

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Palladia 10 mg comprimidos revestidos por película para cães
Palladia 15 mg comprimidos revestidos por película para cães
Palladia 50 mg comprimidos revestidos por película para cães

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância(s) ativa(s):

Cada comprimido revestido por película contém fosfato de toceranib equivalente a 10 mg, 15 mg ou 50 mg de toceranib.

Excipiente(s):

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Palladia 10 mg: Comprimidos redondos de cor azul

Palladia 15 mg: Comprimidos redondos de cor laranja

Palladia 50 mg: Comprimidos redondos de cor vermelha

Cada comprimido tem gravada num dos lados a dosagem (10, 15 ou 50) e o lado oposto sem qualquer gravação.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de mastocitomas cutâneos caninos recorrentes de grau II (grau intermédio) ou III (grau elevado) de Patnaik, não extirpáveis.

4.3 Contraindicações

Não administrar a cadelas gestantes ou lactantes ou a cães destinados a reprodução.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a cães com menos de 2 anos de idade ou com peso corporal inferior a 3kg.

Não administrar a cães com hemorragia gastrointestinal.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Para qualquer mastocitoma extirpável, a cirurgia deve ser a primeira opção de tratamento.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização em animais

Os animais devem ser cuidadosamente monitorizados. Caso ocorram reações adversas, pode ser necessário reduzir a dose e/ou descontinuar o tratamento. Nas primeiras 6 semanas de tratamento, os pacientes devem ser reavaliados semanalmente e, após esse período, devem fazer-se reavaliações a cada 6 semanas ou de acordo com a periodicidade estabelecida pelo médico veterinário assistente. As reavaliações devem ter em conta os sinais clínicos reportados pelos donos dos animais.

Para a utilização correta da tabela de ajuste da dose é aconselhável, antes do início do tratamento e um mês após o início do mesmo, realizar-se hemograma, bioquímica sanguínea e análises de urina. Estes exames devem ser repetidos a cada 6 semanas ou de acordo com a periodicidade estabelecida pelo médico veterinário assistente.

Os resultados laboratoriais devem ser monitorizados periodicamente e interpretados de acordo com a condição do animal e os sinais clínicos evidenciados e com os resultados das análises laboratoriais anteriores.

A segurança do medicamento veterinário em cães com mastocitoma foi avaliada de acordo com os parâmetros seguintes:

- Neutrófilos totais >1500/microlitro
- Hematócrito >25%
- Plaquetas >75,000/microlitro
- ALT ou AST <3 x limite superior do normal
- Bilirrubina <1.25 x limite superior do normal
- Creatinina <2.5 mg/dl
- Ureia sanguínea < 1.5 x limite superior do normal

O medicamento veterinário pode causar disfunção vascular que pode conduzir a edema ou tromboembolia, incluindo tromboembolia pulmonar. O tratamento deve ser descontinuado até que o estado clínico e a patologia clínica do paciente tenham normalizado. Antes de se submeter o animal a uma intervenção cirúrgica, o tratamento deve ser descontinuado pelo menos durante 3 dias de modo a garantir a homeostase vascular.

Se existir mastocitose sistémica, deverá ser feito um tratamento preventivo *standard* (por exemplo, com antagonistas H-1 e H-2), antes do início do tratamento com o medicamento veterinário, para evitar ou minimizar uma desgranulação dos mastócitos, clinicamente significativa, e consequentes efeitos secundários que podem ser potencialmente graves.

Tem sido associada a administração do medicamento veterinário a casos de diarreia ou hemorragia gastrointestinal, que podem ser graves e requerem tratamento imediato. A interrupção do tratamento e a redução da dose podem ser necessários dependendo da gravidade dos sinais clínicos.

Em casos raros, em cães tratados com o medicamento veterinário, ocorreram complicações gastrointestinais sérias, e por vezes fatais, incluindo perfuração gastrointestinal (ver secção 4.6). Se houver suspeita de úlcera gastrointestinal, devida ou não ao medicamento veterinário ou à desgranulação de mastócitos tumorais, a administração deste medicamento veterinário deve ser descontinuada e deverá ser instituído um tratamento adequado.

O toceranib é metabolizado no fígado e, na ausência de quaisquer estudos de toxicidade renal ou hepática, deve ser administrado com precaução em cães com insuficiência hepática.

