

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palladia 10 mg potahované tablety pro psy
Palladia 15 mg potahované tablety pro psy
Palladia 50 mg potahované tablety pro psy

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Každá potahovaná tableta obsahuje Toceranibi phosphas odpovídající 10 mg, 15 mg nebo 50 mg Toceranibum.

Pomocné látky:

Kvalitativní složení pomocných látek a dalších složek
Jádro tablety
Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Potažení tablety
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktosy
Triacetin
Hypromelosa
Palladia 10 mg potahované tablety: Lak indigokarmínu (E132)
Palladia 15 mg potahované tablety: Lak oranžové žluti (E110), červený oxid železitý (E172)
Palladia 50 mg potahované tablety: Červený oxid železitý (E172) Mastek

Palladia 10 mg: Okrouhlé, modře zabarvené tablety.

Palladia 15 mg: Okrouhlé, oranžově zabarvené tablety.

Palladia 50 mg: Okrouhlé, červeně zabarvené tablety.

Každá tableta je označená silou (10, 15 nebo 50) na jedné straně, druhá strana je bez označení.

3. KLINICKÉ INFORMACE

3.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

3.2 Indikace pro použití pro každý cílový druh zvířat

Léčba chirurgicky neodstranitelných recidivujících mastocytomů Patnaikova stupně II (střední stupeň) nebo III (vysoký stupeň) u psů.

3.3 Kontraindikace

Nepoužívat u březích a laktujících fen nebo u psů určených pro chov.

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

Nepoužívat u psů mladších než 2 roky nebo vážících méně než 3 kg.

Nepoužívat u psů s gastrointestinálním krvácením.

3.4 Zvláštní upozornění

Pro jakékoliv mastocytomy léčitelné chirurgickým zákrokem by operace měla být první volbou léčby.

3.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů zvířat:

Psy pozorně sledovat. Pro zvládnání nežádoucích účinků může být potřebné dávku snížit a/nebo přerušit dávkování. Během prvních šesti týdnů léčbu přehodnotit týdně a potom každých šest týdnů nebo v intervalech, které považuje veterinární lékař za přiměřené. Hodnocení by mělo zahrnovat posouzení klinických příznaků oznámených majitelem zvířete.

Pro správné použití tabulky pro úpravu dávkování se doporučuje před započatím léčby a přibližně jeden měsíc po začátku udělat kompletní krevní obraz, chemický rozbor séra a rozbor moče, a potom v intervalech šesti týdnů nebo jak stanoví veterinární lékař. Pravidelné sledování laboratorních parametrů by mělo být dokončeno v souvislosti s klinickými příznaky a stavem zvířete a výsledky laboratorních parametrů při předchozí návštěvě.

Bezpečnost přípravku Palladia byla hodnocena u psů trpících mastocytomem s následujícími parametry:

- Celkový počet neutrofilů >1500/mikrolitr
- Hematokryt >25%
- Trombocyty >75000/mikrolitr
- ALT nebo AST <3 X horní limit normálu
- Bilirubin <1,25 X horní limit normálu
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Dusík močoviny v krvi <1,5 X horní limit normálu

Palladia může způsobit vaskulární dysfunkci, která může vést k otoku a tromboembolii, včetně plicní tromboembolie. Přerušit léčbu, dokud se klinické příznaky a klinická patologie neznormalizují. Před vykonáním operace přerušit léčbu na minimálně 3 dny, aby se zajistila vaskulární homeostáza.

Pokud je přítomna systémová mastocytóza, měla by se před zahájením podávání přípravku Palladia provést standardní preventivní péče (např. H-1 a H-2 blokátory), aby se předešlo nebo se minimalizovala klinicky významná degranulace mastocytomu a následně potenciálně závažné systémové nežádoucí účinky.

Palladia byla spojená s průjmem nebo gastrointestinálním krvácením, které může být vážné a vyžaduje okamžitou léčbu. Přerušit dávkování a snížení dávky může být potřebné v závislosti na vážnosti klinických příznaků.

