

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Palladia 10 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 15 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 50 mg tabletter, filmdrasjerte til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder tokeranibfosfat tilsvarende tokeranib 10 mg, 15 mg eller 50 mg.

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler
Tablettkjerne:
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal, vannfri
Krysspovidon
Tablettdrasjering:
Makrogol
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat
Triacetin
Hypromellose
Palladia 10 mg filmdrasjerte tabletter:
Indigotin (E132)
Palladia 15 mg filmdrasjerte tabletter:
Paraoransje (E110), jernoksid, rødt (E172)
Palladia 50 mg filmdrasjerte tabletter:
Jernoksid, rødt (E172)
Talkum

Palladia 10 mg: Runde, blå tabletter
Palladia 15 mg: Runde, oransje tabletter
Palladia 50 mg: Runde, røde tabletter

Hver tablett er merket med styrken (10, 15 eller 50) på den ene siden og er blanke på den andre siden.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver målart

Behandling av inoperable, kutane, residiverende mastcelletumorer med Patnaik grad II (middels grad) eller III (høy grad) hos hund.

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper eller til hunder som skal brukes i avl.

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til hunder under 2 år eller med kroppsvekt under 3 kg.

Skal ikke brukes til hunder med gastrointestinal blødning.

3.4 Særlige advarsler

For alle operable former av mastcelletumorer skal kirurgi være førstevalg som behandling.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Hunden skal følges grundig opp. Det kan være nødvendig med dosereduksjon og/eller avbrutt behandling for å håndtere bivirkninger. Behandlingen bør revurderes ukentlig i de første seks ukene og deretter hver 6. uke eller med intervaller som veterinæren anser som nødvendig. Hundeeierens rapportering av kliniske symptomer bør tas med i vurderingen.

For å bruke dosejusteringstabellen riktig er det anbefalt å foreta komplett hematologisk analyse, kjemisk analyse av serum og urinanalyse før behandlingen starter og ca. en måned etter behandlingsstart. Deretter foretas dette med ca. seks ukers intervaller eller som bestemt av veterinæren. Oppfølgende kontroll av laboratorieverdier bør foretas i tråd med kliniske symptomer og dyrets allmenntilstand og resultater fra laboratorieundersøkelser fra tidligere konsultasjoner.

Sikkerheten for Palladia ble vurdert hos hunder med mastcelletumorer og med følgende verdier:

- Nøytrofile > 1500/mikroliter
- Hematokrit > 25 %
- PLT > 75 000/mikroliter
- ALAT eller ASAT < 3 ganger øvre normalgrense
- Bilirubin < 1,25 ganger øvre normalgrense
- Kreatinin < 2,5 mg/dl
- BUN < 1,5 ganger øvre normalgrense

Palladia kan forårsake vaskulær dysfunksjon, som kan føre til ødem og tromboembolisme, inkludert pulmonal tromboembolisme. Behandlingen bør avbrytes inntil kliniske symptomer og klinisk patologi er normalisert. For å sikre vaskulær homeostase, skal behandlingen avbrytes i minst 3 dager før kirurgi.

Ved systemisk mastocytose bør det gis standard preemtiv behandling (f.eks. H1- og H2-blokkere) før behandlingen med Palladia igangsettes, for å unngå eller minimalisere klinisk signifikant degranulering av mastceller og påfølgende, potensielt alvorlige, systemiske bivirkninger.

Palladia er forbundet med diaré eller gastrointestinal blødning som kan være alvorlig og krever umiddelbar behandling. Avbrudd i behandlingen og dosereduksjon kan være nødvendig, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

I sjeldne tilfeller har det oppstått alvorlige og noen ganger fatale gastrointestinale komplikasjoner, inkludert gastrointestinal perforasjon, hos hunder som er behandlet med Palladia (se pkt. 3.6). Dersom gastrointestinal ulcerasjon mistenkes, enten på grunn av Palladia, degranulering av mastceller eller andre årsaker, skal administrering av Palladia stoppes umiddelbart og passende behandling igangsettes.

Tokeranib metaboliseres i leveren, og på grunn av manglende studier på effekt av nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør forsiktighet utvises ved bruk til hunder med leversykdom.

Behandlingen bør seponeres fullstendig dersom alvorlige bivirkninger oppstår på nytt eller vedvarer til tross for passende støttebehandling og dosereduksjon som beskrevet i tabellen som følger.

