17.2 ± 3.9 ur, čas do dosega maksimalne koncentracije v plazmi (T_{max}) je približno $6,2 \pm 2,6$ ur, najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) je približno 108 ± 41 ng/ml, najnižja koncentracija v plazmi (C_{min}) 18.7 ± 8.3 ng/ml in površina pod časovno krivuljo koncentracije v plazmi (AUC_{0-48}) 1640 ± 940 ng h/ml.

Toceranib se v visoki meri med 91% in 93% veže na proteine. Absolutna biorazpoložljivost toceraniba je po oralnem dajanju 3,25 mg/kg določena 86%.

Linearna farmakokinetika je bila opažena ne glede na odmerjanje pri odmerkih do 5 mg/kg danih dvakrat dnevno. V *in-vitro* študiji je bil toceranib primarno metaboliziran zaradi derivata N-oksida pri psih in mačkah. Ni podatkov o *in-vivo* jetrnem metabolizmu pri psih. *In-vivo* ni bilo opaznih razlik farmakokinetike med spoloma. Po oralnem dajanju se okoli 92% toceranibovega fosfata izloči z iztrebki, ostalih 7% se izloči z urinom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Jedro tablet:

Laktoza monohidrat
Celuloza, mikrokristalinična
Magnezijev stearat
Silicijev dioksid, koloidni
Krospovidon

Prevleka tablet:

Palladia 10 mg tablete:

Makrogol, titanijev dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin, hipomeloza, Indigo Carmin Lake (E132)

Palladia 15 mg tablete:

Makrogol, titanijev dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin, hipomeloza, Sunset Yellow lake (E110), Iron oxide rdeča (E172)

Palladia 50 mg tablete:

Makrogol, titanijev dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin, hipomeloza, smukec, Iron oxide rdeča (E172)

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Ni smiselno.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonasta škatla vsebuje štiri aluminijasta-PVC za otroke varna pretisna omota, vsak pretisni omot vsebuje 5 filmsko obloženih tablet.

Palladia filmsko obložene tablete so na voljo v 10 mg, 15 mg in 50 mg jakostih.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/09/100/001 (10 mg tablets)

EU/2/09/100/002 (15 mg tablets)

EU/2/09/100/003 (50 mg tablets)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23/09/2009

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 31/07/2014

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJ ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**

A. IMETNIK DOVOLJENJ ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca zdravila, odgovornega za sprostitvev serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Na veterinarski recept.

C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)

Ni smiselno.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Kartonska škatla/tablete

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Palladia 10 mg filmsko obložene tablete za pse.
Palladia 15 mg filmsko obložene tablete za pse.
Palladia 50 mg filmsko obložene tablete za pse.
Toceranib

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

Vsaka tableta vsebuje 10 mg toceraniba (kot toceranibov fosfat)
Vsaka tableta vsebuje 15 mg toceraniba (kot toceranibov fosfat)
Vsaka tableta vsebuje 50 mg toceraniba (kot toceranibov fosfat)

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

4. VELIKOST PAKIRANJA

20 tablet

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

{Alu-PVC/Pretisni omot}

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Palladia 10 mg tablete za pse.

Palladia 15 mg tablete za pse.

Palladia 50 mg tablete za pse.

Toceranib



2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zoetis

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
Palladia 10 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 15 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 50 mg filmsko obložene tablete za pse

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROŠČANJE SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Palladia 10 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 15 mg filmsko obložene tablete za pse
Palladia 50 mg filmsko obložene tablete za pse
toceranib

3. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGEIH SESTAVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje toceranibov fosfat ekvivalenten 10 mg, 15 mg ali 50 mg toceraniba kot zdravilno učinkovino.

Vsaka tableta vsebuje tudi laktozo monohidrat, celulozo, mikrokristalinično, magnezijev stearat, silicijev dioksid, koloidni in krospovidon.

Palladia so okrogle tablete prevlečene z obarvanim filmom, ki zniža tveganje za izpostavitve in pomaga pri identifikaciji pravilne jakosti tablete:

Palladia 10 mg: modra
Palladia 15 mg: oranžna
Palladia 50 mg: rdeča

4. INDIKACIJA(E)

Zdravljenje neoperabilnega Patnaika stopnje II (srednja stopnja) ali stopnje III (visoka stopnja) ponavljajočega se kožnega mastocitoma pri psih.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primeru brejosti ali laktacije pri psici ali pri psih namenjenih za vzrejo.