Ve vzácných případech se u psů léčených přípravkem Palladia objevily závažné a někdy smrtelné perforace gastrointestinálního traktu (viz bod 3.6). V případě podezření na gastrointestinální ulceraci,

ať již v důsledku podávání přípravku Palladia nebo degranulace mastocytomu, zastavit podávání Palladia a léčit vhodným způsobem.

Tokeranib se metabolizuje v játrech a kvůli absenci jakýchkoliv studií účinku při poškození ledvin nebo jater by se měl používat obezřetně u psů s onemocněním jater.

Léčbu trvale přerušit pokud se vážné nežádoucí účinky opakují nebo přetrvávají navzdory vhodné podpůrné péči a snížení dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávky na základě klinických příznaků / Patologie	
Klinické příznaky / patologie	Úprava dávky*
Anorexie	
<50% příjem potravy \geq 2 dny	Přerušit léčbu a zavést dietní modifikace \pm podpůrná péče, dokud se příjem potravy nezlepší, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Průjem	
<4 vodnaté stolice/den během < 2 dny nebo měkká stolice	Ponechat dávku a zavést podpůrnou péči
>4 vodnaté stolice/den nebo \geq 2 dny	Přerušit léčbu do zpevnění stolice a zavést podpůrnou péči, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Gastrointestinální krvácení	
Čerstvá krev ve stolici nebo černá dehtovitá stolice po více než 2 dny nebo viditelné krvácení nebo krevní sraženiny ve stolici	Přerušit léčbu a zavést podpůrnou péči do vyřešení všech klinických příznaků krve ve stolici, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Hypoalbuminemie (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Přerušit léčbu dokud >1,5 g/dl a normální klinické příznaky, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Neutropenie (počet neutrofilů)	
>1000/ μ l	Ponechat dávku
\leq 1000/ μ l nebo neutropenická horečka nebo infekce	Přerušit léčbu dokud >1000/ μ l a normální klinické příznaky, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Anémie (hematokryt)	
>26%	Ponechat dávku
\leq 26%	Přerušit léčbu dokud >26%, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Hepatická toxicita (ALT, AST)	
>1X – 3X horní limit normálu	Ponechat dávku, přerušit podávání hepatotoxických léků, pokud jsou používány
>3X horní limit normálu	Přerušit léčbu dokud \leq 3X horní limit normálu, přerušit podávání hepatotoxických léků, pokud jsou používány, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Renální toxicita (kreatinin)	
<1,25 X horní limit normálu	Ponechat dávku
\geq 1,25 X horní limit normálu	Přerušit léčbu dokud <1,25 X horní limit normálu, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Souběžná anemie, azotemie, hypoalbuminemie a hyperfosfatemie	
Přerušit léčbu na 1 až 2 týdny, dokud se nezlepší hodnoty a albumin >2,5 g/dl, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg	

*Snížení dávky o 0,5 mg/kg je snížení z 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg nebo z 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Dávka by neměla být < 2,2 mg/kg.

Zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Palladia může poškodit plodnost mužů a žen a embryo/fetální vývoj. Vyhněte se kontaktu kůže s tabletami, výkaly, močí a zvratky léčených psů. Tablety se musí podat celé a neměli by se dělit nebo

drtit. Pokud je rozdělená tableta odmítnuta psem po žvýkání, měla by se zlikvidovat. Po manipulaci s lékem a odstraňování zvratků, moče nebo výkalů léčených psů důkladně umýt ruce mýdlem a vodou.

Těhotné ženy by neměly přípravek Palladia rutinně podávat, měly by se vyhýbat kontaktu s výkaly, močí a zvratky léčených psů a rozdělenými nebo navlhčenými tabletami Palladia.

Pozření přípravku Palladia může být škodlivé pro děti. Děti nesmí přijít do styku s přípravkem. Udržujte děti od výkalů, močí a zvratků léčených psů.

V případě náhodného pozření tohoto přípravku se můžou vyskytnout gastrointestinální těžkosti, jako je zvracení a průjem. V případě náhodného pozření vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Zvláštní opatření pro ochranu životního prostředí:

Neuplatňuje se.