Dosejustering basert på kliniske tegn / Patologi	
Kliniske tegn / patologi	Dosejustering*
Anoreksi	
< 50 % matinntak \geq 2 dager	Avbryt behandlingen og modifier diett \pm støttebehandling inntil matinntaket økes, reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg
Diaré	
< 4 vandige avføringer/dag i < 2 dager eller myk avføring	Vedlikehold dosenivået og igangsett støttebehandling.
> 4 vandige avføringer/dag eller \geq 2 dager	Avbryt behandlingen inntil fast avføring og igangsett støttebehandling. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Gastrointestinal blødning	
Friskt blod i avføringen eller sort, tjøereaktig avføring i > 2 dager, eller tydelig blødning eller koagulert blod i avføringen	Avbryt behandlingen og igangsett støttebehandling inntil alle symptomer på blod i avføringen opphører. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Hypoalbuminemi (albumin)	
Albumin < 1,5 g/dl	Avbryt behandlingen inntil > 1,5 g/dl og kliniske symptomer er normale. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Nøytropeni (nøytrofiltall)	
> 1000/mikroliter	Vedlikehold dosenivå.
\leq 1000/mikroliter eller nøytropen feber eller infeksjon	Avbryt behandlingen inntil > 1000/mikroliter og kliniske symptomer er normale. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Anemi (hematokrit)	
> 26 %	Vedlikehold dosenivå.
\leq 26 %	Avbryt behandlingen inntil > 26 %. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Levertoksisitet (ALAT, ASAT)	
> 1x – 3x øvre normalgrense	Vedlikehold dosenivå. Avbryt behandling med hepatotoksiske legemidler dersom slike benyttes.
> 3x øvre normalgrense	Avbryt behandlingen inntil \leq 3x øvre normalgrense. Avbryt behandling med hepatotoksiske legemidler dersom slike benyttes. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Nyretoksisitet (kreatinin)	
< 1,25x øvre normalgrense	Vedlikehold dosenivå.
\geq 1,25x øvre normalgrense	Avbryt behandlingen inntil < 1,25x øvre normalgrense. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Samtidig anemi, azotemi, hypoalbuminemi og hyperfosfatemi	
Avbryt behandlingen i 1 til 2 uker inntil verdiene er forbedret og albumin > 2,5 g/dl. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.	

*En dosereduksjon på 0,5 mg/kg er en reduksjon fra 3,25 mg/kg til 2,75 mg/kg, eller fra 2,75 mg/kg til 2,25 mg/kg. Dosen bør ikke være < 2,2 mg/kg.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Palladia kan nedsette mannlig og kvinnelig fertilitet og utvikling av embryo/foster. Unngå hudkontakt med tablettene og fæces, urin og oppkast fra hunder som er behandlet. Tablettene må administreres

samtidig og bør ikke deles eller knuses. Dersom en knust tablett spyttes ut igjen etter at hunden har tygget den, bør den kastes. Hundene skal vaskes grundig med såpe og vann etter håndtering av preparatet, og etter avhending av oppkast, urin eller avføring fra hunder som er behandlet.

Gravide bør ikke rutinemessig administrere Palladia og bør unngå å komme i kontakt med avføring, urin og oppkast fra behandlede hunder eller ødelagte eller fuktige Palladia-tabletter.

Inntak av Palladia kan være skadelig for barn. Barn må ikke komme i kontakt med preparatet. Hold barn unna avføring, urin eller oppkast fra behandlede hunder.

Gastrointestinalt ubehag, slik som oppkast eller diaré, kan forekomme ved utilsiktet inntak av dette veterinærpreparatet. Ved utilsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hund:

<p>Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):</p>	<p><u>Milde til to moderate:</u> Diaré, oppkast, blod i avføring, blødende diaré, gastrointestinal blødning Anoreksi, dehydrering, letargi, vekttap Halting, skjelett og muskellidelse Dermatitt, pruritus Redusert hematokrit, redusert albumin, økt alaninaminotransferase (ALT), nøytropeni, trombocytopeni</p>
<p>Vanlige (1 til 10 dyr / 100 behandlede dyr):</p>	<p><u>Alvorlige:</u> Anoreksi, dehydrering, pyreksi, vekttap, septikemi, letargi Diaré, oppkast, blod i avføring, blødende diaré, gastrointestinal blødning, duodenalsår, kvalme Hudnekrose Redusert hematokrit, redusert albumin, økt alaninaminotransferase (ALT)</p> <p><u>Milde til moderate:</u> Lokalisert smerte, generell smerte, polydipsi, pyreksi Nasal depigmentering, endret pelsfarge, alopesi Kvalme, flatulens Tachypné Urinveisinfeksjon Økt bilirubin, økt kreatinin</p>
<p>Mindre vanlige (1 til 10 dyr / 1 000 behandlede dyr):</p>	<p><u>Alvorlige:</u> Halting, skjelett og muskellidelse Sirkulatorisk sjokk</p>

Resultater fra en klinisk feltstudie med 151 behandlede og placebobehandlede hunder viste at de kliniske symptomene på sykdommen (mastcelletumor) og de behandlingsrelaterte bivirkningene ligner hverandre.