O tratamento deve ser descontinuado permanentemente se persistirem reações adversas graves ou caso se verifique a sua recorrência após ter sido efetuado tratamento de suporte adequado e de se ter realizado o ajuste de dose, tal como descrito na tabela seguinte:

Ajuste na dose com base nos sinais clínicos / Patologia	
Sinais Clínicos / Patologia	Ajuste de dose*
Anorexia	
<50% de ingestão de comida ≥ 2 dias	Descontinuar o tratamento, alterar a dieta \pm tratamento de suporte até que se verifique um aumento do apetite e, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Diarreia	
<4 defeções líquidas/dia em menos de 2 dias ou fezes moles	Manter a dose e instituir tratamento de suporte
>4 defeções líquidas/dia ou ≥ 2 dias	Descontinuar o tratamento até que se formem fezes sólidas e instituir tratamento médico de suporte, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Hemorragia Gastrointestinal	
Presença de sangue não digerido, fezes escuras por >2 dias ou hemorragia franca ou coágulos de sangue nas fezes	Descontinuar o tratamento e instituir tratamento de suporte até resolução de todos os sinais clínicos de hemorragia, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Hipoalbuminemia (albumina)	
Albumina <1.5 g/dl	Descontinuar o tratamento até que o valor da albumina seja >1,5 g/dl e normalização dos sinais clínicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Neutropenia (contagem de neutrófilos)	
>1000/ μ l	Manter a dose
≤ 1000 / μ l ou febre neutropénica ou infeção	Descontinuar o tratamento até atingir valores >1000/ μ l e normalização dos sinais clínicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Anemia (hematócrito)	
>26%	Manter a dose
$\leq 26\%$	Descontinuar o tratamento até que o hematócrito seja >26%, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Toxicidade Hepática (ALT, AST)	
>1x – 3x limite superior do normal	Manter a dose; se estiverem a ser utilizados, descontinuar o tratamento com medicamentos que sejam hepatotóxicos.
>3x limite superior do normal	Descontinuar o tratamento até atingir valores $\leq 3x$ o limite superior do normal, se estiverem a ser utilizados, descontinuar o tratamento com medicamentos que sejam hepatotóxicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Toxicidade Renal (creatinina)	
<1,25x limite superior do normal	Manter a dose
$\geq 1,25x$ limite superior do normal	Descontinuar o tratamento até atingir valores <1,25x o limite superior do normal, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Anemia, azotemia, hipoalbuminemia e hiperfosfatemia concomitantes	
Descontinuar o tratamento durante 1 ou 2 semanas até melhoria dos parâmetros e até que os valores de albumina >2,5 g/dl, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg.	

*A redução da dose em 0,5 mg/kg corresponde a uma redução de 3,25 mg/kg para 2,75 mg/kg ou de 2,75 mg/kg para 2,25 mg/kg. A dose não deve ser <2,2 mg/kg.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

O medicamento veterinário pode afetar a fertilidade masculina e feminina e o desenvolvimento embrionário/fetal. Evitar o contacto da pele com os comprimidos do medicamento veterinário, fezes, urina e vômito de cães submetidos ao tratamento. Os comprimidos não devem ser partidos ou triturados, devendo administrar-se inteiros. Se um comprimido partido for rejeitado pelo animal após ter sido mastigado, deve ser eliminado. Lavar as mãos com água abundante e sabão depois do contacto com o medicamento veterinário ou com vômito, urina ou fezes de animais tratados.

As mulheres grávidas não devem, por rotina, administrar o medicamento veterinário e devem evitar o contacto com as fezes, urina e vômito de cães em tratamento, bem como com comprimidos partidos ou humedecidos.

A ingestão do medicamento veterinário pode ser prejudicial para as crianças. As crianças não devem ter contacto com o medicamento veterinário. Manter as crianças afastadas de fezes, urina ou vômito de cães em tratamento.

Se ocorrer ingestão acidental do medicamento veterinário pode ocorrer desconforto gastrointestinal caracterizado por vômitos e diarreia. Em caso de ingestão acidental dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo do medicamento.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Os resultados de um estudo clínico envolvendo 151 cães tratados com o medicamento veterinário e com um placebo, mostraram que os sinais clínicos da doença (mastocitoma) e as reações adversas relacionadas com o tratamento são muito semelhantes.

Muito frequentes (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados)

Ligeiras a moderadas:

- Diarreia, neutropenia, perda de peso, sangue nas fezes/diarreia hemorrágica, anorexia, letargia, vômito; claudicação / perturbações músculo-esqueléticas, desidratação, dermatite, prurido, aumento da alanina aminotransferase, trombocitopenia, diminuição da albumina, diminuição do hematócrito.

Frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)

Graves:

- Vômito, diarreia, anorexia, letargia, desidratação, pirexia, sangue nas fezes/ diarreia hemorrágica/ hemorragia gastrointestinal, ulceração duodenal, náuseas, septicemia, necrose cutânea, perda de peso, aumento da alanina aminotransferase, diminuição do hematócrito.

Ligeiras a moderadas:

- Dor localizada ou generalizada, náuseas, taquipneia, polidipsia, flatulência, pirexia, despigmentação nasal, alterações na cor do pêlo, alopecia, infeções do trato urinário, aumento da bilirrubina, aumento da creatinina.

Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)

- Claudicação/ perturbações músculo-esqueléticas graves.
- Choque circulatório grave.
- Durante o estudo houve duas mortes possivelmente relacionadas com o tratamento. Um dos cães apresentava trombose vascular com coagulopatia intravascular disseminada (CID) e pancreatite. O outro cão morreu devido a perfuração gástrica.
- Ocorreram mais duas mortes, contudo não se estabeleceu qualquer relação de causalidade com o tratamento.

- Dois cães apresentaram epistaxis sem relação com trombocitopenia. Outro cão apresentou epistaxis concorrente com coagulopatia intravascular disseminada.
- Três cães apresentaram perda de consciência momentânea, sem que pudesse ter sido estabelecida qualquer relação de causalidade com o tratamento.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Não administrar a cadelas gestantes ou lactantes ou em cães destinados a reprodução (ver secção 4.3). Outros compostos anti-angiogénicos dos agentes antineoplásicos são conhecidos por aumentarem as taxas de mortalidade embrionária e as anomalias fetais. Uma vez que a angiogénese é um componente crítico no desenvolvimento embrionário e fetal, a sua inibição pela administração do medicamento veterinário pode originar reações adversas na gravidez das cadelas.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Toceranib. Não há informação disponível relativamente a potencial resistência cruzada com outros citostáticos. Uma vez que o Toceranib é eliminado em grande parte por metabolização hepática, a administração concomitante de substâncias que possam estimular ou inibir as enzimas hepáticas deve ser feita com precaução.

Não é conhecido o efeito que o Toceranib pode ter na eliminação de outras substâncias.

A administração concomitante de anti-inflamatórios não esteróides com o medicamento veterinário deve ser feita com precaução devido ao risco acrescido de perfuração ou úlcera gastrointestinal.

4.9 Posologia e via de administração

Via oral.

Os comprimidos podem ser administrados com ou sem comida.

A dose inicial recomendada é 3,25 mg de toceranib/kg de peso corporal, administrada em dias alternados (ver Quadro de Dosagem).

A dose a administrar deverá ser determinada semanalmente pelo médico veterinário, durante as primeiras seis semanas, e depois de seis em seis semanas. A duração do tratamento depende da resposta a esse tratamento. Deve-se continuar a terapêutica com a doença estável ou se houver resposta parcial ou completa ao tratamento, desde que o medicamento veterinário seja suficientemente bem tolerado. No caso de haver progressão tumoral, é pouco provável o sucesso do tratamento e a terapêutica deverá ser reavaliada.

QUADRO DE DOSAGEM: PALLADIA COMPRIMIDOS A 3,25 MG/KG DE PESO CORPORAL

Peso corporal do Cão (kg)	Número de Comprimidos				
	10 mg (azul)		15 mg (laranja)		50 mg (vermelho)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	mais	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	mais	1		
11,6 – 13,0	1	mais	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	mais	3		
17,7 – 19,2	1			mais	1
19,3 – 20,7			1	mais	1
20,8 – 23,0	2			mais	1
23,1 – 26,9			2	mais	1
27,0 – 29,9			3	mais	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			mais	2
34,7 – 36,1			1	mais	2
36,2 – 38,4	2			mais	2
38,5 – 43,0			2	mais	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			mais	3
50,0 – 51,5			1	mais	3
51,6 – 53,8	2			mais	3
53,9 – 58,4			2	mais	3
58,5 – 63,0*					4

* O número de comprimidos necessário para cães com peso corporal inferior a 5,0 kg ou superior a 63 kg, deve ser calculado com base no regime posológico de 3,25 mg/kg.

Ajuste/redução de dose:

Para minimizar as reações adversas, a dose pode ser reduzida para 2,75 mg/kg ou para 2,25 mg/kg de peso corporal, administrada em dias alternados ou o tratamento pode também ser descontinuado até duas semanas (ver secção 4.5 - Quadro de Ajuste de Dose).

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Foram observados sinais de sobredosagem num estudo de toxicidade efetuado em cães adultos saudáveis de raça Beagle tratados com 2 mg/kg, 4 mg/kg ou 6 mg de toceranib/kg uma vez por dia em dias alternados, durante 13 semanas consecutivas. O toceranib foi bem tolerado na dose de 2 mg/kg enquanto na dose de 4 mg/kg alguns cães apresentaram reações adversas, pelo que não foi possível estabelecer a NOAEL.

Cães tratados com 6 mg/kg em dias alternados exibiram a maioria das reações adversas, incluindo diminuição do consumo de alimento e perda de peso. Também se verificaram esporadicamente e relacionadas com a dose, claudicação, rigidez, fraqueza e dor nos membros, que foram resolvidas sem tratamento. Também relacionadas com a dose ocorreram ainda anemia, neutropenia e eosinopenia. Aproximadamente às 3 semanas, dois cães tratados com 6 mg/kg foram submetidos a eutanásia devido a toxicidade clínica, que se manifestou inicialmente por diminuição de ingestão de alimento e melena, culminando em anorexia, perda de peso e hematoquesia.

Os principais órgãos atingidos pela toxicidade incluíram o trato gastrointestinal, medula óssea, gônadas e sistema músculo-esquelético.