3.6 Nežádoucí účinky

Psi:

Velmi časté (> 1 zvíře / 10 ošetřených zvířat):	Mírné až střední: průjem, zvracení, krev ve stolici, hemoragický průjem, gastrointestinální krvácení anorexie, dehydratace, letargie, úbytek hmotnosti kulhání, muskuloskeletální poruchy dermatitida, pruritus snížený hematokryt, snížený albumin, zvýšená alaninaminotransferáza (ALT), neutropenie, trombocytopenie
Časté (1 až 10 zvířat / 100 ošetřených zvířat):	Vážné: anorexie, dehydratace, horečka, úbytek hmotnosti, septikémie, letargie zvracení, průjem, krev ve stolici, hemoragický průjem, gastrointestinální krvácení, duodenální ulcerace, nevolnost kožní nekrózy snížený hematokryt, zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Mírné až střední: lokalizovaná bolest, celková bolest, polydipsie, horečka nasální odbarvení, změny barvy srsti, alopecie nevolnost, nadýmání zrychlené dýchání infekce močových cest zvýšený celkový bilirubin, zvýšený kreatinin
Méně časté (1 až 10 zvířat / 1 000 ošetřených zvířat):	Vážné: kulhání, muskuloskeletální poruchy oběhový šok

Výsledky terénní klinické studie zahrnující 151 léčených a placebo-léčených psů ukázaly, že klinické příznaky onemocnění (mastocytom) a s léčbou související nežádoucí účinky jsou velmi podobné.

- Vyskytly se dva úhyny, které možná souvisely s léčbou. Patologické nálezy odhalili u jednoho psa vaskulární trombózu s diseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC) a pankreatitidou. Druhý pes uhynul následkem perforace žaludku.
- Vyskytla se další dvě úmrtí, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.

- U dvou psů se rozvinulo krvácení z nosu, které nebylo spojeno s trombocytopenií. U dalšího psa se rozvinulo krvácení z nosu se současnou diseminovanou intravaskulární koagulopatií.
- Tři psi měli projevy podobné záchvatům, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku. Hlášení je třeba zaslat, pokud možno, prostřednictvím veterinárního lékaře, buď držiteli rozhodnutí o registraci nebo příslušnému vnitrostátnímu orgánu prostřednictvím národního systému hlášení. Podrobné kontaktní údaje naleznete v příbalové informaci.

3.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nepoužívat u březích a laktujících fen nebo u psů určených pro chov (viz část 3.3). Jiné sloučeniny v antiangiogenní třídě antineoplastických látek jsou známé zvýšením embryoletality a abnormalit plodu. Protože angiogeneze je rozhodující součástí embryonálního a plodového vývoje, možno očekávat, že inhibice angiogeneze po podání přípravku Palladia bude vést k nežádoucím účinkům na graviditu fen.

3.8 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s tokeranibem. Nejsou dostupné informace týkající se možné zkřížené rezistence s jinými cytostatiky.

Protože tokeranib se pravděpodobně do značné míry metabolizuje v játrech, používat obezřetně v kombinaci s jinými látkami schopnými indukovat nebo inhibovat jaterní enzymy.

Není známo, v jakém rozsahu může tokeranib ovlivnit eliminaci jiných látek.

Z důvodu zvýšeného rizika gastrointestinální ulcerace nebo perforace je třeba používat nesteroidní protizánětlivé léky v kombinaci s přípravkem Palladia obezřetně.

3.9 Cesty podání a dávkování

Perorální podání.

Tablety podávat s jídlem nebo bez jídla.

Doporučená počáteční dávka je 3,25 mg/kg živé hmotnosti, podána každý druhý den (viz Dávkovací tabulka).

Podaná dávka by měla být založena na zhodnocení veterinárního lékaře provedeném týdně během prvních šesti týdnů a následně každých šest týdnů. Délka léčby závisí na odpovědi na léčbu. Léčba by měla pokračovat v případě stabilního onemocnění nebo částečné nebo kompletní odezvy, za předpokladu, že přípravek je dostatečně dobře tolerován. V případě progresu nádoru je pravděpodobné, že léčba nebude úspěšná a měla by se přehodnotit.

