

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Palladia 10 mg compresse rivestite con film per cani

Palladia 15 mg compresse rivestite con film per cani

Palladia 50 mg compresse rivestite con film per cani

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sostanza attiva:

Ogni compressa rivestita con film contiene toceranib fosfato equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg di toceranib.

Eccipienti:

Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti
Contenuto della compressa:
Lattosio monoidrato
Cellulosa, microcristallina
Magnesio stearato
Silice, colloidale anidra
Crospovidone
Rivestimento della compressa:
Macrogol
Diossido di Titanio (E171)
Lattosio monoidrato
Triacetina
Idrossipropilmetil cellulosa
Palladia compresse rivestite con film da 10 mg:
Indigotina (E132)
Palladia compresse rivestite con film da 15 mg:
Giallo tramonto (E110)
Ossido di ferro rosso (E172)
Palladia compresse rivestite con film da 50 mg:
Ossido di ferro rosso (E172)
Talco

Palladia 10 mg: compresse rotonde di colore azzurro

Palladia 15 mg: compresse rotonde di colore arancione

Palladia 50 mg: compresse rotonde di colore rosso

Ogni compressa riporta il dosaggio (10, 15 o 50) da un lato, mentre l'altro lato è senza indicazioni.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Specie di destinazione

Cane.

3.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione

Trattamento dei mastocitomi cutanei non resecabili di grado II (grado intermedio) o grado III (grado elevato) di Patnaik, recidivanti, nei cani.

3.3 Controindicazioni

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione.

Non usare in casi di ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno degli eccipienti.

Non usare nei cani di età inferiore ai 2 anni o di peso corporeo inferiore ai 3 kg.

Non usare nei cani con sanguinamento gastrointestinale.

3.4 Avvertenze speciali

Per tutti i mastocitomi trattabili chirurgicamente, l'approccio chirurgico è il trattamento di prima scelta.

3.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

I cani vanno attentamente monitorati. Può essere necessaria la riduzione della dose e/o la sospensione del farmaco per gestire gli effetti avversi. Il trattamento deve essere valutato settimanalmente per le prime sei settimane e poi ogni sei settimane o ad intervalli ritenuti appropriati dal medico veterinario. Le valutazioni devono includere un esame dei segni clinici riferiti dal proprietario dell'animale.

Per un uso corretto della tabella per l'adattamento della dose, si suggerisce di effettuare la conta completa delle cellule ematiche, un profilo biochimico sierologico e l'analisi delle urine prima di iniziare il trattamento e circa un mese dopo l'inizio del trattamento; in seguito gli esami vanno ripetuti ad intervalli di circa sei settimane o come stabilito dal medico veterinario. Il monitoraggio periodico delle variabili di laboratorio deve essere completato considerando i segni clinici, la condizione dell'animale e i risultati delle variabili di laboratorio alle visite precedenti.

La sicurezza di Palladia è stata valutata nei cani con mastocitoma con i seguenti valori:

- Conta neutrofila assoluta >1500/microlitro
- Ematocrito >25%
- Conta piastrinica >75.000/microlitro
- ALT o AST <3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Bilirubina <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Creatinina <2,5 mg/dl
- Azoto ureico del sangue <1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità

Palladia può provocare disfunzione vascolare, che può esitare in edema e tromboembolismo, incluso il tromboembolismo polmonare. Interrompere il trattamento fino alla normalizzazione dei segni clinici e degli esami di laboratorio. Prima della chirurgia, interrompere il trattamento per almeno 3 giorni al fine di garantire l'omeostasi vascolare.

In caso di mastocitosi sistemica, istituire una terapia preventiva standard (ad es., bloccanti H-1 e H-2) prima di iniziare la somministrazione di Palladia per evitare o ridurre una degranolazione clinicamente significativa dei mastociti ed i conseguenti effetti collaterali sistemici potenzialmente gravi.

La somministrazione di Palladia è stata associata a diarrea o sanguinamento gastrointestinale che possono essere gravi e richiedere un trattamento immediato. In base alla gravità dei segni clinici può rendersi necessaria la sospensione del farmaco o la riduzione della dose.

In rari casi, nei cani trattati con Palladia si sono verificate gravi e talvolta fatali complicazioni gastrointestinali, inclusa la perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 3.6). In caso di sospetta ulcera gastrointestinale, dovuta o no a Palladia o alla degranolazione del mastocitoma, interrompere la somministrazione di Palladia ed effettuare una terapia adeguata.

Il toceranib è metabolizzato a livello epatico e, in assenza di studi sugli effetti dell'insufficienza renale o epatica, deve essere impiegato con cautela nei cani affetti da malattie epatiche.

Il trattamento deve essere sospeso definitivamente se gravi eventi avversi ricorrono o persistono malgrado una appropriata terapia di sostegno e la riduzione della dose come indicato nella seguente tabella.

