**PREPORUKE ZA DOZIRANJE KANABINOIDA SUKLADNO SMJERNICAMA**

**MINISTARSTVA ZDRAVSTVA REPUBLIKE HRVATSKE**

**Prof.dr.sc. Vladimir Trkulja**

Profesor farmakologije

Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 11, 10000 Zagreb

vtrkulja@mef.hr

Svibanj 2019.g.

**Sadržaj**

1. Opće napomene ……………………………………………………………………………………………………………………….... 2

1.1. Opis pripravka ………………………………………………………………………………………………………………………….. 2

1.2. Opća načela primjene ………………………………………………………………………………………………………………. 2

2. Doziranje u bolesnika s multiplom sklerozom (spasticitet, neuropatska bol/bol centralnog porijekla, bolni mišićni spazmi, hiperaktivni mokraćni mjehur) ……………………………………………………………………….. 4

3. Doziranje u bolesnika s malignim bolestima (ublažavanje boli, ublažavanje kemoterapijom potaknute mučnine i povraćanja) ……………………………………………………………………………………………………. 6

3.1. Ublažavanje boli u bolesnika na najvišoj podnošljivoj dozi opijata ……………………………………………. 6

**1. Opće napomene**

Sveukupno kliničko iskustvo – iz randomiziranih kliničkih pokusa, ili nerandomiziranih ili nekontroliranih serija bolesnika – s doziranjem „kanabinoida“ u bilo kojoj indikaciji je razmjerno oskudno, posebno ako se promatra u odnosu na iskustvo na kojem se temelje preporuke za primjenu/doziranje bilo kojeg „standardnog“ lijeka. Pod „kanabinoidi“ u ovom se konkretnom slučaju misli na fiksnu kombinaciju tetrahidrokanabinola (THC) i kanabidiola (CBD). Posebno je oskudno iskustvo s primjenom oralnih pripravaka THC/CBD, te se ove preporuke temelje ili na kliničkim studijama vrlo sličnih oralnih preparata ili na ekstrapolacijama preparata sličnog ili gotovo identičnog sastava ali namijenjenih za drugačiji način primjene (npr. orobukalni sprej).

Stoga, svaki liječnik koji propiše ovaj preparat mora imati nadzor nad bolesnikom, tj. kontinuirano pratiti podnošljivost i moguće korisne učinke, te sukladno tome a u suglasnosti s bolesnikom, odlučiti, kada je to potrebno, ili o prekidu liječenja ili o mogućoj modifikaciji doze. Individualna titracija doze je pravilo. „Optimalna“ doza je ona koju bolesnik još uvijek dobro podnosi, odnosno, određeni neželjeni učinci nisu takvog intenziteta da bi ga bitno ometali u dnevnoj aktivnosti, a za koju postoji pokazatelj barem minimalne djelotvornosti. Treba imati na umu da u svim situacijama u kojima se koriste, pripravci kanabinoida imaju isključivo SIMPTOMATSKE učinke – stoga je pitanje „djelotvornosti“ pitanje stanja simptoma, ili promjene simptoma, a „optimalna doza“ je ona za koju se objektivno i subjektivno (većina simptoma na koje se očekuje koristan učinak – subjektivna je) može ustanoviti određeni boljitak (u odnosu na stanje bez primjene preparata) uz istodobnu prihvatljivu podnošljivost.

**1.1. Opis pripravka**

Pripravak sadrži THC i CBD u omjeru 1:1. Pripravak je u obliku uljnu otopine u bočicama od 25 ml sa dozatorom, i dostupan je u jednoj jačini:

 Tilray oralna otopina 10,0 mg THC/ 10,0 mg CBD u 1 ml ulja

 Na svakoj bočici nalazi se kapaljka kojom se pripravak može točno dozirati, s oznakama u mililitrima (ml), pri čemu 0,25 mL otopine sadržava 2,5 mg; odnosno 0,5 ml otopine sadržava 5,0 mg aktivnih tvari (THC-a i CBD-a), što omogućava precizno doziranje od strane pacijenta, a sukladno dozi koju je propisao liječnik za određenu indikaciju.