DÁVKOVACÍ TABULKA: PALLADIA TABLETY 3,25 MG/KG ŽIVÉ HMOTNOSTI

Hmotnost psa (kg)	Počet tablet			
	10 mg (modrá)		15 mg (oranžová)	50 mg (červená)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	plus	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	plus	1	
11,6 – 13,0	1	plus	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	plus	3	
17,7 – 19,2	1			plus 1
19,3 – 20,7			1	plus 1
20,8 – 23,0	2			plus 1
23,1 – 26,9			2	plus 1
27,0 – 29,9			3	plus 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			plus 2
34,7 – 36,1			1	plus 2
36,2 – 38,4	2			plus 2
38,5 – 43,0			2	plus 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			plus 3
50,0 – 51,5			1	plus 3
51,6 – 53,8	2			plus 3
53,9 – 58,4			2	plus 3
58,5 – 63,0*				4

* Počet tablet pro psy s hmotností pod 5 kg nebo nad 63 kg by se měl vypočítat na základě dávkovacího režimu 3,25 mg/kg.

Úprava dávky/snížení:

Aby se zvládly nežádoucí účinky, lze dávku snížit na 2,75 mg/kg živé hmotnosti nebo dále na 2,25 mg/kg živé hmotnosti podanou každý druhý den nebo lze léčbu přerušit až na dva týdny (viz tabulku Úprava dávky v bodě 3.5).

3.10 Příznaky předávkování (a kde je relevantní, první pomoc a antidota)

Příznaky předávkování byly pozorovány v studii toxicity vykonané u zdravých dospělých beagů léčených dávkou 2 mg/kg, 4 mg/kg nebo 6 mg tokeranibu/kg každý druhý den během 13 po sobě následujících týdnů bez přerušení. Tokeranib byl dobře tolerován v dávce 2 mg/kg, nicméně nežádoucí účinky byly zaznamenány u některých psů léčených 4 mg/kg a tak se NOAEL nedá stanovit.

Skupina psů, která dostávala každý druhý den dávku 6 mg/kg, projevila nejvíce nežádoucích účinků, které zahrnovaly snížení příjmu potravy a úbytek hmotnosti. Ojedinelé, s dávkou související kulhání, ztuhlost, slabost a bolest v končetinách vymizely bez léčby. Anémie a neutropenie a eosinopenie souvisely s dávkou. Dva psi (6 mg/kg) byly utraceni přibližně po 3 týdnech kvůli klinické toxicitě související s léčbou, která byla spuštěna sníženým příjmem potravy a melenou a vyvrcholila anorexií, úbytkem hmotnosti a hematochézií.

Hlavní cílové orgány toxicity zahrnují gastrointestinální trakt, kostní dřeň, gonády a muskuloskeletální systém.

V případě nežádoucích účinků po předávkování přerušit léčbu do vymizení a potom pokračovat s doporučenou klinickou dávkou. Viz bod 3.4, 3.5 a 3.9 pro pokyny na úpravu dávky.

3.11 Zvláštní omezení pro použití a zvláštní podmínky pro použití, včetně omezení používání antimikrobních a antiparazitárních veterinárních léčivých přípravků, za účelem snížení rizika rozvoje rezistence

Neuplatňuje se.

3.12 Ochranné lhůty

Neuplatňuje se.

4. FARMAKOLOGICKÉ INFORMACE

4.1 ATCvet kód: QL01EX90

4.2 Farmakodynamika

Tokeranib je malá molekula, inhibitor multikinázy, která má přímou protinádorovou a anti-angiogenní aktivitu. Tokeranib selektivně inhibuje aktivitu tyrosin kinázy několika členů rozštěpeného kinázového receptoru tyrosin kinázové skupiny (RTK), z kterých některé jsou zapojené do růstu nádoru, patologické angiogeneze a metastázového vývoje nádoru. Tokeranib inhiboval aktivitu Flk-1/KDR tyrosin kinázy (receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, VEGFR2), receptoru destičkového růstového faktoru (PDGFR) a receptoru faktoru kmenových buněk (c-Kit) v biochemických a buněčných testech. Tokeranib využívá *in vitro* antiproliferační účinek na endoteliální buňky. Tokeranib způsobuje ukončení buňkového cyklu a následnou apoptózu v nádorových buněčných liniích vyjadřující aktivující mutace v rozštěpeném kinázovém RTK, c-Kit. Růst mastocytomu psů je často řízený aktivující mutací v c-Kit.