Adattamento della dose in base ai segni clinici / Patologia	
Segni clinici / patologia	Adattamento della dose*
Anoressia	
<50% consumo di alimento \geq 2 giorni	Sospendere il trattamento e modificare la dieta \pm terapia di supporto fino ad un miglioramento del consumo di alimento, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Diarrea	
<4 scariche di feci acquose/giorno per <2 giorni o feci molli	Mantenere invariata la dose ed istituire una terapia di supporto
>4 scariche di feci acquose/giorno o \geq 2 giorni	Sospendere il trattamento fino alla emissione di feci ben formate ed istituire una terapia di supporto, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Sanguinamento Gastrointestinale	
Sangue vivo nelle feci o melena per >2 giorni o emorragia conclamata o coaguli nelle feci	Sospendere il trattamento ed istituire una terapia di supporto fino alla risoluzione di tutti i segni clinici di sangue nelle feci, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Ipoalbuminemia (albumina)	
Albumina <1,5 g/dl	Sospendere il trattamento fino a valori >1,5 g/dl e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Neutropenia (conta neutrofila)	
>1000/ μ l	Mantenere invariata la dose
\leq 1000/ μ l o febbre neutropenica o infezione	Sospendere il trattamento fino a valori >1000/ μ l e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Anemia (ematocrito)	
>26%	Mantenere invariata la dose
\leq 26%	Sospendere il trattamento fino a valori >26%, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Tossicità Epatica (ALT, AST)	
>1-3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose; interrompere eventuali medicinali epatotossici
>3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori \leq 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, interrompere eventuali medicinali epatotossici, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Tossicità Renale (creatinina)	
<1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose
\geq 1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Concomitante anemia, azotemia, ipoalbuminemia e iperfosfatemia	
Sospendere il trattamento per 1-2 settimane fino al miglioramento dei valori e l'albumina >2,5 g/dl, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg.	

* Una riduzione della dose di 0,5 mg/kg equivale ad una riduzione da 3,25 mg/kg a 2,75 mg/kg o da 2,75 mg/kg a 2,25 mg/kg. La dose non deve essere <2,2 mg/kg.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Palladia può compromettere la fertilità maschile e femminile e lo sviluppo embrionico/fetale. Evitare il contatto cutaneo con compresse, feci, urine e vomito dei cani trattati. Le compresse devono essere somministrate intere e non devono essere spezzate o sbriciolate. Eliminare la compressa se il cane, dopo averla masticata, dovesse rigurgitarla. Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone dopo aver maneggiato il prodotto, e aver smaltito vomito, urine o feci dei cani trattati.

Le donne in gravidanza non devono somministrare Palladia di routine, devono evitare il contatto con feci, urine e vomito dei cani trattati, e con le compresse di Palladia spezzate o inumidite.

L'ingestione di Palladia può essere pericolosa per i bambini. I bambini non devono venire a contatto con il prodotto. Tenere i bambini lontano da feci, urine o vomito dei cani trattati.

Se questo medicinale veterinario venisse accidentalmente ingerito potrebbero manifestarsi disturbi gastrointestinali quali vomito e diarrea. In caso di ingestione accidentale, consultare immediatamente un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

3.6 Eventi avversi

Cani:

<p>Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):</p>	<p>Da lievi a moderati: Diarrea, vomito, sangue nelle feci, diarrea emorragica, emorragia del tratto digerente Anoressia, disidratazione, letargia, perdita di peso Zoppia, alterazioni muscolo-scheletriche Dermatite, prurito Riduzione dell'ematocrito, ipoalbuminemia, elevata alanina aminotransferasi (ALT), neutropenia, trombocitopenia</p>
<p>Comuni (da 1 a 10 animali / 100 animali trattati):</p>	<p>Gravi: Anoressia, disidratazione, piressia, perdita di peso, setticemia, letargia Diarrea, vomito, sangue nelle feci, diarrea emorragica, emorragia del tratto digerente, ulcera duodenale, nausea Necrosi cutanea Riduzione dell'ematocrito, elevata alanina aminotransferasi (ALT)</p> <p>Da lievi a moderati: Dolore localizzato, dolore generalizzato, polidipsia, piressia Depigmentazione del piano nasale, decolorazione del mantello, alopecia Nausea, flatulenza Tachipnea Infezione dell'apparato urinario Elevata bilirubina totale, elevata creatinina</p>
<p>Non comuni (da 1 a 10 animali / 1 000 animali trattati):</p>	<p>Gravi: Zoppia, alterazioni muscolo-scheletriche Shock circolatorio</p>

I risultati di uno studio clinico sul campo con 151 cani, gruppo di trattamento e gruppo trattato con placebo, hanno evidenziato che i segni clinici della malattia (mastocitoma) e le reazioni avverse correlate al trattamento sono molto simili.