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri psih mlajših od 2 let ali lažjih od 3 kg telesne teže.

Ne uporabite pri psih s krvavitvami želodca. Lečeči veterinar bo presodil, če je to zdravilo za vašega psa.

6. NEŽELENI UČINKI

Rezultati kliničnih študij v praksi, ki so vključevale 151 zdravljenih in placebo zdravljenih psov, so pokazali, da so si klinični znaki bolezni (mastocitoma) in neželeni učinki povezani z zdravljenjem po naravi zelo podobni.

Nekateri zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali), povezani s Palladia tabletami so izguba teže, diareja, neutropenija (nizko število belih krvnih celic), kri v iztrebkih, hemoragična diareja/gastrointestinalne krvavitve, anoreksija, letargičnost, bruhanje, šepanje/mišično skeletne motnje, dehidracija, dermatitis, srbenje (vnetje kože, praskanje); povečana alanin aminotransferaza, trombocitopenija, znižan albumin in znižan hematokrit.

Pogosto opazni neželeni učinki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali), ki so imeli resne učinke so bruhanje, diareja, anoreksija, letargičnost, dehidracija, nekroza kože, vročina, kri v iztrebkih/hemoragična diareja, gastrointestinalne krvavitve in ulkusi, slabost, septikemija, izguba teže povišana alanin aminotransferaza, znižan hematokrit

Pogosto opazni toda z manj resnim učinkom so bili lokalna ali generalizirana bolečina, slabost, flatulenca, tahipneja, polidipsija, vročina, infekcije urinarnega trakta, povečan bilirubin, povišan kreatinin. Pri nekaterih psih izgine barva okoli nosu, nekateri psi spremenijo barvo dlake, ki postane svetlejša in nekateri psi izgubijo dlako.

Sledeči neželeni učinki so bili redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali) :

- Močno šepanje/mišično skeletne motnje
- Resen cirkulatorni šok
- Dve smrti sta bili verjetno povezani z zdravljenjem. Pri enem psu so patološki izvidi pokazali vaskularno trombozo z diseminirano intravaskularno koagulopatijo (DIC) in pankreatitis. Drugi pes je umrl po perforaciji želodca.
- Pri dveh sledečih poginih povezave z zdravljenjem ni bilo mogoče dokazati.
- Dva psa sta razvila epistakso, ki ni bila povezana s trombocitopenijo. Drugi pes je razvil epistakso z istočasno diseminirano intravaskularno koagulopatijo.
- Trije psi so kazali aktivnost podobno seizmičnim krčem toda povezava z zdravljenjem ni bila dokazana.

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Začetni odmerek je 3.25 mg toceraniba/kg telesne teže, odmerjen vsak drugi dan (za podrobnosti glej tabelo za odmerjanje).

Število tablet, ki jih bo prejel vaš pes bo prilagodil lečeči veterinar za obvladovanje neželenih učinkov. Odmerek mora biti enak kot ga predpiše vaš veterinar, tudi če se razlikuje od tabele za odmerjanje.

Dani odmerek naj temelji na veterinarjevi tedenski oceni prvih šest tednov in nato vsakih šest tednov.

Trajanje zdravljenja je odvisno od odgovora na zdravljenje. Zdravljenje naj se nadaljuje v primeru stabilnosti bolezni, delnega ali popolnega odgovora pod pogojem, da zdravljeni žival produkt dobro prenaša. V primeru napredovanja tumorja, je malo verjetno, da bo zdravljenje uspešno zato naj se ponovno oceni.

TABELA ZA ODMERJANJE: TABLETE PALLADIA: 3.25 mg/kg TELESNE TEŽE

Telesna teža psa (kg)	Število tablet				
	10 mg (modra)		15 mg (oranžna)		50 mg (rdeča)
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

* število zahtevanih tablet za psa pod 5.0 kg ali nad 63 kg telesne teže, se izračuna na osnovi 3.25 mg/kg sistema odmerjanja.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Tablete se lahko dajejo s hrano ali brez.

Tablete morajo biti dane cele in se ne smejo razpoloviti, lomiti ali drobiti. Če pes zlomljeno tableto po žvečenju zavrne, jo je potrebno odstraniti. Za doseg pravilnega odmerjanja bo potrebno kombinirati različne jakosti (»barve«), kot je opisano v tabeli.