- Det var to dødsfall som muligens var relatert til behandlingen. Hos én hund viste patologiske funn vaskulær trombose med disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og pankreatitt. Den andre hunden døde som følge av gastrisk perforasjon.
- Det var to andre dødsfall, men sammenheng med behandlingen kunne ikke påvises.
- To hunder utviklet epistaxis som ikke var forbundet med trombocytopeni. En annen hund utviklet epistaxis med samtidig disseminert intravaskulær koagulasjon.
- Tre hunder hadde anfallslignende aktivitet, men sammenheng med behandlingen kunne ikke påvises.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se kontaktinformasjon i pakningsvedlegget.

3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper, eller til hunder som skal brukes i avl (se pkt. 3.3). Andre forbindelser i denne antiangiogene gruppen av antineoplastiske legemidler er kjent for å øke embryoletalitet og føtale misdannelser. Etter administrering av Palladia bør hemming av angiogenese forventes å føre til uønskede effekter på tispas drektighet, fordi angiogenese er en kritisk del av embryonal og føtal utvikling.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført interaksjonsstudier med tokeranib. Informasjon vedrørende mulig kryssresistens med andre cytostatika er ikke tilgjengelig.

Siden tokeranib sannsynligvis i stor grad metaboliseres i leveren bør kombinasjon med andre legemidler som kan indusere eller hemme leverenzymmer brukes med forsiktighet.

Det er ikke kjent i hvilken grad tokeranib kan påvirke eliminasjonen av andre legemidler.

På grunn av økt risiko for gastrointestinal ulcerasjon eller perforering, bør ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler brukes med forsiktighet samtidig med Palladia.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Oral bruk.

Tablettene kan gis med eller uten mat.

Anbefalt startdose er 3,25 mg tokeranib/kg kroppsvekt, administrert annenhver dag (se Doseringstabell for detaljer).

Dosen bør baseres på ukentlig vurdering av veterinær de første seks ukene, og deretter hver sjettede uke. Behandlingsvarigheten avhenger av respons. Behandlingen bør fortsette ved stabil sykdom eller delvis eller fullstendig respons dersom preparatet tolereres i tilstrekkelig grad. Ved tumorprogresjon er det lite sannsynlig at behandlingen lykkes og bør derfor revurderes.

DOSERINGSTABELL: PALLADIA TABLETTER VED 3,25 MG/KG KROPPSVEKT

Hundens kroppsvekt (kg)	Antall tabletter			
	10 mg (blå)		15 mg (oransje)	50 mg (rød)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	pluss	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	pluss	1	
11,6 – 13,0	1	pluss	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	pluss	3	
17,7 – 19,2	1			pluss 1
19,3 – 20,7			1	pluss 1
20,8 – 23,0	2			pluss 1
23,1 – 26,9			2	pluss 1
27,0 – 29,9			3	pluss 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			pluss 2
34,7 – 36,1			1	pluss 2
36,2 – 38,4	2			pluss 2
38,5 – 43,0			2	pluss 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			pluss 3
50,0 – 51,5			1	pluss 3
51,6 – 53,8	2			pluss 3
53,9 – 58,4			2	pluss 3
58,5 – 63,0*				4

* antall tabletter som skal gis hunder med kroppsvekt under 5,0 kg eller over 63 kg bør beregnes ut fra doseringsregimet for 3,25 mg/kg.

Dosejustering/-reduksjon:

For å håndtere bivirkninger kan dosen reduseres til 2,75 mg/kg kroppsvekt eller videre til 2,25 mg/kg kroppsvekt, administrert annenhver dag, eller behandlingen kan avbrytes inntil 2 uker (se tabell for dosejustering i pkt. 3.5).

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Symptomer på overdosering ble sett i en toksisitetsstudie utført med friske voksne hunder av rasen Beagle som fikk 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 6 mg tokeranib/kg én gang annenhver dag i 13 fortløpende uker uten doseringsavbrudd. Tokeranib ble godt tolerert ved 2 mg/kg, mens bivirkninger ble sett hos hunder som ble behandlet med 4 mg/kg, og dosenivå med ingen observert bivirkning (NOAEL, ”No observable adverse effect level”) kunne derfor ikke fastslås.

Hunder som fikk 6 mg/kg annenhver dag hadde flest bivirkninger, inkludert redusert matinntak og vekttap. Sporadisk, doserelatert halting, stivhet, svakhet og smerte i lemmer opphørte uten behandling. Anemi, nøytropeni og eosinopeni var doserelatert. To hunder (6 mg/kg) ble avlivet etter ca. 3 uker på grunn av behandlingsrelatert klinisk toksisitet som følge av nedsatt matinntak og melena som førte til anoreksi, vekttap og hematochezi.

Organene som i hovedsak ble berørt av toksisitet er gastrointestinaltraktus, beinmarg, gonader og muskel- og skjelettsystemet.