No caso de ocorrência de reações adversas consequentes da sobredosagem, o tratamento deve ser descontinuado até à resolução das mesmas, e depois finalizado com a dose terapêutica recomendada. Ver secções 4.4, 4.5 e 4.9 para orientações sobre o ajuste da dose.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes Antineoplásicos – Outros inibidores da Proteína-quinase.
Código ATCvet: QL01EX90

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Toceranib é uma molécula pequena, inibidor múltiplo dos recetores da tirosina-quinase, com atividade direta anti-tumoral e anti-angiogénica. O toceranib inibe seletivamente múltiplos recetores da tirosina-quinase (RTK), alguns dos quais estão implicados no crescimento tumoral, na angiogénese patológica e na progressão metastática do tumor. Em ensaios bioquímicos e celulares, toceranib inibiu a atividade da tirosina-quinase Flk-1/KDR (recetor do fator de crescimento endotelial vascular, VEGFR2), do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) e do recetor do fator das células estaminais (c-kit). *In vitro*, o toceranib exibiu um efeito antiproliferativo nas células endoteliais. Toceranib induz o fim do ciclo celular e subsequente apoptose em linhas de células tumorais que expressam mutações ativas na quinase RTK, c-kit. O crescimento do mastocitoma canino surge frequentemente com a ativação da mutação no c-kit.

A eficácia e a segurança dos comprimidos de Palladia para o tratamento de mastocitomas foram avaliadas num estudo aleatório, multicêntrico, com dupla-ocultação, controlado com placebo, envolvendo 151 cães com mastocitoma cutâneo recorrente, de grau II ou III de Patnaik, com ou sem metastização para os gânglios linfáticos regionais. O estudo clínico de 6 semanas, duplamente cego e controlado com placebo foi seguido de uma fase sem ocultação em que foi administrado Palladia a todos os animais com uma duração média de tratamento de 144 dias.

Os cães tratados com Palladia tiveram uma taxa de resposta objetiva significativamente mais elevada (37,2%) comparativamente com os cães tratados com placebo (7,9%). 6 semanas após o tratamento, verificou-se uma resposta completa em 8,1% e uma resposta parcial em 29,1% dos cães tratados com Palladia. Verificou-se ainda uma vantagem significativa de Palladia sobre o placebo nos objetivos de avaliação secundários e no tempo de progressão do tumor. Nos cães tratados com Palladia, a média do tempo até à progressão do tumor foi 9 a 10 semanas e para os cães tratados com placebo foi 3 semanas.

Os animais portadores de c-kit do tipo selvagem ou com mutação no c-kit responderam de forma significativamente melhor ao tratamento que ao placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Na dose de 3,25 mg de toceranib/kg de peso corporal, administrado por via oral em dias alternados, durante 2 semanas (7 administrações), foram reportados os seguintes parâmetros farmacocinéticos de toceranib no plasma de Beagles saudáveis: semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) 17.2 ± 3.9 horas, tempo para concentração máxima no plasma (T_{max}) aproximadamente 6.2 ± 2.6 horas, concentração plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente 108 ± 41 ng/ml, concentração plasmática mínima (C_{min}) 18.7 ± 8.3

ng/ml e a área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

A ligação de toceranib às proteínas plasmáticas é elevada, entre os 91% e os 93%. A biodisponibilidade absoluta de toceranib quando administrado oralmente na dose de 3,25 mg/kg é de 86%.

Verifica-se um perfil farmacocinético linear, independente da via de administração, para doses superiores a 5 mg/kg, administradas duas vezes ao dia. Num estudo *in vitro*, o metabolismo de toceranib originou principalmente um derivado do N-óxido, em cães e gatos.

Não existem dados *in vivo* sobre o metabolismo hepático em cães.

Não se observaram diferenças farmacocinéticas entre os géneros num estudo *in vivo*.

Aproximadamente 92% de fosfato de toceranib administrado oralmente é excretado nas fezes e 7% é excretado na urina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos:

Lactose monohidratada

Celulose microcristalina

Estearato de magnésio

Dióxido de silicone coloidal

Crospovidona

Revestimento dos comprimidos:

Palladia 10 mg comprimidos:

Macrogol, dióxido de titânio (E171), lactose monohidratada, triacetina, hipromelose, laca de índigo carmim (E132).

Palladia 15 mg comprimidos:

Macrogol, dióxido de titânio (E171), lactose monohidratada, triacetina, hipromelose, laca de alumínio amarelo-sol (E110), óxido de ferro vermelho (E172).

Palladia 50 mg comprimidos:

Macrogol, dióxido de titânio (E171), lactose monohidratada, triacetina, hipromelose, talco, óxido de ferro vermelho (E172).

6.2 Incompatibilidades principais

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Caixa de cartão com quatro blisters de alumínio-PVC resistentes à abertura por crianças. Cada blister contém 5 comprimidos revestidos por película.