Če je bil odmerek izpuščen, se da naslednji odmerek, kot je predpisano. odmerka ne povečujte ali podvajajte. Če ste dali več tablet, kot je predpisano, se posvetujte s svojim veterinarjem.

Po odmerjanju psa pazljivo opazujte, da zagotovite zaužitje vsake tablete.

Obstajajo nekatera zdravila, ki jih vaš pes med zdravljenjem ne sme dobiti, ker lahko povzročijo resne neželene učinke. Vašemu veterinarju povejte o vseh zdravilih, vključno z zdravili brez recepta, ki jih nameravate dati vašemu psu.

Podatki o morebitni navzkrižni rezistenci z drugimi citostatičnimi produkti niso na voljo.

10. KARENCA

Ni smiselna.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na zunanji ovojnini po EXP. Za shranjevanje ni posebnih navodil.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebni previdnostni ukrepi za vsako živalsko vrsto:

Pri vsakemu mastocitomu, ki ga je možno operativno zdraviti, naj bo operacija prva izbira zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Pse je potrebno skrbno nadzorovati. Po potrebi se bo odmerek znižal in/ali prekinil zaradi obvladovanja neželenih učinkov. Zdravljenje je potrebno preverjati prvih šest tednov tedensko, nato vsakih šest tednov ali v intervalih po presoji veterinarja. Vrednotenje naj vključuje oceno kliničnih znakov, ki jih poroča lastnik živali. Lečeči veterinar bo vašemu psu po potrebi vzel vzorce krvi in urina, da opravi potrebne preglede.

- Zdravljenje z zdravilom Palladia prekinite takoj in se posvetujte z vašim veterinarjem, če opazite katerekoli navedene spremembe pri vašem psu:
 - Zavračanje hrane
 - Bruhanje ali vodene iztrebke (diarejo), posebej če je pogostejša kot dvakrat v 24 urah
 - Črne katranaste iztrebke
 - Svetlo rdečo kri v izbruhani vsebini ali iztrebkih
 - Nepojasnjene podplutbe ali krvavitve
 - Pri ostalih spremembah, ki sprožijo vašo zaskrbljenost

Zdravljenje je potrebno začasno ali trajno prekiniti, če se resni neželeni učinki ponovijo ali perzistirajo, kljub pravilni podporni terapiji in zmanjšanju odmerka.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

- Otroci ne smejo priti v stik s Palladia-o. Otroci ne smejo priti v stik z iztrebki, urinom ali izbruhano vsebino zdravljenih psov.
- Če ste noseči, zdravila Palladia ne dajajte rutinsko. Če se odločite dajati tablete vašemu psu, bodite posebno pozorni in sledite spodaj opisanim postopkom rokovanja.
- V primeru nenamernega zaužitja (pogoltnjena ali pojedena) zdravila Palladia se vi ali vaš družinski član takoj posvetujte z zdravnikom. Pomembno je, da zdravniku pokažete to navodilo za uporabo. V primeru nenamernega zaužitja zdravila Palladia se lahko pojavijo želodčne motnje vključno z bruhanjem ali diarejo.

Sledeči postopek rokovanja z zdravilom Palladia bo pomagal zmanjšati tveganje za izpostavitve zdravilni učinkovini za vas in druge družinske člane v gospodinjstvu:

- Kdorkoli daje zdravilo Palladia vašemu psu, si naj po rokovanju s tabletami vedno umije roke.
- Ko ravnate s tabletami:
 - Ne lomite ali drobite tablet
 - Palladia tablete dajte vašemu psu takoj po odstranitvi iz pretisnega omota in jih ne puščajte na mestih, kjer lahko pride do stika/ zaužitja pri otrocih.
 - Ko odstanite tableto, pretisni omot vsakokrat vrnite v kartonasto škatlo.
 - Če ste Palladia tableto skrili v hrano, se prepričajte, da je pes zaužil celoten odmerek. S tem boste zmanjšali tveganja, da pridejo v stik z zdravilom Palladia otroci ali drugi člani v gospodinjstvu.

Brežost, laktacija in plodnost:

Ne uporabite pri brejih ali psihah v laktaciji ali pri psih namenjenih za razplod (glej poglavje 5).