Npr. ako je od strane liječnika propisana doza 2 x 2,5 mg, pacijent će dva puta dnevno (ujutro i navečer) kapaljkom odmjeriti otopinu do oznake 0,25 mL koja odgovara dozi od 2,5 mg THC/2,5 mg CBD. Kapi se u propisanoj dozi mogu uzimati dodavanjem u jelo ili uz nekoliko gutljaja vode.

**1.2. Opća načela primjene**

Svi klinički pokusi svih pripravaka THC/CBD (praktično identičnih ili sasvim sličnih pripravku na koje se ove konkretne preporuke odnose) u svim indikacijama koje su u ovim preporukama navedene podrazumijevali su da se ti pripravci koriste kao „add-on“ terapija – bolesnici su istodobno primali niz drugih lijekova koja spadaju u „standardno liječenje“ tih stanja. U tim kliničkim pokusima NISU uočene relevantne interakcije između preparata THC/CBD i „standardne terapije“. Shodno tome:

* Ove preporuke odnose se **isključivo** na situacije (indikacija + „standardna“ terapija za predmetno stanje) u kojima se pripravak primjenjuje upravo kako je navedeno, kao „add-on“ terapija i u tim okolnostima NE TREBA OČEKIVATI relevantne interakcije sa „standardnom terapijom“.
* Ovisno o stanju, „standardna terapija“ može uključivati razne psihotropne tvari i antiepleptike, primjerice: opioidne analgetike, tricikličke antidepresive, venlafaksin, duloksetin, milnacipran, gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbamazepin, topiramat, levetiracetam, diazepam, klonazepam, baklofen. THC ima širok raspon psihoaktivnih učinaka. Velika ih se većina očituje pri dozama koje su znatno više od onih koji se u ovoj preporuci navode. Međutim, izvjesno je moguće, ovisno o individualnoj reaktivnosti (a pogotovo u starijih osoba), da pri istodobnoj primjeni THC (u bilo kojoj dozi) s tvarima koje imaju (i) opći depresorni učinak na središnji živčani sustav (suprimiraju psihomotornu aktivnost, tj. sediraju) poput opioida ili benzodiazepina– taj učinak bude izraženiji.
* Navedene preporuke odnose se na situacije u kojima bolesnici NE KORISTE istodobno alkohol ili antipsihotike. U tom slučaju, nije moguće isključiti interakcije u smislu potenciranja različitih neuroloških/psiholoških neželjenih učinaka (deluzije-halucinacije, intenzivna sedacija ili dublji/drugi poremećaji svijesti, konvulzije).

Tijekom primjene oralnih preparata THC/CBD (praktično identičnih ili sasvim sličnih pripravku na koje se ove konkretne preporuke odnose) mogu se javiti različiti neželjeni fenomeni. S obzirom na stanja u kojem se ti i ovaj pripravak primjenjuju, nerijetko je teško utvrditi jesu li oni uzročno-posljedično povezani sa samim pripravcima ili su posljedica stanja koje se liječi. Također, nije moguće pouzdanije utvrditi učestalost s kojom se ti neželjeni fenomeni javljaju.

Na temelju kontroliranih kliničkih pokusa gdje je kontrolni tretman bio placebo ili su kontrolne skupine bile bez tretmana (osim „standardne terapije stanja“), slijedeći se neželjeni fenomeni javljaju ČEŠĆE uz pripravke THC/CBD, te su stoga najvjerojatnije uzročno-posljedično povezani sa samim pripravcima:

**Probavni sustav**: suha usta, mučnina, povraćanje, opstipacija, dispepsija, bol u epigastriju, proljev.

**Središnji živčani sustav**: umor, glavobolja, omamljenost, sedacija, omaglica, poremećaji koordinacije pokreta, suicidalne ideje, halucinacije, deluzije, euforično raspoloženje, depresivno raspoloženje, konfuzija-dezorijentacija, anksioznost

**Opće stanje**: gubitak apetita, gubitak tjelesne težine

Svi ovi neželjeni fenomeni (s učestalošću većom nego uz placebo/bez tretmana) uočeni su u različitim indikacijama (multipla skleroza, maligni bolesnici). Zanimljivo, u nekoliko studija u MS, **bol u mišićima** **i mišićni spazmi** – stanja za koja se preporučuje koristiti THC/CBD pripravke – bili su češći nego uz placebo.