Ved bivirkninger som følge av overdosering bør behandlingen avbrytes inntil de opphører og deretter gjenopptas med anbefalt terapeutisk dosenivå. Se punktene 3.4, 3.5 og 3.9 for retningslinjer vedrørende dosejustering.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode: QL01EX90

4.2 Farmakodynamikk

Tokeranib er en multikinasehemmer med lav molekylvekt, som har både direkte antitumor- og antiangiogen effekt. Tokeranib hemmer selektivt tyrosinkinaseaktiviteten til flere medlemmer av familien split-kinase tyrosinkinasereceptor (RTK), der noen er involvert i tumorvekst, patologisk angiogenese og progresjon av kreftmetastaser. Tokeranib hemmer aktiviteten til Flk-1/KDR tyrosinkinase (vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor, VEGFR2), platecellederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR) og stamcellefaktorreseptor (c-Kit) i både biokjemiske og cellulære tester. Tokeranib har en antiproliferativ effekt på endotelceller *in vitro*. Tokeranib induserer stans i cellyklusen og påfølgende apoptose i tumorceller som uttrykker aktiverende mutasjoner i split-kinase RTK, c-Kit. Vekst av mastcelletumor hos hund er ofte drevet av en aktiverende mutasjon i c-Kit.

Effekt og sikkerhet av Palladia tabletter til behandling av mastcelletumorer ble undersøkt i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet klinisk multisenterfeltstudie med 151 hunder med residiverende, kutan mastcelletumor med Patnaik grad II eller III, med eller uten lokal metastase i lymfeknute. Feltstudien omfattet en 6-ukers dobbeltblindet placebokontrollert fase etterfulgt av en ublindert fase der alle hundene fikk Palladia i gjennomsnittlig 144 dager.

Hundene behandlet med Palladia hadde en signifikant høyere objektiv responsrate (37,2 %) sammenlignet med hunder behandlet med placebo (7,9 %). Etter 6 ukers behandling ble det sett komplett respons hos 8,1 % og partiell respons hos 29,1 % hos hundene som fikk Palladia. Det var også en signifikant fordel for Palladia sammenlignet med placebo med hensyn på den sekundære parameteren, tid til tumorprogresjon (TTP). Median TTP for hundene behandlet med Palladia var 9 – 10 uker og 3 uker for hundene som fikk placebo.

Hunder med villtype c-kit og hunder med c-kit-mutasjon responderte signifikant bedre på behandling enn med placebo.

4.3 Farmakokinetikk

Med et regime på tokeranib 3,25 mg/kg kroppsvekt administrert oralt som tablett annenhver dag i 2 uker (7 doser), ble følgende farmakokinetiske parametrene for tokeranib i plasma hos friske hunder av rasen Beagle rapportert: Eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ timer, tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) ca. $6,2 \pm 2,6$ timer, maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) ca. 108 ± 41 ng/ml, laveste plasmakonsentrasjon (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml og arealet under plasmakonsentrasjon-tid-kurven (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·timer/ml.

Tokeranib har høy proteinbindingsgrad, 91 – 93 %. Absolutt biotilgjengelighet for tokeranib etter oral dosering av 3,25 mg/kg er 86 %.

Det ble sett lineær farmakokinetikk uavhengig av administreringsvei og ved doser opp til 5 mg/kg gitt to ganger daglig. I en studie *in vitro* ble tokeranib hovedsakelig metabolisert til N-oksiderivatet hos hunder og katter. Det er ingen *in vivo*-data fra hepatisk metabolisme hos hunder. Det er ikke sett farmakokinetiske kjønnsforskjeller *in vivo*. Ca. 92 % av administrert dose skilles ut i fæces og 7 % skilles ut i urin etter oral administrering av tokeranibfosfat.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Eske av kartong med 20 filmdrasjerte tabletter i fire barnesikrede blisterbrett av aluminium/PVC. Hvert blisterbrett inneholder 5 filmdrasjerte tabletter.

Palladia filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i styrkene 10 mg, 15 mg og 50 mg.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zoetis Belgium

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/09/100/001/NO (10 mg tabletter)

EU/2/09/100/002/NO (15 mg tabletter)

EU/2/09/100/003/NO (50 mg tabletter)

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23/09/2009

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

VEDLEGG II

ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ingen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**ESKE AV KARTONG****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Palladia 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Palladia 15 mg tabletter, filmdrasjerte
Palladia 50 mg tabletter, filmdrasjerte

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 10 mg tokeranib (som tokeranibfosfat).
Hver tablett inneholder 15 mg tokeranib (som tokeranibfosfat).
Hver tablett inneholder 50 mg tokeranib (som tokeranibfosfat).

3. PAKNINGSTØRRELSE

20 filmdrasjerte tabletter.

4. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund.

**5. INDIKASJONER****6. TILFØRSELSVEIER**

Gis i munnen.

7. TILBAKEHOLDESESTIDER**8. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”

Les pakningsvedlegget før bruk.