Palladia comprimidos revestidos por película estão disponíveis nas dosagens de 10 mg, 15 mg e 50 mg.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 23/09/2009
Data da última renovação: 31/07/2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão /comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Palladia 10 mg comprimidos revestidos por película para cães
Palladia 15 mg comprimidos revestidos por película para cães
Palladia 50 mg comprimidos revestidos por película para cães
toceranib.

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido contém 10 mg de toceranib (como fosfato de toceranib).
Cada comprimido contém 15 mg de toceranib (como fosfato de toceranib).
Cada comprimido contém 50 mg de toceranib (como fosfato de toceranib).

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

20 comprimidos.

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).



6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Antes de usar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

USO VETERINÁRIO - medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

16. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blisters Alu/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Palladia 10 mg comprimidos para cães
Palladia 15 mg comprimidos para cães
Palladia 50 mg comprimidos para cães
toceranib.



2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zoetis

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. MENÇÃO “USO VETERINÁRIO”

USO VETERINÁRIO.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO:

Palladia 10 mg comprimidos revestidos por película para cães

Palladia 15 mg comprimidos revestidos por película para cães

Palladia 50 mg comprimidos revestidos por película para cães

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:

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

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

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

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Palladia 10 mg comprimidos revestidos por película para cães

Palladia 15 mg comprimidos revestidos por película para cães

Palladia 50 mg comprimidos revestidos por película para cães

toceranib

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada comprimido revestido por película contém, como substância ativa, fosfato de toceranib equivalente a 10 mg, 15 mg ou 50 mg de toceranib.

Cada comprimido contém também lactose monohidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silicone coloidal e crospovidona.

Palladia são comprimidos redondos revestidos por uma película colorida, de forma a reduzir o risco de exposição e ajudar a identificar corretamente as diferentes dosagens.

Palladia 10 mg: azul

Palladia 15 mg: laranja

Palladia 50 mg: vermelha

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento de mastocitomas cutâneos caninos recorrentes de grau II (grau intermédio) ou III (grau elevado) de Patnaik, não extirpáveis.

5. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar a cadelas gestantes ou lactantes ou a cães destinados a reprodução.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a cães com menos de 2 anos de idade ou com peso corporal inferior a 3kg.

Não administrar a cães com hemorragias do estômago. Se ocorrer com o seu cão, o seu médico veterinário dar-lhe-à o aconselhamento adequado à situação.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Os resultados de um estudo clínico envolvendo 151 cães tratados com o medicamento veterinário e com um placebo, mostraram que os sinais clínicos da doença (mastocitoma) e as reações adversas relacionadas com o tratamento são muito semelhantes.

Algumas das reações adversas muito frequentes (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados) associadas ao medicamento veterinário são perda de peso, diarreia, neutropenia (baixo número de glóbulos brancos), sangue nas fezes/diarreia hemorrágica, anorexia, letargia, vômito, claudicação / perturbações músculo-esqueléticas, desidratação, dermatite, prurido (irritação da pele, comichão), aumento da alanina aminotransferase, trombocitopenia, diminuição da albumina, diminuição do hematócrito.

Outros efeitos secundários que são frequentemente observados (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados) e que podem ocasionar reações graves, são vômito, diarreia, anorexia, letargia, desidratação, necrose cutânea, febre, sangue nas fezes/ diarreia hemorrágica/ hemorragia gastrointestinal e úlceras, náuseas, septicémia, perda de peso, aumento da alanina aminotransferase, diminuição do hematócrito.

Outras reações, que também são frequentemente observadas mas com efeitos menos graves, são dor localizada ou generalizada, náuseas, flatulência, taquipneia, polidipsia, febre, infeções do trato urinário, aumento da bilirrubina, aumento da creatinina. Alguns animais podem também apresentar uma perda de cor no focinho junto ao nariz, outros apresentam alteração na cor do pêlo que aparenta ser ligeira e alguns podem perder pêlo.

As reações adversas seguintes são pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados):

- Claudicação/ perturbações músculo-esqueléticas graves.
- Choque circulatório grave.
- Durante o estudo houve duas mortes possivelmente relacionadas com o tratamento. Um dos cães apresentava trombose vascular com coagulopatia intravascular disseminada (CID) e pancreatite. O outro cão morreu devido a perfuração gástrica.
- Ocorreram mais duas mortes, contudo não se estabeleceu qualquer relação de causalidade com o tratamento.
- Dois cães apresentaram epistaxis sem relação com trombocitopenia. Outro cão apresentou epistaxis concorrente com coagulopatia intravascular disseminada.
- Três cães apresentaram perda de consciência momentânea, sem que pudesse ter sido estabelecida qualquer relação de causalidade com o tratamento.

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento não foi eficaz, por favor informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).



8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

A dose inicial recomendada é 3,25 mg de toceranib/kg de peso corporal, administrada em dias alternados (ver Quadro de Dosagem).