- Si sono verificati due decessi probabilmente correlati al farmaco. In un cane, i reperti patologici hanno evidenziato trombosi vascolare con coagulazione intravasale disseminata (CID) e pancreatite. L'altro cane è deceduto in seguito a perforazione gastrica.
- Si sono verificati altri due decessi; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.
- Due cani hanno mostrato epistassi che non era associata a trombocitopenia. Un altro cane ha mostrato epistassi con concomitante coagulazione intravasale disseminata.
- Tre cani hanno mostrato attività di tipo convulsivo; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Le segnalazioni devono essere inviate, preferibilmente tramite un medico veterinario, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o all'autorità nazionale competente mediante il sistema nazionale di segnalazione. Vedere il foglietto illustrativo per i rispettivi recapiti.

3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Non usare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione (vedere paragrafo 3.3). Altri principi attivi appartenenti alla classe degli antiangiogenici degli agenti antineoplastici sono noti per aumentare la mortalità embrionale e le anomalie fetali. Considerato che l'angiogenesi è una componente critica dello sviluppo embrionale e fetale, ci si deve aspettare che l'inibizione dell'angiogenesi, conseguente alla somministrazione di Palladia, comporti reazioni avverse sulla gravidanza nella cagna.

3.8 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione con il toceranib. Non sono disponibili informazioni relative alla potenziale resistenza crociata con altri prodotti citostatici.

Poiché il toceranib è eliminato probabilmente in larga parte tramite il metabolismo epatico, l'associazione con altri farmaci in grado di stimolare o inibire gli enzimi epatici deve essere impiegata con cautela.

Non è noto in quale misura il toceranib possa influire sulla eliminazione di altri farmaci.

Utilizzare con cautela i farmaci antinfiammatori non steroidei in associazione con Palladia a causa dell'aumentato rischio di ulcera o perforazione gastrointestinale.

3.9 Vie di somministrazione e posologia

Uso orale.

Le compresse possono essere somministrate con il cibo o a stomaco vuoto.

La dose iniziale consigliata è pari a 3,25 mg / kg di peso corporeo, somministrata a giorni alterni (vedere la tabella Dosaggio per ulteriori dettagli).

La dose somministrata deve essere calcolata in base alle valutazioni del medico veterinario, da effettuarsi una volta alla settimana per le prime sei settimane e, successivamente, ogni sei settimane. La durata del trattamento dipende dalla risposta al trattamento. Il trattamento deve proseguire in caso di malattia stabile, o di risposta parziale o completa, purché il prodotto sia sufficientemente ben tollerato. In caso di progressione del tumore, è improbabile che il trattamento abbia successo e deve essere rivalutato.

TABELLA DOSAGGIO: COMPRESSE DI PALLADIA A 3,25 mg/kg DI PESO CORPOREO

Peso corporeo del cane (kg)	Numero di compresse			
	10 mg (azzurro)		15 mg (arancione)	50 mg (rosso)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	Più	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	Più	1	
11,6 – 13,0	1	Più	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	Più	3	
17,7 – 19,2	1			più
19,3 – 20,7			1	più
20,8 – 23,0	2			più
23,1 – 26,9			2	più
27,0 – 29,9			3	più
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			più
34,7 – 36,1			1	più
36,2 – 38,4	2			più
38,5 – 43,0			2	più
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			più
50,0 – 51,5			1	più
51,6 – 53,8	2			più
53,9 – 58,4			2	più
58,5 – 63,0*				4

* Calcolare il numero di compresse necessarie per cani di peso corporeo inferiore a 5,0 kg o superiore a 63 kg in base al dosaggio di 3,25 mg/kg.

Adattamento/riduzione della dose:

Per gestire le reazioni avverse, è possibile ridurre la dose a 2,75 mg/kg di peso corporeo o ulteriormente a 2,25 mg/kg di peso corporeo, da somministrare a giorni alterni, oppure è possibile sospendere il trattamento per un periodo fino a due settimane (vedere la tabella per l'Adattamento della dose nel paragrafo 3.5).

3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)

Segni di sovradosaggio sono stati osservati in uno studio di tossicità condotto su cani adulti, sani, di razza Beagle trattati con singola somministrazione di 2 mg/kg, 4 mg/kg o 6 mg/kg di toceranib a giorni alterni per 13 settimane consecutive senza interruzione. Il toceranib è stato ben tollerato alla dose di 2 mg/kg, mentre si sono notate reazioni avverse in alcuni cani trattati con 4 mg/kg e pertanto una NOAEL non può essere stabilita.

I cani del gruppo 6 mg/kg a giorni alterni hanno manifestato i maggiori effetti avversi che includevano ridotta assunzione di alimento e perdita di peso. Sporadici episodi di zoppia, rigidità, debolezza e dolore agli arti correlati alla dose si sono risolti senza trattamento. Anemia, neutropenia ed eosinopenia erano dose-correlati. Due cani (6 mg/kg) sono stati sottoposti a eutanasia dopo circa 3 settimane a causa di tossicità clinica correlata al trattamento, iniziata con una ridotta assunzione di alimento e melena e culminata in anoressia, perdita di peso ed ematochezia.