Sljedeći neželjeni fenomeni (dodatno), opisani su pri **uporabi kanabinoida u rekreativne svrhe (zlouporaba) - tipično „pušenje marihuane“ (u smislu učestalosti veće nego u nekonzumenata):**

*Središnji živčani sustav:* depersonalizacija, pogoršanje psihoze, gubitak pojma o vremenu, fragmentacija misli, poremećaj pamćenja, pogoršano rješavanje kompleksnih zadataka, ataksija, dizartrija, apstinencijske smetnje: razdražljivost, nemir, depresija, neobični snovi, motorni nemir.

*Kardiovaskularni sustav:* vazodilatacija, tahikardija, atrijska fibrilacija.

*Reproduktivni sustav:* smanjen broj i pokretljivost spermija.

Poznato je da se na većinu organskih i psiholoških/psihomotornih fenomena razvije tolerancija. Međutim:

a) Nije moguće predvidjeti u kojih ljudi će se navedeni neželjeni fenomeni javiti, niti je moguće predvidjeti njihov intenzitet;

b) Nije moguće predvidjeti u kojih ljudi će se, i tijekom kojeg vremena, razviti tolerancija pa će i fenomeni intenzitetom oslabjeti i nestati.

S obzirom na navedeno

* Pripravak se u liječenje uvijek uvodi postepeno (ukupna količina i učestalost dnevne primjene), pa i nekoliko tjedana (ili možda i dulje) može biti potrebno da se dosegne (ako se dosegne) „optimalna doza“. Može se očekivati da i do 30% ili čak do 40% bolesnika NE MOŽE dostatno

dobro podnositi lijek da bi mogli primiti dozu koja bi dala terapijsku korist, odnosno da odustanu od liječenja još u titracijskoj fazi;

* „Ravnoteža“ podnošljivosti i terapijskog učinka određuje se individualno.

**2. Doziranje u bolesnika s multiplom sklerozom**

Pripravak je namijenjen za ublažavanje:

* Spasticiteta (subjektivno)
* Centralne (središnje) neuropatske boli
* Bolnih mišićnih spazama
* Smetnji od strane hiperaktivnog mokraćnog mjehura

Praktično, to znači da bilo koji od ovih simptoma, ako je posebno naglašen ili „vodeći“, može biti razlogom da se odluči primijeniti pripravak THC/CBD. Isto tako, u jednog bolesnika može biti naglašen jedan ili više od ovih simptoma, ili svi – pa je onda „skup simptoma“ razlogom za uvođenje pripravka THC/CBD.

Kandidati za liječenje su oni bolesnici u kojih „konvencionalna“ terapija (barem jedan drugi „konvencionalni“ tretman) ne daje zadovoljavajuće rezultate.

Pripravak THC/CBD dodaje se kao „add-on“ terapija.

Najbolje je dokazana korist u ublažavanju spasticiteta, nešto manje eksplicitno u ublažavanju centralne neuropatske boli i bolnih mišićnih spazama, a najmanje (najmanji efekti) u ublažavanju tegoba od strane mokraćnog mjehura.

Način primjene i doze ISTE su bez obzira koji je simptom primarni „cilj“ terapije (ili skup simptoma). Međutim, kada je to spasticitet, ili centralna bol ili pak bolni mišićni spazmi (ili sve troje), onda se u titraciji doze i tijekom liječenja treba orijentirati primjenom numeričkih ljestvica za intenzitet simptoma (numerical rating scale, NRS, gdje 0= nema smetnji, 10= najjače moguće smetnje). Ako su pri tome prisutne i smetnje od strane mokraćnog mjehura, postoji vjerojatnost da i one bude ublažene. Ako su pak smetnje od strane mokraćnog mjehura najizraženije, te su one razlogom za

uvođenje THC/CBD pripravka, nema nekog objektivnog pokazatelja koji bi usmjeravao titraciju/održavanje doze već se to temelji na podnošljivosti i subjektivnom izvještaju bolesnika o stanju simptoma, ili, ako bolesnik primjenjuje neki drugi instrument za praćenje smetnji od strane mokraćnog mjehura (npr. dnevnik) – na temelju rezultata kvantificiranih tim instrumentom.

Jedinične doze primjenjuju se dva puta dnevno (ujutro i uvečer, u približno 12-satnom razmaku).

