

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 látka:

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

Pomocné látky:

Kvalitatívne zloženie pomocných látok a iných zložiek
Jadro tablety:
Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Stearan horečnatý
Koloidný oxid kremičitý
Krospondon
Obalová vrstva tablety:
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktózy
Triacetín
Hypromelóza
Palladia 10 mg filmom obalené tablety: Indigokarmín (E132)
Palladia 15 mg filmom obalené tablety: Sunset Yellow (E110) Červený oxid železitý (E172)
Palladia 50 mg filmom obalené tablety: Červený oxid železitý (E172) Mastenec

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.

3. KLINICKÉ ÚDAJE

3.1 Cieľové druhy

Psi.

3.2 Indikácie na použitie pre každý cieľový druh

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

3.3 Kontraindikácie

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

Nepoužívať v prípadoch precitlivivosti 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.

3.4 Osobitné upozornenia

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

3.5 Osobitné opatrenia na používanie

Osobitné opatrenia na bezpečné používanie u cieľových druhov:

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 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.

Liečba Palladiou sa spájala 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 časť 3.6). 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 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 \geq 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 \geq 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
\leq 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 (hematokrit)	
>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.

Osobitné 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 vracanie alebo hnačka. V prípade náhodného požitia lieku vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi.

Osobitné opatrenia na ochranu životného prostredia:

Neuplatňujú sa.

3.6 Nežiaduce účinky

Psi:

Veľmi časté (u viac ako 1 z 10 liečených zvierat):	Mierne až stredné: hnačka, vracanie, krv v stolici, hemoragická hnačka, gastrointestinálne krvácanie anorexia, dehydratácia, letargia, úbytok hmotnosti krívanie, muskuloskeletálne poruchy dermatitída, pruritus znížený hematokrit, znížený albumín, zvýšená alanínaminotransferáza (ALT), neutropénia, trombocytopenia
Časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat):	Vážne: anorexia, dehydratácia, horúčka, úbytok hmotnosti, septikémia, letargia hnačka, vracanie, krv v stolici, hemoragická hnačka, gastrointestinálne krvácanie, duodenálna ulcerácia, nevoľnosť kožné nekrózy znížený hematokrit, zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) Mierne až stredné: lokalizovaná bolesť, celková bolesť, polydipsia, horúčka nazálna depigmentácia, zmeny zafarbenia srsti, alopecia nevoľnosť, nadúvanie zrýchlené dýchanie infekcia močových ciest zvýšený celkový bilirubín, zvýšený kreatinín
Menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat):	Vážne: krívanie, muskuloskeletálne poruchy obehový šok

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

- 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.

Hlásenie nežiaducich účinkov je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie bezpečnosti veterinárneho lieku. Hlásenia sa majú zasielať prednostne prostredníctvom veterinárneho lekára buď držiteľovi rozhodnutia o registrácii alebo príslušnému národnému orgánu prostredníctvom národného systému hlásenia. Príslušné kontaktné údaje sa nachádzajú aj v písomnej informácii pre používateľov.

3.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Nepoužívať u gravidných a laktajúcich súk alebo u psov určených na chov (pozri bod 3.3). 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.

3.8 Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií

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.

3.9 Cesty podania a dávkovanie

Perorálne podanie.

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 vypočítavať 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 3.5).

3.10 Príznaky predávkovania (a ak je to potrebné, núdzové postupy, antidotá)

Príznaky predávkovania boli pozorované v štúdiu toxicity vykonanej u zdravých dospelých psov bígla 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, stuhlosť, 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 časť 3.4, 3.5 a 3.9 pre pokyny na úpravu dávky.

3.11 Osobitné obmedzenia používania a osobitné podmienky používania vrátane obmedzení používania antimikrobiálnych a antiparazitických veterinárnych liekov s cieľom obmedziť riziko vzniku rezistencie

Netýka sa.

3.12 Ochranné lehoty

Netýka sa.

4. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

4.1 ATCvet kód: QL01EX90

4.2 Farmakodynamika

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 zahrňovala 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.

4.3 Farmakokinetika

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 bígla: 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.

5. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

5.1 Závažné inkompatibility

Neuplatňujú sa.