O número de comprimidos a serem administrados ao seu cão deve ser determinado pelo seu médico veterinário para minimizar efeitos secundários. Assim, o número de comprimidos a administrar deve ser a dose prescrita pelo médico veterinário, mesmo que diferente da que se encontra no quadro seguinte.

A dose a administrar deverá ser a determinada semanalmente pelo médico veterinário, durante as primeiras seis semanas, e depois de seis em seis semanas.

A duração do tratamento depende da resposta a esse tratamento. O tratamento deve continuar se a doença está estável ou se houver resposta parcial ou completa ao tratamento, desde que o medicamento veterinário seja suficientemente bem tolerado. No caso de haver progressão tumoral, é pouco provável o sucesso do tratamento e a terapêutica deverá ser reavaliada.

QUADRO DE DOSAGEM: PALLADIA COMPRIMIDOS: 3,25 MG/KG PESO CORPORAL

Peso corporal do Cão (kg)	Número de Comprimidos				
	10 mg (azul)		15 mg (laranja)		50 mg (vermelho)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	mais	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	mais	1		
11,6 – 13,0	1	mais	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	mais	3		
17,7 – 19,2	1			mais	1
19,3 – 20,7			1	mais	1
20,8 – 23,0	2			mais	1
23,1 – 26,9			2	mais	1
27,0 – 29,9			3	mais	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			mais	2
34,7 – 36,1			1	mais	2
36,2 – 38,4	2			mais	2
38,5 – 43,0			2	mais	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			mais	3
50,0 – 51,5			1	mais	3
51,6 – 53,8	2			mais	3
53,9 – 58,4			2	mais	3
58,5 – 63,0*					4

* O número de comprimidos necessário para cães com peso corporal inferior a 5,0 kg ou superior a 63 kg, deve ser calculado com base na dose de 3,25 mg/kg.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Os comprimidos podem ser administrados com ou sem comida.

Os comprimidos devem ser administrados inteiros, não devendo ser divididos, partidos ou triturados. Se um comprimido partido for rejeitado pelo animal após ter sido mastigado, deve ser eliminado. De forma a obter-se a dose correta pode ser necessário combinar os comprimidos de diferentes dosagens (“cores”), de acordo com o descrito na tabela com o quadro de dosagem.

Se uma dose for esquecida, a dose seguinte deve ser administrada normalmente conforme a prescrição. Não aumentar ou duplicar a dose. Se forem administrados mais comprimidos do que aqueles que foram prescritos, contactar o seu médico veterinário.

Em cada administração, deve observar cuidadosamente o cão de forma a assegurar-se que cada comprimido foi engolido.

Há alguns medicamentos que não devem ser dados ao seu cão durante o tratamento porque juntos podem causar reações adversas graves. Informar o seu médico veterinário sobre todos os medicamentos, mesmo os de venda livre, que esteja a administrar ao seu cão.

Não há informação disponível relativamente a potencial resistência cruzada com outros citostáticos.

10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem depois de “EXP”. Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie alvo:

Para qualquer mastocitoma com indicação cirúrgica, a cirurgia deve ser a primeira opção de tratamento.

Precauções especiais para a utilização em animais:

Os animais devem ser cuidadosamente monitorizados. Caso ocorram reações adversas, pode ser necessário reduzir a dose e/ou descontinuar o tratamento. Nas primeiras 6 semanas de tratamento, os pacientes devem ser reavaliados semanalmente e, após esse período, devem fazer-se reavaliações a cada 6 semanas ou de acordo com a periodicidade estabelecida pelo médico veterinário assistente. Nestas avaliações, o seu médico veterinário pode ter que realizar análises de sangue e urina.

- Parar imediatamente a administração do medicamento veterinário e contactar o seu médico veterinário se verificar no seu cão qualquer uma das situações seguintes:
 - ✓ Recusa em comer.
 - ✓ Vômitos ou fezes líquidas (diarreia), especialmente se a frequência for superior a duas vezes em 24 horas.
 - ✓ Fezes escuras.
 - ✓ Sangue vermelho vivo nas fezes ou vômito.
 - ✓ Hemorragias ou contusões sem justificação.
 - ✓ Ou qualquer alteração que o seu cão apresente e lhe cause apreensão.

O tratamento deve ser descontinuado permanentemente se persistirem reações adversas graves ou caso se verifique a sua recorrência após ter sido efetuado tratamento de suporte adequado e ajuste da dose.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

- As crianças não devem ter contacto com o medicamento veterinário. Manter as crianças afastadas das fezes, urina ou vômito de cães em tratamento.
- Se estiver grávida não deve, por rotina, administrar o medicamento veterinário; no entanto, se decidir administrar os comprimidos ao seu cão, deve ter particular cuidado e seguir os procedimentos abaixo indicados.
- Se você ou algum membro da família ingerir acidentalmente o medicamento veterinário (engolido ou mastigado) dirija-se imediatamente a um médico. É importante mostrar ao médico este folheto informativo. No caso de ingestão acidental pode sentir desconforto ao nível do estômago, incluindo vômitos e diarreia.