**Liječenje se sastoji od faze titracije doze i faze održavanja.**

**Prije početka liječenja**

Prije početka liječenja, potrebno je procijeniti stanje simptoma uporabom NRS.

**Faza titracije**

Faza titracije može potrajati nekoliko tjedana (očekivano 3-4 tjedna).

Svako povećanje doze iznosi 2 x 2.5 mg/dan (npr. s 2 x 2.5 mg na 2 x 5.0 mg; ili s 2 x 5.0 mg na 2 x 7.5 mg

**Prva, početna doza iznosi** 2 x 2.5 mg/dan.

Ukoliko se dobro podnosi, tu dozu treba ponoviti tijekom iduća 3-4 dana, a zatim slijedi povećanje doze za 2 x 2.5 mg/dan, tj. na 2 x 5.0 mg/dan.

Ukoliko uz tu početnu dozu postoje tegobe koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati tijekom idućih 5-6 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući.

Ukoliko su tegobe previše izražene – odustaje se od liječenja.

**Sljedeća doza iznosi** 2 x 5.0 mg/dan.

Ukoliko se dobro podnosi, tu dozu treba ponoviti tijekom iduća 3-4 dana, a zatim slijedi povećanje doze za 2 x 2.5 mg/dan, tj. na 2 x 7.5 mg/dan.

Ukoliko uz tu dozu postoje tegobe koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati tijekom idućih 5-6 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući.

Ukoliko su tegobe previše izražene – odustaje se od liječenja, ili se doza snizi za jednu stepenicu.

Na taj način, postupnim povećanjem za 2 x 2.5 mg/dan ili eventualnim sniženjem ako su smetnje previše izražene, dostigne se najviša doza koja se još uvijek podnosi bez većih tegoba.

**Ta doza ne bi trebala prijeći 30 mg THC/30 mg CBD dnevno (2 x 15 mg/dan).**

Ova se preporuka temelji na rezultatima randomiziranih kliničkih pokusa u kojima su pripravci slični pripravku Tilray korišteni s povoljnim odnosom koristi i štete u većine ispitanika.

Moguće je da pojedini bolesnici mogu trebati i mogu dobro podnositi i doze VIŠE od navedenih. Budući da se do njih dolazi postupno, tijekom višednevne/višetjedne titracije doze, opravdano je smatrati da daljnje postupno povećanje neće rezultirati iznenadnim dramatičnim neželjenim pojavama. Činjenica je, međutim, da nije moguće pouzdano tvrditi koja je to doza koja se ***apsolutno ne smije prekoračiti***. Doza koja je za jednoga bolesnika djelotvorna i dobro podnošljiva, za drugoga može biti nepodnošljiva.

Ako se ne odustane od liječenja tijekom tih prvih nekoliko tjedana, 4-5 tjedana od početka liječenja treba ponoviti procjenu simptoma uporabom NRS.

Ukoliko je NRS skor za 30% manji nego prije početka liječenja – liječenje treba nastaviti.

Ukoliko je NRS skor za 30% manji nego prije početka liječenja – treba pokušati povisiti dozu za jednu stepenicu. **Ako to nije moguće – treba odustati od liječenja, jer se ne može smatrati da ima učinka.**

**Od liječenja treba odustati ako bilo koja najviša doza koja se podnosi tijekom prvih 4-5 tjedana ne poluči sniženje NRS za 30%.**

**Faza održavanja**

Ako se tijekom titracije postigne doza unutar okvira najviše preporučene dnevne doze, koja se dobro podnosi i uz koju je zabilježeno sniženje NRS skora, tom se dozom nastavlja liječenje.

Tijekom liječenja, svakih 4-5 tjedana treba ponavljati NRS skor.

Ako je sniženje skora u odnosu na stanje prije liječenja <30%, treba pokušati povisiti dozu, baš kao i u fazi titracije, za jednu stepenicu. Ako to nije moguće ili ako niti povišene doze (do maksimalne preporučene) ne daju sniženje NRS skora 30%, odnosno ono iznosi <30% u odnosu na početno stanje – liječenje treba prekinuti.

Ako je bolesnik „probran“ s obzirom na podnošljivost tijekom faze titracije, malo je vjerojatno da će se tijekom liječenja javiti neželjeni učinci jačeg intenziteta.