5.2 Čas použiteľnosti

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

5.3 Osobitné upozornenia na uchovávanie

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

5.4 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Kartónová škatuľa obsahujúca 20 filmom obalených tabliet v štyroch hliník-PVC blistroch bezpečných pre deti. Každý blister obsahuje 5 filmom obalených tabliet.

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

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

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody ani odpadu v domácnostiach.

Pri likvidácii nepoužitého veterinárneho lieku alebo jeho odpadového materiálu sa riad'te systémom spätného odberu v súlade s miestnymi požiadavkami a národnými zbernými systémami platnými pre daný veterinárny liek.

6. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zoetis Belgium

7. 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)

8. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23/09/2009

9. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

10. KLASIFIKÁCIA VETERINÁRNEHO LIEKU

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

Podrobné informácie o veterinárnom lieku sú dostupné v databáze liekov Únie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRÍLOHA II
ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Žiadne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATULEA/TABLETY

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Palladia 10 mg filmom obalené tablety

Palladia 15 mg filmom obalené tablety

Palladia 50 mg filmom obalené tablety

2. OBSAH ÚČINNÝCH LÁTOK

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. VEĽKOSŤ BALENIA

20 filmom obalených tabliet

4. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy.



5. INDIKÁCIE

6. CESTY PODANIA

Perorálne podanie.

7. OCHRANNÉ LEHOTY

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp. {mm/rrrr}

9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. OZNAČENIE „PRED POUŽITÍM SI PREČÍTAJTE PÍSOMNÚ INFORMÁCIU PRE POUŽÍVATEĽOV“

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

11. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

12. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

13. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zoetis Belgium

14. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
Al-PVC/BLISTER**

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Palladia 10 mg
Palladia 15 mg
Palladia 50 mg



2. KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ÚČINNÝCH LÁTKACH

10 mg toceranib
15 mg toceranib
50 mg toceranib

3. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp. {mm/rrrr}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

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. Zloženie

Účinná látka:

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

Palladia sú okrúhle filmom obalené 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

3. Cieľové druhy

Psy.

4. Indikácie na použitie

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 prípadoch precitlivlosti 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. Veterinárny lekár vás bude informovať v prípade, že sa to týka vášho psa.

6. Osobitné upozornenia

Osobitné upozornenia:

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

Osobitné opatrenia na používanie u cieľových druhov:

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
- ✓ Vracanie 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 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 (prehĺtnutie 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 vracania 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 nelámte.
 - ✓ Tablety Palladia podať 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 škatule 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.

Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií:

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.

Neboli vykonané žiadne štúdie interakcií s toceranibom. Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa novej 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 pečeňové 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 predávkovania boli pozorované v štúdiu toxicity vykonanej u zdravých dospelých psov bígla 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.

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, stuhlosť, 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.

7. Nežiaduce účinky

Psi:

Veľmi časté (u viac ako 1 z 10 liečených zvierat):	Mierne až stredné: hnačka, vracanie, krv v stolici, hemoragická (krvavá) hnačka, gastrointestinálne krvácanie anorexia, dehydratácia, letargia, úbytok hmotnosti krívanie, muskuloskeletálne poruchy dermatitída (zápal kože), pruritus (svrbenie) znížený hematokrit (krvná frakcia červených krviniek), znížený albumín (znížená hladina proteínu v krvi), zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) (pečeňový enzým), neutropénia (znížená hladina bielych krviniek), trombocytopénia (znížená hladina krvných doštičiek)
Časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat):	Vážne: anorexia, dehydratácia, pyrexia (horúčka), úbytok hmotnosti, septikémia (otrava krvi), letargia hnačka, vracanie, krv v stolici, hemoragická (krvavá) hnačka, gastrointestinálne krvácanie, duodenálna ulcerácia, nevoľnosť kožné nekrózy (odlupovanie a odlučovanie kože) znížený hematokrit (krvná frakcia červených krviniek), zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) (pečeňový enzým) Mierne až stredné: lokalizovaná bolesť, celková bolesť, polydipsia (zvýšený smäd), pyrexia (horúčka) nazálna depigmentácia, zmeny zafarbenia srsti, alopecia (vypadávanie srsti) nevoľnosť, nadúvanie tachypnoe (zrýchlené dýchanie) infekcia močových ciest zvýšený celkový bilirubín, zvýšený kreatinín
Menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat):	Vážne: krívanie, muskuloskeletálne poruchy obehový šok

Hlásenie nežiaducich účinkov je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie bezpečnosti lieku. Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré ešte nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, kontaktujte v prvom rade veterinárneho lekára. Nežiaduce účinky môžete oznámiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii prostredníctvom kontaktných údajov na konci tejto písomnej informácie alebo prostredníctvom národného systému hlásenia: {údaje o národnom systéme}.