11. TEKSTEN “TIL DYR”

Til dyr.

12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”

Oppbevares utilgjengelig for barn.

13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zoetis Belgium

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Alu-PVC/BLISTER

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. KVANTITATIVE OPPLYSNINGER OM VIRKESTOFFENE

10 mg tokeranib

15 mg tokeranib

50 mg tokeranib

3. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

4. UTLØPSDATO

Exp. {mm/yyyy}

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG

1. Veterinærpreparatets navn

Palladia 10 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 15 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 50 mg tabletter, filmdrasjerte til hund

2. Innholdsstoffer

Virkestoff:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder tokeranibfosfat tilsvarende 10 mg, 15 mg eller 50 mg tokeranib.

Palladia er runde filmdrasjerte tabletter som har en farget filmdrasjering for å minske risikoen for å komme i kontakt med virkestoffet og for å hjelpe til med å identifisere styrken på tablettene:

Palladia 10 mg: blå
Palladia 15 mg: oransje
Palladia 50 mg: rød

3. Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund

4. Indikasjoner for bruk

Behandling av tilbakevendende mastocytomer med Patnaik grad II (middels grad) eller III (høy grad) i huden hos hund som ikke kan fjernes kirurgisk.

5. Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper eller hunder som skal brukes i avl.
Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.
Skal ikke brukes til hunder under 2 år eller med kroppsvekt under 3 kg.
Skal ikke brukes til hunder med mageblødning. Veterinæren vil informere deg hvis dette gjelder din hund.

6. Særlige advarsler

Særlige advarsler:

For alle former av mastocytomer som kan fjernes kirurgisk skal kirurgi være førstevalg som behandling.

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Hundene skal følges grundig opp. Det kan være nødvendig med dosereduksjon og/eller avbrutt behandling for å håndtere bivirkninger. Behandlingen bør revurderes ukentlig i de første seks ukene og deretter hver 6. uke eller med intervaller som veterinæren anser som nødvendig. For å følge opp disse kontrollene kan veterinæren ha behov for å ta blod- og urinprøver fra hunden.

- Slutt umiddelbart å bruke Palladia og kontakt veterinær dersom du oppdager noen av følgende endringer hos hunden din:
 - ✓ Spisevegring

- ✓ Oppkast eller vandig avføring (diaré), spesielt hvis dette skjer oftere enn to ganger i løpet av 24 timer
- ✓ Svart tjæreaktig avføring
- ✓ Lyserødt blod i oppkast eller avføring
- ✓ Uforklarlige blåmerker eller blødninger
- ✓ Eller dersom det er andre endringer ved hunden din som bekymrer deg.

Behandlingen bør avbrytes helt dersom alvorlige bivirkninger oppstår på nytt eller vedvarer til tross for riktig støttebehandling og dosereduksjon.

Særlige forholdsregler for personen som håndterer preparatet:

- Barn bør ikke komme i kontakt med Palladia. Hold barn unna avføring, urin eller oppkast fra hunder som er behandlet.
- Hvis du er gravid skal ikke du være den som rutinemessig gir hunden din Palladia. Dersom du likevel velger å gi disse tablettene til hunden din, må du være spesielt forsiktig og følge bruksanvisningen som står nedenfor.
- Kontakt lege eller sykehus umiddelbart dersom du eller et familiemedlem inntar (svelger eller spiser) Palladia ved et uhell. Det er viktig å vise legen dette pakningsvedlegget. Ved utilsiktet inntak av Palladia, kan du få mageproblemer, blant annet oppkast og diaré.

Følgende bruksanvisning vil være til hjelp slik at du og andre familiemedlemmer blir minst mulig utsatt for virkestoffet i Palladia:

- Alle som gir hunden Palladia skal alltid vaske hendene etter håndtering av tablettene.
- Når du håndterer tablettene:
 - ✓ Ikke knus eller pulveriser tablettene.
 - ✓ Palladia-tablettene bør gis hunden rett etter at de er tatt ut av blisteret og skal ikke bli liggende steder der barn kan få tak i dem/svelge dem.
 - ✓ Blisteret bør alltid legges tilbake i esken rett etter at tablett(e) er tatt ut.
 - ✓ Forsikre deg om at hunden spiser hele dosen dersom Palladia-tabletten gjemmes i maten. Dette vil minske risikoen for at barn eller andre i samme husholdning utilsiktet kommer i kontakt med Palladia.

Drektighet, diegiving og fertilitet:

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper, eller til hunder som skal brukes i avl (se pkt. 5). Andre forbindelser i denne antiangiogene gruppen av antineoplastiske legemidler er kjent for å øke embryoletalitet og føtale misdannelser. Etter administrering av Palladia bør hemming av angiogenese (nydanning av blodårer) forventes å føre til uønskede effekter på tispas drektighet, fordi angiogenese er en kritisk del av embryonal og føtal utvikling.

Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Det er enkelte legemidler som du ikke skal gi til hunden din under behandlingen fordi de sammen med Palladia kan forårsake alvorlige bivirkninger. Informer veterinæren om alle legemidler du vil gi hunden din, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Det er ikke utført interaksjonsstudier med tokeranib. Informasjon vedrørende mulig kryssresistens med andre cytostatika er ikke tilgjengelig.

Siden tokeranib sannsynligvis i stor grad metaboliseres i leveren bør kombinasjon med andre legemidler som kan indusere eller hemme leverenzymmer brukes med forsiktighet.

Det er ikke kjent i hvilken grad tokeranib kan påvirke eliminasjonen av andre legemidler.

På grunn av økt risiko for sår eller perforasjon (hull) i mage-tarmkanalen, bør ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler brukes med forsiktighet samtidig med Palladia.

Overdosering:

Symptomer på overdosering ble sett i en toksisitetsstudie utført med friske voksne hunder av rasen Beagle som fikk 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 6 mg tokeranib/kg én gang annenhver dag i 13 fortløpende uker uten doseringsavbrudd. Tokeranib ble godt tolerert ved 2 mg/kg, mens bivirkninger ble sett hos hunder som ble behandlet med 4 mg/kg.

Hunder som fikk 6 mg/kg annenhver dag hadde flest bivirkninger, inkludert redusert matinntak og vekttap. Sporadisk, doserelatert halting, stivhet, svakhet og smerte i lemmer opphørte uten behandling. Anemi, nøytropeni og eosinopeni var doserelatert. To hunder (6 mg/kg) ble avlivet etter ca. 3 uker på grunn av behandlingsrelatert klinisk toksisitet som følge av nedsatt matinntak og melena (mørkt, sortfarget blod i avføringen) som førte til anoreksi, vekttap og hematochezi (friskt, rødt blod på avføringen).

Organene som i hovedsak ble berørt av toksisitet er mage-tarmkanalen, beinmarg, kjønnskjertel og muskel- og skjelettsystemet.

Ved bivirkninger som følge av overdosering bør behandlingen avbrytes inntil de opphører og deretter gjenopptas med anbefalt terapeutisk dosenivå.

7. Bivirkninger

Hund:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	<u>Milde til to moderate:</u> Diaré, oppkast, blod i avføring, blødende (blodig) diaré, gastrointestinal blødning Anoreksi, dehydrering, letargi (sløvhet), vekttnap Halting, skjelett og muskellidelse Dermatitt (hudbetennelse), pruritus (kløe) Redusert hematokrit (brøkdel av røde blodlegemer i blodet), redusert albumin (lave nivåer av protein i blodet), økt alaninaminotransferase (leverenzym) (ALT), nøytropeni (lave nivåer av hvite blodlegemer), trombocytopeni (lavt nivå av blodplater)
Vanlige (1 til 10 dyr / 100 behandlede dyr):	<u>Alvorlige:</u> Anoreksi, dehydrering, pyreksi (feber), vekttnap, septikemi (blodforgiftning), letargi (sløvhet) Diaré, oppkast, blod i avføring, blødende diaré (blodig), gastrointestinal blødning, duodenalsår, kvalme Hudnekrose (hudflassing og løsrivelse) Redusert hematokrit (brøkdel av røde blodlegemer i blodet), redusert albumin (lave nivåer av protein i blodet), økt alaninaminotransferase (leverenzym) (ALT) <u>Milde til moderate:</u> Lokalisert smerte, generell smerte, polydipsi (økt tørst), pyreksi (feber) Nasal depigmentering, endret pelsfarge, alopeci (hårtap) Kvalme, flatulens Tachypné (rask pust) Urinveisinfeksjon Økt bilirubin, økt kreatinin
Mindre vanlige (1 til 10 dyr / 1 000 behandlede dyr):	<u>Alvorlige:</u> Halting, muskel og skjelettlidelse Sirkulatorisk sjokk

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det muliggjør kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at preparatet ikke har virket, vennligst kontakt, i første omgang, din veterinær for rapportering av bivirkningen. Du kan også rapportere om enhver bivirkning til innehaveren av markedsføringstillatelsen ved hjelp av kontaktinformasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget, eller via det nasjonale rapporteringssystemet ditt: {detaljer om det nasjonale systemet}.

8. Dosering for hver målart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte

Gis i munnen.

Startdosen er ca. 3,25 mg tokeranib/kg kroppsvekt, gitt annenhver dag (se doseringstabell på slutten av det trykte pakningsvedlegget for detaljer).

Antallet tabletter som skal gis hunden din kan bli justert av veterinæren for å redusere bivirkninger. Doseringen skal derfor være slik veterinæren har fortalt deg, selv om dette avviker fra doseringstabellen.