Ukoliko se jave – dozu treba sniziti za jednu stepenicu (ili više, nakon nekoliko dana, ako smetnje traju) – te zatim nakon 4-5 tjedana ponoviti NRS evaluaciju.

Odluka o nastavku liječenja ovisi o: podnošljivosti i NRS promjeni u odnosu na početno stanje.

Nema preporuke o duljini liječenja. Najdulje liječenje s prednošću spram placeba u kliničkim studijama iznosilo je oko 3-4 mjeseca.

Stoga se trajanje liječenja određuje individualno, ovisno o već navedenim čimbenicima.

**3. Doziranje u bolesnika s malignim bolestima**

**3.1. Ublažavanje boli u bolesnika na najvišoj podnošljivoj dozi opijata**

Preporuka se odnosi samo na situaciju u kojoj bolesnici primaju standardnu analgetsku terapiju koja uključuje i opijate, te unatoč najvišoj podnošljivoj dozi opijata još uvijek trpe umjerenu do tešku bol (NRS 4, na skali 0-10), a THC/CBD pripravak dodaje se kao „add-on“ terapija.

Nije poznato i nemoguće je preporučiti doze u svrhu ublažavanja bolova u drugim situacijama.

Pojedinačne doze daju se tri puta dnevno u približnim razmacima od 8 sati.

**Liječenje se sastoji od faze titracije doze i faze održavanja.**

**Prije početka liječenja**

Prije početka liječenja, potrebno je procijeniti stanje simptoma uporabom NRS.

**Faza titracije**

S obzirom na specifičnost indikacije, faza titracije („traženje“ doze koja se još uvijek dobro podnosi i ostvaruje analgetski učinak) ne bi trebala trajati dulje od 10-14 dana.

Svako povećanje doze iznosi 3 x 2.5 mg/dan (npr. s 3 x 2.5 mg na 3 x 5.0 mg; ili s 3 x 5.0 mg na 3 x 7.5 mg).

**Prva, početna doza** iznosi 3 x 2.5 mg/dan.

Ukoliko se dobro podnosi, tu dozu treba ponoviti tijekom iduća 2 dana, a zatim slijedi povećanje doze za 3 x 2.5 mg/dan, tj. na 3 x 5.0 mg/dan.

Ukoliko uz tu početnu dozu postoje tegobe koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati tijekom idućih 4-5 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući.

Ukoliko su tegobe previše izražene – odustaje se od liječenja.

**Sljedeća doza** iznosi 3 x 5.0 mg/dan.

Ukoliko se dobro podnosi, tu dozu treba ponoviti tijekom iduća 2 dana, a zatim slijedi povećanje doze za 3 x 2.5 mg/dan, tj. na 3 x 7.5 mg/dan.

Ukoliko uz tu dozu postoje tegobe koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati tijekom idućih 4-5 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući.

Ukoliko su tegobe previše izražene – odustaje se od liječenja, ili se doza snizi za jednu stepenicu.

Na taj način, postupnim povećanjem za 3 x 2.5 mg/dan ili eventualnim sniženjem ako su smetnje previše izražene, dostigne se najviša doza koja se još uvijek podnosi bez većih tegoba.

**Ta doza ne bi trebala prijeći 37.5 mg THC/37.5 mg CBD dnevno (3 x 12.5 mg/dan).**

Ova se preporuka temelji na rezultatima randomiziranih kliničkih pokusa u kojima su pripravci slični pripravku Tilray korišteni s povoljnim odnosom koristi i štete u većine ispitanika. Moguće je da pojedini bolesnici mogu trebati i mogu dobro podnositi i doze VIŠE od navedenih, no u ovoj indikaciji titracija doze je razmjerno brza (unutar 10-14 dana), a pripravak se izvjesno primjenjuje u kombinaciji s opioidnim analgetikom (depresorom središnjeg živčanog sustava) – stoga je u takvim okolnostima posebno važan blizak nadzor nad bolesnikom (poremećaji stanja svijesti/tijeka misli).