Účinnost a bezpečnost Palladia perorálních tablet na léčbu mastocytomů byla hodnocena v randomizované placebo kontrolované dvojitě maskované multicentrální klinické studii zahrnující 151 psů s recidivujícím mastocytomem Patnaikova stupně II nebo III s nebo bez metastáz lymfatických uzlin. Studie zahrnovala 6týdenní dvojitě-zaslepenou placebo kontrolovanou fázi následovanou odkrytou fází, kde všichni psi dostali přípravek Palladia v průměrné délce 144 dní.

Psi léčení přípravkem Palladia měli výrazně vyšší míru objektivní odpovědi (37,2%) v porovnání se psy léčenými placebem (7,9%). Po 6 týdnech léčby byla kompletní odpověď zjištěna u 8,1% a částečná odpověď u 29,1% psů léčených Palladia. Významná výhoda přípravku Palladia vůči placebu byla v druhotném koncovém bodě účinnosti, čas k vývoji nádoru. Medián TTP pro psy léčené Palladia byl 9 až 10 týdnů a pro placebem léčené psy byl 3 týdny.

Psi nesoucí c-kit divokého typu a psi s mutovaným c-kitem reagovali na léčbu výrazně lépe než placebo.

4.3 Farmakokinetika

Při režimu 3,25 mg tokeranibu/kg živé hmotnosti podané perorálně tabletou každý druhý den během 2 týdnů (7 dávek) byly zaznamenány následující farmakokinetické parametry tokeranibu v plazmě u zdravých beagů: poločas eliminace ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ hodin, čas pro dosažení maximální koncentrace v plazmě (T_{max}) přibližně $6,2 \pm 2,6$ hodin, maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) přibližně 108 ± 41 ng/ml, minimální koncentrace v plazmě (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml a plocha křivkou závislosti času a plazmatické koncentrace (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml). Tokeranib je silně vázán na proteiny mezi 91% a 93%. Celková biologická dostupnost tokeranibu u perorální dávky 3,25 mg/kg byla stanovena na 86%.

Lineární farmakokinetika byla viditelná bez ohledu na způsob podání u dávek do 5 mg/kg podávaných dvakrát denně. V *in-vitro* studii byl u psů a koček tokeranib primárně metabolizován na N-oxid derivát. Nejsou dostupné žádné *in vivo* údaje o metabolismu v játrech psů. Rozdíly ve farmakokinetice mezi pohlavími nebyly pozorovány *in-vivo*. Po perorálním podání tokeranib fosfátu je přibližně 92% podaného léku vyloučeno stolicí a dalších 7% se vylučuje močí.

5. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

5.1 Hlavní inkompatibility

Neuplatňuje se.

5.2 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.

5.3 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

5.4 Druh a složení vnitřního obalu

Kartonová krabička obsahuje 20 potahovaných tablet ve čtyřech hliníkových-PVC blistrech se zabezpečením proti neoprávněné manipulaci dětmi. Každý blister obsahuje 5 potahovaných tablet.

Palladia potahované tablety jsou dostupné v síle 10 mg, 15 mg a 50 mg.

5.5 Zvláštní opatření pro likvidaci nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo odpadů, které pochází z těchto přípravků

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechny nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a národními systémy sběru, které jsou platné pro příslušný veterinární léčivý přípravek.

6. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zoetis Belgium

7. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/2/09/100/001 (10 mg tablety)

EU/2/09/100/002 (15 mg tablety)

EU/2/09/100/003 (50 mg tablety)

8. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum registrace: 23/09/2009

9. DATUM POSLEDNÍ AKTUALIZACE SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

10. KLASIFIKACE VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PŘÍLOHA II
DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Žádné.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTONOVÁ KRABIČKA/TABLETY

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palladia 10 mg potahované tablety
Palladia 15 mg potahované tablety
Palladia 50 mg potahované tablety

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá tableta obsahuje 10 mg Toceranibum (jako Toceranibi phosphas).
Každá tableta obsahuje 15 mg Toceranibum (jako Toceranibi phosphas).
Každá tableta obsahuje 50 mg Toceranibum (jako Toceranibi phosphas).