Za druge sestavine v tem proti-angiogenem razredu proti neoplastičnih agensov je znano, da povečajo smrtnost embrijev in nenormalnosti pri fetusih. Ker je angiogeneza ključni element pri razvoju embrija in fetusa, se lahko pričakuje, da se bo inhibicija angiogeneze, ki sledi dajanju Palladie, odrazila v neželenih učinkih na brežost pri psih.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Ni študij o medsebojnem delovanju toceraniba. Podatki o morebitni navzkrižni rezistenci z drugimi citostatičnimi produkti niso na voljo.

Ker se verjetno v veliki večini toceranib izloči z jetrnim metabolizmom, je potrebno kombinacije z drugimi substancami, ki so zmožne inducirati ali inhibirati jetrne encime, uporabiti previdno.

Ni podatkov o tem do kakšne mere toceranib lahko vpliva na eliminacijo drugih substanc.

Nesteroidna protivnetna zdravila je potrebno uporabiti previdno v kombinaciji z zdravilom Palladia zaradi povečanega tveganja gastrointestinalne ulceracije ali perforacije.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Znaki prevelikega odmerjanja so bili opazovani v študiji toksičnosti opravljeni na zdravih odraslih psih pasme Beagle zdravljenih z 2 mg/kg, 4 mg/kg ali 6 mg toceraniba/kg enkrat vsak drugi dan 13 zaporednih tednov brez prekinitve odmerka. Toceranib so dobro prenašali pri 2 mg/kg, medtem ko so bili opaženi neželeni učinki pri nekaterih psih pri 4 mg/kg in zato največje toksične koncentracije ni bilo mogoče določiti.

Psi v skupini s po 6 mg/kg vsak drugi dan so kazali največ neželenih učinkov, ki so vključevali znižano ješčnost in izgubo telesne teže. Sporadično šepanje, otrdelost, slabost in bolečina v okončinah je izzvenelo brez zdravljenja. Pojav anemije in neutropenije ter eozinopenije je bil odvisen od odmerka. Dva psa (6 mg/kg) sta bila evtanazirana v približno treh tednih zaradi klinične toksičnosti povezane z zdravljenjem, ki so se kazali kot zmanjšanje ješčnosti do anoreksije in melene, hematohemeze z izgubo telesne teže.

Glavni tarčni organi toksičnosti vključujejo gastrointestinalni trakt, kostni mozeg, žleze in mišično skeletni sistem.

V primeru neželenih učinkov zaradi prekomernega odmerjanja naj se zdravljenje prekine do izboljšanja in nato nadaljuje s priporočeno višino terapevtskega odmerka.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJA

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

15. DRUGE INFORMACIJE

Kartonasta škatla vsebuje štiraluminijasta-PVC za otroke varna pretisna omota. Vsak pretisni omot vsebuje 5 tablet.

Tablete so dosegljive v treh različnih jakostih.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Posebne informacije za veterinarje

Pse je potrebno skrbno nadzorovati. Po potrebi se bo odmerek znižal in/ali prekinil zaradi obvladovanja neželenih učinkov. Zdravljenje je potrebno preverjati prvih šest tednov tedensko, nato vsakih šest tednov ali v intervalih po presoji veterinarja. Vrednotenje naj vključuje oceno kliničnih znakov, ki jih poroča lastnik živali.

Za pravilno uporabo tabele za prilagajanje odmerkov se svetuje spremljanje celotne krvne slike, serumskih biokemičnih parametrov in urinograma, pred začetkom zdravljenja in približno en mesec po začetku zdravljenja; nato vsakih šest mesecev ali kot določi veterinar. Periodično spremljanje laboratorijskih spremenljivk naj se zaključi v smislu kliničnih znakov in stanja živali ter rezultatov laboratorijskih spremenljivk pri predhodnih obiskih.

Varnost zdravila Palladia je bila ocenjena pri psih z mastocitomom s sledečim:

- Absolutno število neutrofilcev >1500/mikroliter
- Hematokrit > 25%
- Število trombocitov > 75,000/mikroliter
- ALT ali AST <3 X nad zgornjo referenčno mejo

- Bilirubin <1.25 X nad zgornjo mejo
- Kreatinin <2.5 mg/dl
- Sečnina v serumu < 1.5 X nad zgornjo mejo BUN

Palladia lahko povzroči žilno disfunkcijo, ki vodi v edem in tromboembolijo, vključno s pljučno tromboembolijo. Zdravljenje se prekine do izboljšanja kliničnih znakov oziroma dokler znaki klinične patologije popolnoma ne izzvenijo. Pred kirurškim posegom se zdravljenje prekine vsaj za 3 dni, da se zagotovi krvna homeostaza.