Dosen som skal gis skal være basert på vurderinger som veterinæren gjør hver uke de første seks ukene, og deretter hver sjette uke.

Varigheten av behandlingen avhenger av respons på behandlingen. Behandlingen bør fortsette dersom sykdommen er stabil eller ved delvis eller fullstendig forbedring, dersom preparatet tolereres godt nok. Dersom svulsten fortsetter å vokse, er det lite sannsynlig at behandlingen vil være vellykket og den bør derfor revurderes.

DOSERINGSTABELL: PALLADIA TABLETTER, 3,25 mg/kg KROPPSVEKT

Hundens kroppsvekt (kg)	Antall tabletter				
	10 mg (blå)		15 mg (oransje)		50 mg (rød)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	pluss	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	pluss	1		
11,6 – 13,0	1	pluss	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	pluss	3		
17,7 – 19,2	1			pluss	1
19,3 – 20,7			1	pluss	1
20,8 – 23,0	2			pluss	1
23,1 – 26,9			2	pluss	1
27,0 – 29,9			3	pluss	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			pluss	2
34,7 – 36,1			1	pluss	2
36,2 – 38,4	2			pluss	2
38,5 – 43,0			2	pluss	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			pluss	3
50,0 – 51,5			1	pluss	3
51,6 – 53,8	2			pluss	3
53,9 – 58,4			2	pluss	3
58,5 – 63,0*					4

* antall tabletter som skal gis hunder med kroppsvekt under 5,0 kg eller over 63 kg bør beregnes ut fra 3,25 mg/kg doseringsregime.

9. Opplysninger om korrekt bruk

Tablettene kan gis med eller uten mat.

Tablettene må gis som samlet dose og skal ikke deles, brekkes eller knuses. Dersom en knust tablett spyttes ut igjen av hunden etter at den er tygget på bør den kastes. Det kan være nødvendig å kombinere tabletter med forskjellige styrker ("farger") for å oppnå riktig dosering, se tabellen over. Dersom en dose blir uteglemt, skal neste dose tas som forskrevet. Dosen skal ikke økes eller dobles. Dersom det blir gitt flere tabletter enn det som er forskrevet, kontakt veterinæren.

Følge nøye med på hunden når tablettene gis for å være sikker på at alle tablettene svelges.

10. Tilbakeholdelsestider

Ikke relevant.

11. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette preparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken etter Exp.

12. Avfallshåndtering

Du må ikke kvitte deg med preparatet via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og egnede nasjonale innsamlingsssystemer. Disse tiltakene skal bidra til å beskytte miljøet.

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med preparater som ikke lenger er nødvendig.

13. Reseptstatus

Preparat underlagt reseptplikt.

14. Markedsføringstillatelsesnumre og pakningsstørrelser

EU/2/09/100/001-003

Eske av kartong med 20 filmdrasjerte tabletter i fire barnesikrede blisterbrett av aluminium/PVC. Hvert blisterbrett inneholder 5 filmdrasjerte tabletter.

Palladia filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i styrkene 10 mg, 15 mg og 50 mg.

15. Dato for siste oppdatering av pakningsvedlegget

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktinformasjon

Innehaver av markedsføringstillatelse og kontaktinformasjon for å rapportere mistenkte bivirkninger:

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@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

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

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

17. Ytterligere informasjon**Informasjon beregnet for veterinæren**

Resultater fra en klinisk feltstudie med 151 behandlede og placebobehandlede hunder viste at de kliniske symptomene på sykdommen (mastcelletumor) og de behandlingsrelaterte bivirkningene ligner hverandre.

- Det var to dødsfall som muligens var knyttet til behandlingen. Hos én hund viste undersøkelsene blodpropp med disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og betennelse i bukspyttkjertelen. Den andre hunden døde som følge av hull på magesekken.
- Det var ytterligere to dødsfall, men disse kunne imidlertid ikke knyttes til behandlingen.
- To hunder fikk neseblødning som ikke var knyttet til nedsatt mengde blodplater i blodet. En annen hund fikk neseblødning og samtidig disseminert intravaskulær koagulasjon.
- Tre hunder hadde anfallslignende aktivitet, men dette kunne ikke knyttes til behandlingen.

Hunden skal følges grundig opp. Det kan være nødvendig med dosereduksjon og/eller avbrutt dosering for å håndtere bivirkninger. Behandlingen bør revurderes ukentlig i de første seks ukene og deretter hver 6. uke eller med intervaller som veterinæren anser som nødvendig. Vurderinger bør omfatte kontroll av kliniske tegn rapportert av hundeeieren.

For å bruke dosejusteringstabellen riktig er det anbefalt å foreta komplett hematologisk analyse, kjemiske analyse av serum og urinanalyse før behandlingen starter og ca. en måned etter behandlingsstart. Deretter foretas dette med ca. seks ukers intervaller eller som bestemt av veterinæren. Oppfølgende kontroll av laboratorieverdier bør foretas i tråd med kliniske symptomer og dyrets allmenntilstand og resultater fra laboratorieundersøkelser fra tidligere konsultasjoner.