Os procedimentos seguintes podem ajudar, a si e a outras pessoas do seu lar, a diminuir o risco de exposição ao ingrediente ativo do medicamento veterinário:

- Qualquer pessoa do seu lar que administre o medicamento veterinário ao seu cão deve sempre lavar as mãos após manipular os comprimidos.
- Ao manipular os comprimidos:
 - ✓ Não partir nem triturar os comprimidos.
 - ✓ Os comprimidos do medicamento veterinário devem ser administrados ao seu cão imediatamente após serem removidos do blister e não devem ser deixados de uma forma que permita ser manipulados/engolidos por crianças.
 - ✓ O blister deve ser sempre mantido na embalagem original, logo após a retirada de um ou mais comprimidos.
 - ✓ Se o comprimido do medicamento veterinário for “escondido” na comida, deve assegurar-se que o seu cão comeu a totalidade. Isso reduzirá o risco das crianças ou outros elementos do seu lar terem contacto acidental com o medicamento veterinário.

Gestação, lactação e fertilidade:

Não administrar a cadelas gestantes ou lactantes ou em cães destinados a reprodução (ver secção 5). Outros compostos anti-angiogénicos dos agentes antineoplásicos são conhecidos por aumentarem as taxas de mortalidade embrionária e as anomalias fetais. Uma vez que a angiogénese é um componente crítico no desenvolvimento embrionário e fetal, a sua inibição pela administração do medicamento veterinário pode originar reações adversas na gestação das cadelas.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Não foram realizados estudos de interação com Toceranib. Não há informação disponível relativamente a potencial resistência cruzada com outros citostáticos. Uma vez que o Toceranib é eliminado em grande parte por metabolização hepática, a administração concomitante de substâncias que possam estimular ou inibir as enzimas hepáticas deve ser feita com precaução.

Não é conhecido o efeito que o Toceranib pode ter na eliminação de outras substâncias.

A administração concomitante de anti-inflamatórios não esteróides com o medicamento veterinário deve ser feita com precaução devido ao risco acrescido de perfuração ou úlcera gastrointestinal.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Foram observados sinais de sobredosagem num estudo de toxicidade efectuado em cães adultos saudáveis de raça Beagle tratados com 2 mg/kg, 4 mg/kg ou 6 mg de toceranib/kg uma vez por dia em dias alternados, durante 13 semanas consecutivas. O toceranib foi bem tolerado na dose de 2 mg/kg enquanto na dose de 4 mg/kg alguns cães apresentaram reações adversas.

Cães tratados com 6 mg/kg em dias alternados exibiram a maioria das reações adversas, incluindo diminuição do consumo de alimento e perda de peso. Também se verificaram esporadicamente e

relacionadas com a dose, claudicação, rigidez, fraqueza e dor nos membros, que foram resolvidas sem tratamento. Também relacionadas com a dose ocorreram ainda anemia, neutropenia e eosinopenia. Aproximadamente às 3 semanas, dois cães tratados com 6 mg/kg foram submetidos a eutanásia devido a toxicidade clínica, que se manifestou inicialmente por diminuição de ingestão de alimento e melena, culminando em anorexia, perda de peso e hematoquesia.

Os principais órgãos atingidos pela toxicidade incluíram o tracto gastrointestinal, medula óssea, gónadas e sistema músculo-esquelético.

No caso de ocorrência de reações adversas consequentes da sobredosagem, o tratamento deve ser descontinuado até à resolução das mesmas, e depois finalizado com a dose terapêutica recomendada.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Caixa de cartão com quatro blisters de alumínio-PVC resistentes à abertura por crianças. Cada blister contém 5 comprimidos.

Os comprimidos estão disponíveis em três dosagens diferentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Informações especiais para o médico veterinário

Os animais devem ser cuidadosamente monitorizados. Caso ocorram reações adversas, pode ser necessário reduzir a dose e/ou descontinuar o tratamento. Nas primeiras 6 semanas de tratamento, os pacientes devem ser reavaliados semanalmente e, após esse período, devem fazer-se reavaliações a cada 6 semanas ou de acordo com a periodicidade estabelecida pelo médico veterinário. As reavaliações devem ter em conta os sinais clínicos reportados pelos donos dos animais.

Para a utilização correta da tabela de ajuste da dose é aconselhável, antes do início do tratamento e um mês após o início do mesmo, realizar-se hemograma completo, bioquímica sanguínea e análises de urina. Estes exames devem ser repetidos a cada 6 semanas ou de acordo com a periodicidade estabelecida pelo médico veterinário assistente.

Os resultados laboratoriais devem ser monitorizados periodicamente e interpretados de acordo com a condição do animal e os sinais clínicos evidenciados e com os resultados das análises laboratoriais anteriores.