V primeru prisotnosti sistemske mastocitoze, naj se uvede standardno preventivno zdravljenje sistemskih učinkov (npr. H-1 in H-2 blokatorji) pred začetkom zdravljenja z zdravilom Palladia, v izogib ali zmanjšanje klinično signifikantne degranulacije mastocitov in posledično možnih resnih sistemskih stranskih učinkov.

Palladia lahko izzove diarejo ali gastrointestinalne krvavitve, ki so lahko resne in zahtevajo takojšnje zdravljenje. Prekinitev odmerjanja ali zmanjšanje odmerkov bo potrebno glede na resnost kliničnih znakov.

V redkih primerih so se pri psih zdravljenih z zdravilom Palladia pojavili resni ali včasih smrtni gastrointestinalni zapleti, ki so vključevali gastrointestinalno perforacijo. Če sumite na gastrointestinalne ulkuse, zaradi zdravila Palladia ali degranulacije mastocitoma, prekinite zdravljenje z zdravilom Palladia in zdravite kot je primerno.

Toceranib se metabolizira v jetrih in ker ni nobenih študij učinkovanja pri poslabšanem delovanju ledvic ali jeter, se pri psih z obolenji jeter uporablja previdno.

Zdravljenje je potrebno trajno prekiniti, če se resni neželeni učinki ponovno pojavijo ali vztrajajo ne glede na pravilno podporno terapijo in znižanju odmerka kot je opisano v sledeči tabeli.

Prilagajanje odmerkov na osnovi kliničnih znakov / patologije	
klinični znaki / patologija	Prilagajanje odmerka*
Anoreksija	
<50% zaužite hrane ≥ 2 dni	Prekiniti zdravljenje in spremeniti prehrano \pm podporna terapija, dokler se ješčnost ne popravi, nato znižanje odmerka za 0.5 mg/kg
Diareja	
<4 tekoči iztrebki/dan za < 2 dni ali mehki iztrebki	Ohraniti enak odmerek in začeti podporno terapijo
>4 vodeni iztrebki/dan ali ≥ 2 dni	Prekiniti zdravljenje dokler se iztrebki ne oblikujejo in začeti s podpornim zdravljenjem, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Gastrointestinalne krvavitve	
Sveža kri v iztrebku ali črn katranast iztrebek > kot 2 dni ali čista krvavitev ali krvni strdki v iztrebku	Prekiniti zdravljenje in začeti s podpornim zdravljenjem, dokler vsi klinični znaki krvi v iztrebku ne izginejo, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Hipoalbuminemija (albumin)	
Albumin <1.5 g/dl	Prekiniti zdravljenje dokler >1.5 g/dl in normalni klinični znaki, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Nevtropenija (število neutrofilcev)	
>1000/ μ l	Ohraniti enak odmerek
≤ 1000 / μ l ali nevtropenična vročina ali infekcija	Prekiniti zdravljenje dokler >1000/ μ l in normalni klinični znaki, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Anemija (hematokrit)	
>26%	Ohraniti enak odmerek
$\leq 26\%$	Prekiniti zdravljenje dokler >26 %, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Jetrna toksičnost (ALT, AST)	
>1X – 3X nad zgornjo referenčno mejo	Ohraniti enak odmerek; prekiniti uporabo hepatotoksičnih zdravil, če se uporabljajo
>3X nad zgornjo referenčno mejo	Prekiniti zdravljenje dokler $\leq 3X$ nad normalno mejo, prekiniti uporabo hepatotoksičnih zdravil, če se uporabljajo nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Ledvična toksičnost (kreatinin)	
<1.25 X nad zgornjo referenčno mejo	Ohraniti enak odmerek
$\geq 1.25 X$ nad zgornjo referenčno mejo	Prekiniti zdravljenje dokler <1.25 X nad normalno mejo, nato znižati odmerek za 0.5 mg/kg
Istočasna anemija, azotemija, hypoalbuminemija in hiperfosfatemija	
Prekinitev zdravljenja za 1 do 2 tedna dokler se vrednosti ne izboljšajo in je albumin >2.5 g/dl, nato znižanje odmerka za 0.5 mg/kg.	

* 0.5 mg/kg znižanje odmerka je znižanje s 3.25 mg/kg na 2.75 mg/kg ali z 2.75 mg/kg na 2.25 mg/kg. Odmerek ne sme biti < 2.2 mg/kg.