I principali organi bersaglio di tossicità sono stati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, le gonadi ed il sistema muscolo-scheletrico.

In caso di eventi avversi successivi a un sovradosaggio, il trattamento deve essere sospeso fino alla loro risoluzione e quindi ripreso alla posologia terapeutica consigliata. Vedere paragrafi 3.4, 3.5 e 3.9 per le Linee Guida per l'Adattamento della Dose.

3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza

Non pertinente.

3.12 Tempi di attesa

Non pertinente.

4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

4.1 Codice ATCvet: QL01EX90

4.2 Farmacodinamica

Il toceranib è una molecola di ridotte dimensioni, un inibitore multichinasico che possiede sia attività antitumorale diretta sia attività anti-angiogenica. Il toceranib inibisce selettivamente l'attività tirosina chinasi di molteplici recettori tirosin-chinasici (RTK) appartenenti alla famiglia della split chinasi, alcuni dei quali sono implicati nella crescita tumorale, nell'angiogenesi patologica, e nella progressione metastatica del tumore. Il toceranib inibisce l'attività della Flk-1/KDR tirosina chinasi (recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare, VEGFR2), del recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR) e del recettore del fattore della cellula staminale (c-Kit) nel corso di indagini biochimiche e cellulari. Il toceranib esercita un effetto antiproliferativo sulle cellule endoteliali *in vitro*. Il toceranib induce arresto del ciclo cellulare e conseguente apoptosi nelle linee cellulari tumorali esprimenti mutazioni attivanti nel RTK split chinasi, c-Kit. La crescita del mastocitoma del cane è frequentemente indotta da una mutazione attivante del c-Kit.

L'efficacia e la sicurezza di Palladia compresse orali per il trattamento dei mastocitomi sono state valutate in uno studio clinico di campo multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con gruppo placebo di controllo, con 151 cani affetti da mastocitoma cutaneo recidivante di grado II o III di Patnaik con o senza coinvolgimento ai linfonodi regionali. Lo studio sul campo comprendeva una fase di 6 settimane in doppio cieco, con gruppo placebo di controllo, seguita da una fase in aperto dove tutti i cani venivano trattati con Palladia per un periodo medio di 144 giorni.

I cani trattati con Palladia avevano un tasso di risposta oggettiva significativamente più alto (37,2%) rispetto ai cani trattati con placebo (7,9%). Dopo 6 settimane di trattamento, è stata notata una risposta completa per l'8,1% dei cani ed una risposta parziale per il 29,1% dei cani trattati con Palladia. È stato osservato anche un significativo vantaggio di Palladia sul placebo nell'endpoint secondario di efficacia, il tempo alla progressione del tumore (TPP). Il TPP medio per i cani trattati con Palladia era di 9-10 settimane e di 3 settimane per i cani trattati con placebo.

I cani che esprimevano il recettore c-kit wild-type e quelli che esprimevano il recettore c-kit mutato rispondevano significativamente meglio al trattamento rispetto al placebo.

4.3 Farmacocinetica

In cani sani di razza Beagle, in seguito alla somministrazione in compresse per via orale a giorni alterni per due settimane (7 dosi) di 3,25 mg di toceranib/kg di peso corporeo, si sono riscontrati nel

plasma i seguenti parametri farmacocinetici del toceranib: emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ ore, tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) circa $6,2 \pm 2,6$ ore, concentrazione plasmatica massima (C_{max}) circa 108 ± 41 ng/ml, concentrazione plasmatica minima (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml e area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Il toceranib si lega alle proteine in maniera elevata, tra il 91% e 93%. La biodisponibilità assoluta di toceranib quando somministrato per via orale a 3,25 mg/kg è del 86%.

Sono state osservate farmacocinetiche lineari indipendentemente dalla via di somministrazione a dosi fino a 5 mg/kg somministrate due volte al giorno. In uno studio *in-vitro*, il toceranib è metabolizzato primariamente nel derivato N-ossido nel cane e nel gatto. Non esistono dati *in vivo* sul metabolismo epatico nei cani. Non sono state osservate differenze di sesso nei parametri farmacocinetici *in-vivo*. Dopo somministrazione orale di toceranib fosfato, circa il 92% del farmaco somministrato è escreto nelle feci ed un altro 7% nelle urine.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Incompatibilità principali

Non pertinente.

5.2 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

5.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

5.4 Natura e composizione del confezionamento primario

Scatola di cartone contenente 20 compresse rivestite con film in 4 quattro blister di alluminio-PVC a prova di bambino, ogni blister contiene 5 compresse rivestite con film.

Le compresse rivestite con film di Palladia sono disponibili nei dosaggi da 10 mg, 15 mg e 50 mg.