8. Dávkovanie pre každý druh, cesty a spôsob podania lieku

Perorálne podanie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 3,25 mg/kg živej hmotnosti, podávaná každý druhý deň (pozri Dávkovacia tabuľku na konci tlačenej písomnej informácie pre používateľov).

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 psom dôkladne sledovať, aby sa zaistilo, že každá tableta je prehltnutá.

10. Ochranné lehoty

Neuplatňuje sa.

11. Osobitné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

12. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

Pri likvidácii nepoužitého veterinárneho lieku alebo jeho odpadového materiálu sa riadte systémom spätného odberu v súlade s miestnymi požiadavkami a národnými zbernými systémami platnými pre daný veterinárny liek. Tieto opatrenia majú pomôcť chrániť životné prostredie.

O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebujete, sa poraďte s veterinárnym lekárom alebo lekárnikom.

13. Klasifikácia veterinárnych liekov

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. Registračné čísla a veľkosti balenia

EU/2/09/100/001-003

Kartónová škatuľa obsahujúca 20 filmom obalených tabliet v štyroch hliník-PVC blistroch bezpečných pre deti. Každý blister obsahuje 5 filmom obalených tabliet.

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

15. Dátum poslednej revízie písomnej informácie pre používateľov

Podrobné informácie o veterinárnom lieku sú dostupné v databáze liekov Únie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktné údaje

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a kontaktné údaje na hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky:

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Belgicko

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189
pharmvig-belux@zoetis.com

Република България

Тел: +359 888 51 30 30
zoetisromania@zoetis.com

Česká republika

Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Danmark

Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland

Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti

Tel: +370 610 05088
zoetis.estonia@zoetis.com

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6791900
infoagr@zoetis.com

España

Tel: +34 91 4191900
regulatory.spain@zoetis.com

France

Tél: +33 (0)800 73 00 65
contacteznous@zoetis.com

Hrvatska

Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Ireland

Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Lietuva

Tel: +370 610 05088
zoetis.lithuania@zoetis.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11
pharmvig-belux@zoetis.com

Magyarország

Tel.: +36 1 224 5200
hungary.info@zoetis.com

Malta

Tel: +356 21 465 797
info@agrimedltd.com

Nederland

Tel: +31 (0)10 714 0900
pharmvig-nl@zoetis.com

Norge

Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska

Tel.: +48 22 2234800
pv.poland@zoetis.com

Portugal

Tel: +351 21 042 72 00
zoetis.portugal@zoetis.com

România

Tel: +40785019479
zoetisromania@zoetis.com

Slovenija

Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Ísland

Sími: +354 540 8000

icepharma@icepharma.is**Slovenská republika**

Tel: +420 257 101 111

infovet.cz@zoetis.com**Italia**

Tel: +39 06 3366 8111

farmacovigilanza.italia@zoetis.com**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 10 336 7000

laaketurva@zoetis.com**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900

infoqr@zoetis.com**Sverige**

Tel: +46 (0) 76 760 0677

adr.scandinavia@zoetis.com**Latvija**

Tel: +370 610 05088

zoetis.latvia@zoetis.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +353 (0) 1 256 9800

pvsupportireland@zoetis.com

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

Pfizer Italia s.r.l.

Località Marino del Tronto

63100 Ascoli Piceno (AP)

Taliansko

17. Ďalšie informácie**Osobitné informácie pre veterinárneho lekára**

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

- 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.

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 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.

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 vzácnych 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 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 / Patológie	
Klinické príznaky / patológia	Úprava dávky*
Anorexia	
<50% príjem potravy \geq 2 dni	Prerušit' 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 \geq 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/ μ l	Ponechať dávku
\leq 1000/ μ l alebo neutropenická horúčka alebo infekcia	Prerušit' liečbu pokiaľ >1000/ μ l a normálne klinické príznaky, potom znížiť dávku o 0,5 mg/kg
Anémia (hematokrit)	
>26%	Ponechať dávku
\leq 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 \leq 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
\geq 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.