Kriterij po kojem se procjenjuje ima li primijenjena doza relevantan analgetski učinak jest sniženje NRS skora 25% u odnosu na početnu vrijednost. **Ako najviša podnošljiva doza ne zadovoljava taj kriterij, može se smatrati da nema učinka.**

**Od liječenja treba odustati ako bilo koja najviša doza koja se podnosi tijekom prva 2 tjedana ne poluči sniženje NRS za 25%.**

**Faza održavanja**

Ako se tijekom titracije postigne doza unutar okvira najviše preporučene dnevne doze, koja se dobro podnosi i uz koju je zabilježeno sniženje NRS skora, tom se dozom nastavlja liječenje.

Tijekom liječenja, svakih 1-2 tjedna treba ponavljati NRS skor.

Ako je sniženje skora u odnosu na stanje prije liječenja <25%, treba pokušati povisiti dozu, baš kao i u fazi titracije, za jednu stepenicu. Ako to nije moguće, ili ako niti povišene doze ne daju sniženje NRS skora 25%, odnosno ono iznosi <25% u odnosu na početno stanje – liječenje treba prekinuti.

Ako je bolesnik „probran“ s obzirom na podnošljivost tijekom faze titracije, malo je vjerojatno da će se tijekom liječenja javiti neželjeni učinci jačeg intenziteta.

Ukoliko se jave – dozu treba sniziti za jednu stepenicu (ili više, nakon nekoliko dana, ako smetnje traju) – te zatim uz nju ponoviti NRS evaluaciju.

Odluka o nastavku liječenja ovisi o: podnošljivosti i NRS promjeni u odnosu na početno stanje. Nema preporuke o duljini liječenja. Najdulje liječenje s prednošću spram placeba u kliničkim studijama iznosilo je oko 35 dana.

Stoga se trajanje liječenja određuje individualno, ovisno o već navedenim čimbenicima.

**3.2. Ublažavanje kemotarapijom potaknute mučnine i povraćanja (CINV)**

Preporuka se odnosi samo na situaciju u kojoj bolesnici primaju standardnu „jaku“ anti-CINV terapiju koja uključuje 1 ili 2 različita antagonista 5-HT3 receptora, i to prije terapije i.v. ili p.o. te p.o. do 2 dana nakon kemoterapije, kombinirano s deksametazonom i.v. prije i p.o. do 2 dana nakon kemoterapije, te unatoč tome imaju izražene akutne i odgođene tegobe, a THC/CBD preparat dodaje se kao „add-on“ terapija.

Nije poznato i nemoguće je preporučiti doze u svrhu ublažavanja tegoba u drugim situacijama.

Pojedinačna doza koja se primjenjuje iznosi 2.5 mg THC/2.5 mg CBD.

Preporučeno je doziranje:

* 1 doza 2.5 mg 2 sata prije početka kemoterapije. Ukoliko se unutar 45 minuta od primjene jave smetnje koje bolesnik ne podnosi, odustaje se od primjene.
* Ukoliko nakon prve doze nije bilo značajnijih tegoba, nakon45 minuta ponavlja se ista doza od 2.5 mg. Ukoliko se unutar 45 minuta od primjene jave smetnje koje bolesnik ne podnosi, odustaje se od primjene.
* Ukoliko nakon druge doze nije bilo značajnijih tegoba, 45 minuta kasnije (1.5 sat nakon prve doze a oko 30 minuta prije početka kemoterapije) – ponavlja se ista doza od 2.5 mg.

Ukupno, tijekom 1.5 sat prije kemoterapije daje se 3 x 2.5 mg (ukupno 7.5 mg THC/7.5 mg CBD).

Ukoliko ova primjena prije kemoterapije nije uzrokovala tegobe koje bolesnik ne može podnijeti, nastavlja se daljnja terapija do 4 dana nakon kemoterapije. Preporučena je doza 6 x 2.5 mg tijekom 24 sata (15 mg THC/15 mg CBD tijekom 24 sata). Ukoliko su tegobe CINV blaže nego inače, doza se može smanjiti na 4 x 2.5 mg tijekom 24 sata.

Ukoliko u ciklusu kemoterapije u kojem je primijenjen THC/CBD pripravak nije postignuto ublažavanje CINV, ili ako su se tijekom 4 dana primjene javile tegobe koje bolesnik ne podnosi – odustaje se od daljnje primjene (u idućim ciklusima kemoterapije).