5.5 Precauzioni speciali per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato.

6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/09/100/001 (compresse da 10 mg)

EU/2/09/100/002 (compresse da 15 mg)

EU/2/09/100/003 (compresse da 50 mg)

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/09/2009

9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

10. CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

ALLEGATO II

**ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Nessuna.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA DI CARTONE/COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Palladia 10 mg compresse rivestite con film

Palladia 15 mg compresse rivestite con film

Palladia 50 mg compresse rivestite con film

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Ogni compressa contiene toceranib 10 mg (come toceranib fosfato)

Ogni compressa contiene toceranib 15 mg (come toceranib fosfato)

Ogni compressa contiene toceranib 50 mg (come toceranib fosfato)

3. CONFEZIONI

20 compresse rivestite con film.

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cane.

**5. INDICAZIONI****6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

7. TEMPI DI ATTESA**8. DATA DI SCADENZA**

Exp. {mm/aaaa}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. LA SCRITTA “PRIMA DELL’USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO”

Prima dell’uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

14. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Alu-PVC/BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA DELLE SOSTANZE ATTIVE

10 mg toceranib

15 mg toceranib

50 mg toceranib

3. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

4. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

1. Denominazione del medicinale veterinario

Palladia 10 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 15 mg compresse rivestite con film per cani
Palladia 50 mg compresse rivestite con film per cani

2. Composizione

Sostanza attiva:

Ogni compressa rivestita con film contiene toceranib fosfato, equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg di toceranib come principio attivo.

Palladia è disponibile in compresse rotonde rivestite con film colorato che riduce il rischio di contatto con il principio attivo ed aiuta a riconoscere la corretta concentrazione della compressa:

Palladia 10 mg: azzurro.
Palladia 15 mg: arancione.
Palladia 50 mg: rosso.

3. Specie di destinazione

Cane.

4. Indicazioni per l'uso

Trattamento dei mastocitomi cutanei non resecabili di grado II (grado intermedio) o grado III (grado elevato) di Patnaik, recidivanti.

5. Controindicazioni

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione.
Non usare in casi di ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno degli eccipienti.
Non usare nei cani di età inferiore ai 2 anni o di peso corporeo inferiore ai 3 kg.
Non usare nei cani con sanguinamento gastrico. Il tuo medico veterinario ti informerà se ciò riguarda il tuo cane.

6. Avvertenze speciali

Avvertenze speciali:

Per tutti i mastocitomi trattabili chirurgicamente, l'approccio chirurgico è il trattamento di prima scelta.

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

I cani vanno attentamente monitorati. Può essere necessaria la riduzione della dose e/o la sospensione del farmaco per gestire gli effetti avversi. Il trattamento deve essere valutato settimanalmente per le prime sei settimane e poi ogni sei settimane o ad intervalli ritenuti appropriati dal medico veterinario. Il tuo medico veterinario potrebbe avere la necessità di prelevare un campione di sangue e di urine del tuo cane per eseguire gli opportuni controlli.

- Interrompere immediatamente il trattamento con Palladia e contattare il tuo medico veterinario se dovesse manifestarsi una delle seguenti alterazioni nel tuo cane:
 - ✓ Rifiuto di mangiare
 - ✓ Vomito o feci acquose (diarrea), specialmente se più frequente di 2 volte nelle 24 ore
 - ✓ Feci nere catramose
 - ✓ Sangue rosso vivo nel vomito o nelle feci
 - ✓ Ecchimosi inspiegabili o sanguinamenti
 - ✓ O se il tuo cane mostra altre alterazioni che ti preoccupano

Il trattamento deve essere sospeso definitivamente se gravi eventi avversi ricorrono o persistono malgrado una appropriata terapia di supporto e la riduzione della dose.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

- I bambini non devono venire a contatto con Palladia. Tenere i bambini lontano da feci, urine o vomito dei cani trattati.
- Se sei una donna in gravidanza, non devi somministrare Palladia di routine; comunque, se decidi di dare queste compresse al tuo cane, devi prestare particolare attenzione e seguire le procedure di manipolazione del prodotto sotto descritte.
- In caso di ingestione accidentale di Palladia (deglutito o mangiato) da parte tua o di un membro della famiglia consultare immediatamente un medico. È importante mostrare al medico una copia di questo foglietto illustrativo. In caso di ingestione accidentale di Palladia si possono manifestare disturbi gastrici, incluso vomito o diarrea.

Le seguenti procedure di manipolazione del prodotto aiutano a ridurre la tua esposizione e quella degli altri membri della tua famiglia al principio attivo contenuto in Palladia:

- Chiunque della famiglia somministri Palladia al cane deve sempre lavarsi le mani dopo avere manipolato le compresse.
- Durante la manipolazione delle compresse:
 - ✓ Non spezzare o sbriciolare le compresse.
 - ✓ Le compresse di Palladia devono essere somministrate al cane immediatamente dopo essere state tolte dal blister e non devono essere lasciate in giro dove possono essere prese o ingoiate dai bambini.
 - ✓ Il blister deve essere sempre riposto nella scatola di cartone dopo che una o più compresse sono state prelevate.
 - ✓ Se la compressa di Palladia è “nascosta” nel cibo, assicurarsi che il cane assuma la dose intera. Questo ridurrà il rischio di contatto accidentale con Palladia per bambini o altri membri della casa.