A segurança do medicamento veterinário em cães com mastocitoma foi avaliada de acordo com os parâmetros seguintes:

- Neutrófilos totais >1500/microlitro
- Hematócrito >25%

- Plaquetas >75,000/microlitro
- ALT ou AST <3 x limite superior do normal
- Bilirrubina <1,25 x limite superior do normal
- Creatinina <2,5 mg/dl
- Ureia sanguínea < 1,5 x limite superior do normal

O medicamento veterinário pode causar disfunção vascular que pode conduzir a edema ou tromboembolia, incluindo tromboembolia pulmonar. O tratamento deve ser descontinuado até que o estado clínico e a patologia clínica do paciente tenham normalizado. Antes de se submeter o animal a uma intervenção cirúrgica, o tratamento deve ser descontinuado pelo menos durante 3 dias de modo a garantir a homeostase vascular.

Se existir mastocitose sistêmica, deverá ser feito um tratamento preventivo *standard* (por exemplo, com antagonistas H-1 e H-2), antes do início do tratamento com o medicamento veterinário, para evitar ou minimizar uma desgranulação dos mastócitos, clinicamente significativa, e consequentes efeitos secundários que podem ser potencialmente graves.

Tem sido associada a administração do medicamento veterinário a casos de diarreia ou hemorragia gastrointestinal, que podem ser graves e requerem tratamento imediato. A interrupção do tratamento e a redução da dose podem ser necessários dependendo da gravidade dos sinais clínicos.

Em casos raros, em cães tratados com o medicamento veterinário, ocorreram complicações gastrointestinais sérias, e por vezes fatais, incluindo perfuração gastrointestinal. Se houver suspeita de úlcera gastrointestinal, devida ou não ao medicamento veterinário ou à desgranulação de mastócitos tumorais, a administração do medicamento veterinário deve ser descontinuada e deverá ser instituído um tratamento adequado.

O toceranib é metabolizado no fígado e, na ausência de quaisquer estudos de toxicidade renal ou hepática, deve ser administrado com precaução em cães com insuficiência hepática. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente se persistirem reações adversas graves ou caso se verifique a sua recorrência após ter sido efetuado tratamento de suporte adequado e de se ter realizado o ajuste de dose, tal como descrito na tabela seguinte:

Ajuste na dose com base nos sinais clínicos / Patologia	
Sinais Clínicos / Patologia	Ajuste de dose*
Anorexia	
<50% de ingestão de comida ≥ 2 dias	Descontinuar o tratamento, alterar a dieta \pm tratamento de suporte até que se verifique um aumento do apetite e, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Diarreia	
<4 dejeções líquidas/dia em menos de 2 dias ou fezes moles	Manter a dose e instituir tratamento de suporte
>4 dejeções líquidas/dia ou ≥ 2 dias	Descontinuar o tratamento até que se formem fezes sólidas e instituir tratamento médico de suporte, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Hemorragia Gastrointestinal	
Presença de sangue não digerido, fezes escuras por >2 dias ou hemorragia franca ou coágulos de sangue nas fezes	Descontinuar o tratamento e instituir tratamento de suporte até resolução de todos os sinais clínicos de hemorragia, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Hipoalbuminemia (albumina)	
Albumina <1,5 g/dl	Descontinuar o tratamento até que o valor da albumina seja >1,5 g/dl e normalização dos sinais clínicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Neutropenia (contagem de neutrófilos)	
>1000/ μ l	Manter a dose
≤ 1000 / μ l ou febre neutropénica ou infeção	Descontinuar o tratamento até atingir valores >1000/ μ l e normalização dos sinais clínicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Anemia (hematócrito)	
>26%	Manter a dose
$\leq 26\%$	Descontinuar o tratamento até que o hematócrito seja >26%, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Toxicidade Hepática (ALT, AST)	
>1x – 3x limite superior do normal	Manter a dose; se estiverem a ser utilizados, descontinuar o tratamento com medicamentos que sejam hepatotóxicos.
>3x limite superior do normal	Descontinuar o tratamento até atingir valores $\leq 3x$ o limite superior do normal, se estiverem a ser utilizados, descontinuar o tratamento com medicamentos que sejam hepatotóxicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Toxicidade Renal (creatinina)	
<1,25x limite superior do normal	Manter a dose
$\geq 1,25x$ limite superior do normal	Descontinuar o tratamento até atingir valores <1,25x o limite superior do normal, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg
Anemia, azotemia, hipoalbuminemia e hiperfosfatemia concomitantes	
Descontinuar o tratamento durante 1 ou 2 semanas até melhoria dos parâmetros e até que os valores de albumina >2,5 g/dl, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg.	

*A redução da dose em 0,5 mg/kg corresponde a uma redução de 3,25 mg/kg para 2,75 mg/kg ou de 2,75 mg/kg para 2,25 mg/kg. A dose não deve ser <2,2 mg/kg.