3. VELIKOST BALENÍ

20 potahovaných tablet.

4. CÍLOVÉ DRUHY ZVÍŘAT

Psi.



5. INDIKACE

6. CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

7. OCHRANNÉ LHŮTY

8. DATUM EXSPIRACE

Exp. {mm/rrrr}

9. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. OZNAČENÍ „PŘED POUŽITÍM SI PŘEČTĚTE PŘÍBALOVOU INFORMACI“

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

11. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“

Pouze pro zvířata.

12. OZNAČENÍ „UCHOVÁVEJTE MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

13. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zoetis Belgium

14. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI

AL-PVC BLISTRY

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O LÉČIVÝCH LÁTKÁCH

10 mg Toceranibum

15 mg Toceranibum

50 mg Toceranibum

3. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

4. DATUM EXSPIRACE

Exp. {mm/rrrr}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

1. Název veterinárního léčivého přípravku

Palladia 10 mg potahované tablety pro psy
Palladia 15 mg potahované tablety pro psy
Palladia 50 mg potahované tablety pro psy

2. Složení

Léčivá látka:

Každá potahovaná tableta obsahuje Toceranibi phosphas odpovídající 10 mg, 15 mg nebo 50 mg Toceranibum.

Palladia jsou okrouhlé potahované tablety a mají barevnou potahovou vrstvu pro snížení rizika expozice a jako pomoc při identifikaci správné síly tablety:

Palladia 10 mg: modrá.
Palladia 15 mg: oranžová.
Palladia 50 mg: červená.

3. Cílové druhy zvířat

Psi.

4. Indikace pro použití

Léčba chirurgicky neodstranitelných recidivujících mastocytomů Patnaikova stupně II (střední stupeň) nebo III (vysoký stupeň).

5. Kontraindikace

Nepoužívat u březích a laktujících fen nebo u psů určených pro chov.
Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.
Nepoužívat u psů mladších než 2 roky nebo vážících méně než 3 kg.
Nepoužívat u psů s gastrointestinálním krvácením.
Veterinární lékař vás bude informovat v případě, že se to týká vašeho psa.

6. Zvláštní upozornění

Zvláštní upozornění:

Pro jakékoliv mastocytomy léčitelné chirurgickým zákrokem by operace měla být první volbou léčby.

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů zvířat:

Psy pozorně sledovat. Pro zvládnutí nežádoucích účinků může být potřebné dávku snížit a/nebo přerušit dávkování. Během prvních šesti týdnů léčbu přehodnotit týdně a potom každých šest týdnů nebo v intervalech, které považuje veterinární lékař za přiměřené. Veterinární lékař může potřebovat odebrat vašemu psovi vzorek krve a moče pro vykonání hodnocení.

- Okamžitě zastavte podávání Palladia a informujte vašeho veterinárního lékaře, pokud zpozorujete některé z následujících změn u vašeho psa:
 - ✓ Odmítnutí jídla

- ✓ Zvracení nebo vodnatá stolice (průjem), zejména pokud je častěji než dvakrát za 24 hodin
- ✓ Černá dehtovitá stolice
- ✓ Jasně červená krev ve zvracích nebo stolici
- ✓ Nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení
- ✓ Nebo pokud u vašeho psa zaznamenáte jiné změny, které vás znepokojují

Léčbu trvale přerušit, pokud se vážné nežádoucí účinky opakují nebo přetrvávají navzdory vhodné podpůrné péči a snížení dávky.

Zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům:

- Děti by se neměli dostat do kontaktu s přípravkem Palladia. Udržujte děti od výkalů, moči nebo zvratků léčených psů.
- Pokud jste těhotná, neměla byste přípravek Palladia rutinně podávat; pokud se rozhodnete podat tablety vašemu psovi, měla byste být mimořádně obezřetná a dodržovat postupy popsané níže.
- V případě náhodného požití přípravku Palladia (polknutí nebo snědení) vámi nebo členem rodiny, ihned vyhledejte lékařskou pomoc. Je důležité ukázat lékaři tuto příbalovou informaci. V případě náhodného pozření přípravku Palladia můžete pocítit žaludeční potíže včetně zvracení nebo průjmu.