Sikkerheten for Palladia ble vurdert hos hunder med mastcelletumorer og med følgende verdier:

- Nøytrofile > 1500/mikroliter
- Hematokrit > 25 %

- PLT > 75 000/mikroliter
- ALAT eller ASAT < 3 ganger øvre normalgrense
- Bilirubin < 1,25 ganger øvre normalgrense
- Kreatinin < 2,5 mg/dl
- Blodureanitrogen < 1,5 ganger øvre normalgrense

Palladia kan forårsake vaskulær dysfunksjon, som kan føre til ødem og tromboembolisme, inkludert pulmonal tromboembolisme. Behandlingen bør avbrytes inntil kliniske symptomer og klinisk patologi er normalisert. For å sikre vaskulær homeostase, skal behandlingen avbrytes i minst 3 dager før kirurgi.

Ved systemisk mastocytose bør det gis standard preemtiv behandling (f.eks. H1- og H2-blokkere) før behandlingen med Palladia igangsettes, for å unngå eller minimalisere klinisk signifikant degranulering av mastceller og påfølgende, potensielt alvorlige, systemiske bivirkninger. Palladia er forbundet med diaré eller gastrointestinal blødning som kan være alvorlig og krever umiddelbar behandling. Avbrudd i behandlingen og dosereduksjon kan være nødvendig, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

I sjeldne tilfeller har det oppstått alvorlige og noen ganger fatale gastrointestinale komplikasjoner, inkludert gastrointestinal perforasjon, hos hunder som er behandlet med Palladia. Dersom gastrointestinal ulcerasjon mistenkes, enten på grunn av Palladia, degranulering av mastceller eller andre årsaker, skal administrering av Palladia stoppes umiddelbart og passende behandling igangsettes.

Tokeranib metaboliseres i leveren, og på grunn av manglende studier på effekt av nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør forsiktighet utvises ved bruk til hunder med leversykdom.

Behandlingen bør seponeres fullstendig dersom alvorlige bivirkninger oppstår på nytt eller vedvarer til tross for passende støttebehandling og dosereduksjon som beskrevet i tabellen som følger.

Dosejustering basert på kliniske tegn / Patologi	
Kliniske tegn / patologi	Dosejustering*
Anoreksi	
< 50 % matinntak \geq 2 dager	Avbryt behandlingen og modifier diett \pm støttebehandling inntil matinntaket økes, reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg
Diaré	
< 4 vandige avføringer/dag i < 2 dager eller myk avføring	Vedlikehold dosenivået og igangsett støttebehandling.
> 4 vandige avføringer/dag eller \geq 2 dager	Avbryt behandlingen inntil fast avføring og igangsett støttebehandling. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Gastrointestinal blødning	
Friskt blod i avføringen eller sort, tjæreaktig avføring i > 2 dager eller tydelig blødning eller koagulert blod i avføringen	Avbryt behandlingen og igangsett støttebehandling inntil alle symptomer på blod i avføringen opphører. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Hypoalbuminemi (albumin)	
Albumin < 1,5 g/dl	Avbryt behandlingen inntil > 1,5 g/dl og kliniske symptomer er normale. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Nøytropeni (nøytrofiltall)	
> 1000/mikroliter	Vedlikehold dosenivå.
\leq 1000/mikroliter eller nøytropen feber eller infeksjon	Avbryt behandlingen inntil > 1000/ mikroliter og kliniske symptomer er normale. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Anemi (hematokrit)	
> 26 %	Vedlikehold dosenivå.
\leq 26 %	Avbryt behandlingen inntil > 26 %. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Levertoksisitet (ALAT, ASAT)	
> 1x – 3x øvre normalgrense	Vedlikehold dosenivå. Avbryt behandling med hepatotoksiske legemidler dersom slike benyttes.
> 3x øvre normalgrense	Avbryt behandlingen inntil \leq 3x øvre normalgrense. Avbryt behandling med hepatotoksiske legemidler dersom slike benyttes. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Nyretoksisitet (kreatinin)	
< 1,25x øvre normalgrense	Vedlikehold dosenivå.
\geq 1,25x øvre normalgrense	Avbryt behandlingen inntil < 1,25x øvre normalgrense. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Samtidig anemi, azotemi, hypoalbuminemi og hyperfosfatemi	
Avbryt behandlingen i 1 til 2 uker inntil verdiene er forbedret og albumin > 2,5 g/dl. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.	

*En dosereduksjon på 0,5 mg/kg er en reduksjon fra 3,25 mg/kg til 2,75 mg/kg eller fra 2,75 mg/kg til 2,25 mg/kg. Dosen bør ikke være < 2,2 mg/kg.