Gravidanza, allattamento e fertilità:

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione (vedere paragrafo 5). Altri principi attivi appartenenti alla classe degli antiangiogenici degli agenti antineoplastici sono noti per aumentare la mortalità embrionale e le anomalie fetali. Considerato che l'angiogenesi è una componente critica dello sviluppo embrionale e fetale, ci si deve aspettare che l'inibizione dell'angiogenesi, conseguente alla somministrazione di Palladia, comporti reazioni avverse sulla gravidanza nella cagna.

Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme di interazione:

Esistono alcuni medicinali che non devono essere dati al cane durante il trattamento perché insieme possono causare gravi reazioni avverse. Informa il tuo medico veterinario di tutti i medicinali, inclusi quelli da banco senza obbligo di prescrizione, che intendi somministrare al tuo cane.

Non sono stati eseguiti studi di interazione con il toceranib. Non sono disponibili informazioni relative alla potenziale resistenza crociata con altri prodotti citostatici.

Poichè il toceranib è eliminato probabilmente in larga parte tramite il metabolismo epatico, l'associazione con altri farmaci in grado di stimolare o inibire gli enzimi epatici deve essere impiegata con cautela.

Non è noto in quale misura il toceranib possa influire sulla eliminazione di altri farmaci.

Utilizzare con cautela i farmaci antinfiammatori non steroidei in associazione con Palladia a causa dell'aumentato rischio di ulcera o perforazione gastrointestinale.

Sovradosaggio:

Segni di sovradosaggio sono stati osservati in uno studio di tossicità condotto su cani adulti, sani, di razza Beagle trattati con singola somministrazione di 2 mg/kg, 4 mg/kg o 6 mg/kg di toceranib a giorni alterni per 13 settimane consecutive senza interruzione. Il toceranib è stato ben tollerato alla dose di 2 mg/kg, mentre si sono notate reazioni avverse in alcuni cani trattati con 4 mg/kg.

I cani del gruppo 6 mg/kg a giorni alterni hanno manifestato i maggiori effetti avversi che includevano ridotta assunzione di alimento e perdita di peso. Sporadici episodi di zoppia, rigidità, debolezza e dolore agli arti correlati alla dose si sono risolti senza trattamento. Anemia, neutropenia ed eosinopenia erano dose-correlati. Due cani (6 mg/kg) sono stati sottoposti a eutanasia dopo circa 3 settimane a causa di tossicità clinica correlata al trattamento, iniziata con una ridotta assunzione di alimento e melena e culminata in anoressia, perdita di peso ed ematochezia.

I principali organi bersaglio di tossicità sono stati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, le gonadi ed il sistema muscolo-scheletrico.

In caso di eventi avversi successivi a un sovradosaggio, il trattamento deve essere sospeso fino alla loro risoluzione e quindi ripreso alla posologia terapeutica consigliata.

7. Eventi avversi

Cani:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Da lievi a moderati: Diarrea, vomito, sangue nelle feci, diarrea emorragica (sanguinolenta), emorragia del tratto digerente Anoressia, disidratazione, letargia, perdita di peso Zoppia, alterazioni muscolo-scheletriche Dermatite (infiammazione della pelle), prurito (grattamento) Riduzione dell'ematocrito (frazione di globuli rossi nel sangue), ipoalbuminemia (bassi livelli di una proteina nel sangue), elevata alanina aminotransferasi (ALT) (un enzima del fegato), neutropenia (ridotto numero di globuli bianchi), trombocitopenia (ridotto numero di piastrine)
Comuni (da 1 a 10 animali / 100 animali trattati):	Gravi: Anoressia, disidratazione, piressia (febbre), perdita di peso, setticemia (avvelenamento del sangue), letargia Diarrea, vomito, sangue nelle feci, diarrea emorragica (sanguinolenta), emorragia del tratto digerente, ulcera duodenale, nausea Necrosi cutanea (desquamazione e distacco della pelle) Riduzione dell'ematocrito (frazione di globuli rossi nel sangue), elevata alanina aminotransferasi (ALT) (un enzima del fegato) Da lievi a moderati: Dolore localizzato, dolore generalizzato, polidipsia (aumento della sete), piressia (febbre) Depigmentazione del piano nasale, decolorazione del mantello, alopecia (perdita di pelo) Nausea, flatulenza Tachipnea (respirazione rapida) Infezione dell'apparato urinario Elevata bilirubina totale, elevata creatinina
Non comuni (da 1 a 10 animali / 1 000 animali trattati):	Gravi: Zoppia, alterazioni muscolo-scheletriche Shock circolatorio

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un prodotto. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione: {dati del sistema nazionale}

8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione

Uso orale.