Následující postupy přispějí ke snížení vystavení vás a dalších členů vaší domácnosti léčivé látce v přípravku Palladia:

- Každý, kdo ve vaší domácnosti podává přípravek Palladia psovi, by si měl vždy po manipulaci s tabletami umýt ruce.
- Při manipulaci s tabletami:
 - ✓ Tablety nedělte nebo nelamte.
 - ✓ Tablety Palladia podat psovi bezprostředně potom, co byly vyjmuty z blistru a nenechávat tablety v okolí kde je děti můžou chytit/pozřít.
 - ✓ Blistr vždy vrátit zpátky do kartonové krabičky po vyjmutí tablety.
 - ✓ Pokud je Palladia tableta „skrytá“ v jídle, ujistěte se, že váš pes snědl celou dávku. Tím se sníží možnost vystavení dětí nebo jiných členů domácnosti přípravku Palladia.

Březost, laktace a plodnost:

Nepoužívat u březích a laktujících fen nebo u psů určených pro chov (viz část 5). Jiné sloučeniny v antiangiogenní třídě antineoplastických látek jsou známé zvýšením embryoletality a abnormalit plodu. Protože angiogeneze je rozhodující součástí embryonálního a plodového vývoje, možno očekávat, že inhibice angiogeneze po podání přípravku Palladia bude vést k nežádoucím účinkům na graviditu fen.

Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce:

Jsou léky, které by se psovi během léčby neměli podávat, protože souběžné podání může způsobit vážné nežádoucí účinky. Řekněte vašemu veterinárnímu lékaři o všech lécích, včetně volně prodejných přípravků, které máte v úmyslu psovi podat.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s tokeranibem. Nejsou dostupné informace týkající se možné zkřížené rezistence s jinými cytostatiky.

Protože tokeranib se pravděpodobně do značné míry metabolizuje v játrech, používat obezřetně v kombinaci s jinými látkami schopnými indukovat nebo inhibovat jaterní enzymy.

Není známé, v jakém rozsahu může tokeranib ovlivnit eliminaci jiných látek.

Z důvodu zvýšeného rizika gastrointestinální ulcerace nebo perforace je třeba používat nesteroidní protizánětlivé léky v kombinaci s přípravkem Palladia obezřetně.

Předávkování:

Příznaky předávkování byly pozorovány v studii toxicity vykonané u zdravých dospělých beagů léčených dávkou 2 mg/kg, 4 mg/kg nebo 6 mg tokeranibu/kg každý druhý den během 13 po sobě následujících týdnů bez přerušení. Tokeranib byl dobře tolerován v dávce 2 mg/kg, nicméně nežádoucí účinky byly zaznamenány u některých psů léčených 4 mg/kg.

Skupina psů, která dostávala každý druhý den dávku 6 mg/kg, projevila nejvíce nežádoucích účinků, které zahrnovaly snížení příjmu potravy a úbytek hmotnosti. Ojedinelé, s dávkou související kulhání, ztuhlost, slabost a bolest v končetinách vymizely bez léčby. Anémie a neutropenie a eosinopenie souvisely s dávkou. Dva psi (6 mg/kg) byly utraceni přibližně po 3 týdnech kvůli klinické toxicitě související s léčbou, která byla spuštěna sníženým příjmem potravy a melenou a vyvrcholila anorexií, úbytkem hmotnosti a hematochézi.

Hlavní cílové orgány toxicity zahrnují gastrointestinální trakt, kostní dřeň, gonády a muskuloskeletální systém.

V případě nežádoucích účinků po předávkování přerušit léčbu do vymizení a potom pokračovat s doporučenou klinickou dávkou.