La dose iniziale è pari a circa 3,25 mg / kg di peso corporeo, somministrata a giorni alterni (vedere la tabella alla fine del foglietto illustrativo stampato per ulteriori dettagli).

Il numero di compresse da somministrare al cane può essere modificato dal medico veterinario per gestire eventuali effetti collaterali. Pertanto, rispettare la dose prescritta dal medico veterinario, anche se dovesse essere differente da quella indicata nella tabella dosaggio.

La dose somministrata deve essere calcolata in base alle valutazioni del medico veterinario, da effettuarsi una volta alla settimana per le prime sei settimane e, successivamente, ogni sei settimane.

La durata del trattamento dipende dalla risposta al trattamento. Il trattamento deve proseguire in caso di malattia stabile, o di risposta parziale o completa, purché il prodotto sia sufficientemente ben tollerato. In caso di progressione del tumore, è improbabile che il trattamento abbia successo e deve essere rivalutato.

TABELLA DOSAGGIO: COMPRESSE DI PALLADIA A 3,25 mg/kg DI PESO CORPOREO

Peso corporeo del cane (kg)	Numero di compresse				
	10 mg (azzurro)		15 mg (arancione)		50 mg (rosso)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	più	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	più	1		
11,6 – 13,0	1	più	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	più	3		
17,7 – 19,2	1			più	1
19,3 – 20,7			1	più	1
20,8 – 23,0	2			più	1
23,1 – 26,9			2	più	1
27,0 – 29,9			3	più	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			più	2
34,7 – 36,1			1	più	2
36,2 – 38,4	2			più	2
38,5 – 43,0			2	più	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			più	3
50,0 – 51,5			1	più	3
51,6 – 53,8	2			più	3
53,9 – 58,4			2	più	3
58,5 – 63,0*					4

* Calcolare il numero di compresse necessarie per cani di peso corporeo inferiore a 5,0 kg o superiore a 63 kg in base al dosaggio di 3,25 mg/kg.

9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Le compresse possono essere somministrate con il cibo o a stomaco vuoto.

Le compresse devono essere somministrate intere e non devono essere divise, spezzate o sbriciolate. Eliminare la compressa se il cane, dopo averla masticata, dovesse rigurgitarla. Per ottenere la dose corretta, può essere necessario combinare compresse di differente dosaggio (“colore”) come indicato nella tabella.

Se si salta una dose, la successiva deve essere somministrata come prescritto. Non aumentare o raddoppiare la dose. Se è stato somministrato un quantitativo di compresse superiore a quanto prescritto, contattare il proprio medico veterinario.

Osservare attentamente il cane dopo la somministrazione per assicurarsi che ciascuna compressa venga inghiottita.

10. Tempi di attesa

Non pertinente.

11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola dopo Exp.

12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno.

13. Classificazione dei medicinali veterinari

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni

EU/2/09/100/001-003

Scatola di cartone contenente 20 compresse rivestite con film in 4 quattro blister di alluminio-PVC a prova di bambino, ogni blister contiene 5 compresse rivestite con film.

Le compresse rivestite con film di Palladia sono disponibili nei dosaggi da 10 mg, 15 mg e 50 mg.

15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

16. Recapiti

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e recapiti per la segnalazione di sospette reazioni avverse:

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

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
infoqr@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

Ísland

Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

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

Slovenská republika

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

Italia

Tel: +39 06 3366 8111

farmacovigilanza.italia@zoetis.com**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900

infoqr@zoetis.com**Latvija**

Tel: +370 610 05088

zoetis.latvia@zoetis.com**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 10 336 7000

laaketurva@zoetis.com**Sverige**

Tel: +46 (0) 76 760 0677

adr.scandinavia@zoetis.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +353 (0) 1 256 9800

pvsupportireland@zoetis.com**Fabbricante responsabile del rilascio dei lotti:**

Pfizer Italia s.r.l.

Località Marino del Tronto

63100 Ascoli Piceno (AP)

Italia

17. Altre informazioni**Informazioni speciali per il medico veterinario**

I risultati di uno studio clinico sul campo con 151 cani, gruppo di trattamento e gruppo trattato con placebo, hanno evidenziato che i segni clinici della malattia (mastocitoma) e le reazioni avverse correlate al trattamento sono molto simili.

- Si sono verificati due decessi probabilmente correlati al farmaco. In un cane, i reperti patologici hanno evidenziato trombosi vascolare con coagulazione intravasale disseminata (CID) e pancreatite. L'altro cane è deceduto in seguito a perforazione gastrica.
- Si sono verificati altri due decessi; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.
- Due cani hanno mostrato epistassi che non era associata a trombocitopenia. Un altro cane ha mostrato epistassi con concomitante coagulazione intravasale disseminata.
- Tre cani hanno mostrato attività di tipo convulsivo; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.

I cani vanno attentamente monitorati. Può essere necessaria la riduzione della dose e/o la sospensione del farmaco per gestire gli effetti avversi. Il trattamento deve essere valutato settimanalmente per le prime sei settimane e poi ogni sei settimane o ad intervalli ritenuti appropriati dal medico veterinario. Le valutazioni devono includere un esame dei segni clinici riferiti dal proprietario dell'animale.

Per un uso corretto della tabella per l'adattamento della dose, si suggerisce di effettuare la conta completa delle cellule ematiche, un profilo biochimico sierologico e l'analisi delle urine prima di iniziare il trattamento e circa un mese dopo l'inizio del trattamento; in seguito gli esami vanno ripetuti ad intervalli di circa sei settimane o come stabilito dal medico veterinario. Il monitoraggio periodico delle variabili di laboratorio deve essere completato considerando i segni clinici, la condizione dell'animale e i risultati delle variabili di laboratorio alle visite precedenti.

La sicurezza di Palladia è stata valutata nei cani con mastocitoma con i seguenti valori:

- Conta neutrofila assoluta >1500/microlitro
- Ematocrito >25%
- Conta piastrinica >75.000/microlitro
- ALT o AST <3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Bilirubina <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Creatinina <2,5 mg/dl

- Azoto ureico del sangue <1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità

Palladia può provocare disfunzione vascolare, che può esitare in edema e tromboembolismo, incluso il tromboembolismo polmonare. Interrompere il trattamento fino alla normalizzazione dei segni clinici e degli esami di laboratorio. Prima della chirurgia, interrompere il trattamento per almeno 3 giorni al fine di garantire l'omeostasi vascolare.

In caso di mastocitosi sistemica, istituire una terapia preventiva standard (ad es., bloccanti H-1 e H-2) prima di iniziare la somministrazione di Palladia per evitare o ridurre una degranulazione clinicamente significativa dei mastociti ed i conseguenti effetti collaterali sistemici potenzialmente gravi.

La somministrazione di Palladia è stata associata a diarrea o sanguinamento gastrointestinale che possono essere gravi e richiedere un trattamento immediato. In base alla gravità dei segni clinici può rendersi necessaria la sospensione del farmaco o la riduzione della dose.

In rari casi, nei cani trattati con Palladia si sono verificate gravi e talvolta fatali complicazioni gastrointestinali, inclusa la perforazione gastrointestinale. In caso di sospetta ulcera gastrointestinale, dovuta o no a Palladia o alla degranulazione del mastocitoma, interrompere la somministrazione di Palladia ed effettuare una terapia adeguata.

Il toceranib è metabolizzato a livello epatico e, in assenza di studi sugli effetti dell'insufficienza renale o epatica, deve essere impiegato con cautela nei cani affetti da malattie epatiche.

Il trattamento deve essere sospeso definitivamente se gravi eventi avversi ricorrono o persistono malgrado una appropriata terapia di sostegno e la riduzione della dose come indicato nella seguente tabella.

Adattamento della dose in base ai segni clinici / Patologia	
Segni clinici / patologia	Adattamento della dose*
Anoressia	
<50% consumo di alimento ≥ 2 giorni	Sospendere il trattamento e modificare la dieta \pm terapia di supporto fino ad un miglioramento del consumo di alimento, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Diarrea	
<4 scariche di feci acquose/giorno per <2 giorni o feci molli	Mantenere invariata la dose ed istituire una terapia di supporto
>4 scariche di feci acquose/giorno o ≥ 2 giorni	Sospendere il trattamento fino alla emissione di feci ben formate ed istituire una terapia di supporto, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Sanguinamento Gastrointestinale	
Sangue vivo nelle feci o melena per >2 giorni o emorragia conclamata o coaguli nelle feci	Sospendere il trattamento ed istituire una terapia di supporto fino alla risoluzione di tutti i segni clinici di sangue nelle feci, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Ipoalbuminemia (albumina)	
Albumina <1,5 g/dl	Sospendere il trattamento fino a valori >1,5 g/dl e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Neutropenia (conta neutrofila)	
>1000/ μ l	Mantenere invariata la dose
$\leq 1000/\mu$ l o febbre neutropenica o infezione	Sospendere il trattamento fino a valori >1000/ μ l e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Anemia (ematocrito)	
>26%	Mantenere invariata la dose
$\leq 26\%$	Sospendere il trattamento fino a valori >26%, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Tossicità Epatica (ALT, AST)	
>1-3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose; interrompere eventuali medicinali epatotossici
>3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori ≤ 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, interrompere eventuali medicinali epatotossici, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Tossicità Renale (creatinina)	
<1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose
$\geq 1,25$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
Concomitante anemia, azotemia, ipoalbuminemia e iperfosfatemia	
Sospendere il trattamento per 1-2 settimane fino al miglioramento dei valori e l'albumina >2,5 g/dl, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg.	

* Una riduzione della dose di 0,5 mg/kg equivale ad una riduzione da 3,25 mg/kg a 2,75 mg/kg o da 2,75 mg/kg a 2,25 mg/kg. La dose non deve essere <2,2 mg/kg.