7. Nežádoucí účinky

Psi:

Velmi časté (> 1 zvíře / 10 ošetřených zvířat):	Mírné až střední: průjem, zvracení, krev ve stolici, hemoragický (krvavý) průjem, gastrointestinální krvácení anorexie, dehydratace, letargie, úbytek hmotnosti kulhání, muskuloskeletální poruchy dermatitida (kožní zánět), pruritus (svědění) snížený hematokryt (krevní frakce červených krvinek), snížený albumin (snížená hladina proteinu v krvi), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (jaterní enzym), neutropenie (snížená hladina bílých krvinek), trombocytopenie (snížená hladina krevních destiček)
Časté (1 až 10 zvířat / 100 ošetřených zvířat):	Vážné: anorexie, dehydratace, pyrexie (horečka), úbytek hmotnosti, septikémie (otrava krve), letargie zvracení, průjem, krev ve stolici, hemoragický (krvavý) průjem, gastrointestinální krvácení, duodenální ulcerace, nevolnost kožní nekrózy (odlupování a odlučování kůže) snížený hematokryt (krevní frakce červených krvinek), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (jaterní enzym). Mírné až střední: lokalizovaná bolest, celková bolest, polydipsie (zvýšená žíznivost), pyrexie (horečka) nasální odbarvení, změny barvy srsti, alopecie (vypadávání srsti) nevolnost, nadýmání tachypnoe (zrychlené dýchání) infekce močových cest zvýšený celkový bilirubin, zvýšený kreatinin.
Méně časté (1 až 10 zvířat / 1 000 ošetřených zvířat):	Vážné: kulhání, muskuloskeletální poruchy oběhový šok

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti přípravku. Jestliže zaznamenáte jakékoliv nežádoucí účinky, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, obraťte se prosím nejprve na svého veterinárního lékaře. Nežádoucí účinky můžete hlásit také držiteli rozhodnutí o registraci s využitím kontaktních údajů uvedených na konci této příbalové informace nebo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků: {údaje o národním systému}.

8. Dávkování pro každý druh, cesty a způsob podání

Perorální podání.

Doporučená počáteční dávka je 3,25 mg/kg živé hmotnosti, podána každý druhý den (viz Dávkovací tabulka na konci tištěné příbalové informace).

Počet tablet podávaný vašemu psovi může být upraven veterinárním lékařem kvůli zvládnutí nežádoucích účinků a proto podávat dávku podle předpisu vašeho veterinárního lékaře, i když se může lišit od dávky v tabulce.

Podaná dávka by měla být založena na zhodnocení veterinárního lékaře provedeném týdně během prvních šesti týdnů a následně každých šest týdnů.

Délka léčby závisí na odpovědi na léčbu. Léčba by měla pokračovat v případě stabilního onemocnění nebo částečné nebo kompletní odezvy, za předpokladu, že přípravek je dostatečně dobře tolerován. V případě progresu nádoru je pravděpodobné, že léčba nebude úspěšná a měla by se přehodnotit.

DÁVKOVACÍ TABULKA: PALLADIA TABLETY 3,25 MG/KG ŽIVÉ HMOTNOSTI

Hmotnost psa (kg)	Počet tablet			
	10 mg (modrá)		15 mg (oranžová)	50 mg (červená)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	plus	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	plus	1	
11,6 – 13,0	1	plus	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	plus	3	
17,7 – 19,2	1			plus 1
19,3 – 20,7			1	plus 1
20,8 – 23,0	2			plus 1
23,1 – 26,9			2	plus 1
27,0 – 29,9			3	plus 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			plus 2
34,7 – 36,1			1	plus 2
36,2 – 38,4	2			plus 2
38,5 – 43,0			2	plus 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			plus 3
50,0 – 51,5			1	plus 3
51,6 – 53,8	2			plus 3
53,9 – 58,4			2	plus 3
58,5 – 63,0*				4

* Počet tablet pro psy s hmotností pod 5 kg nebo nad 63 kg by se měl vypočítat na základě dávkovacího režimu 3,25 mg/kg.

9. Informace o správném podávání

Přípravek Palladia možno podávat s jídlem nebo bez jídla.

Tablety se musí podat celé a neměly by se dělit nebo drtit. Pokud je rozdělená tableta odmítnuta psem po žvýkání, měla by se zlikvidovat. Aby se dosáhlo správné dávkování, může být potřeba kombinovat tablety různé síly („barvy“) jak je uvedeno v tabulce.

Pokud se vynechá dávka, podat další dávku podle předpisu. Dávku nezvyšovat ani nezdvójnasobit.

V případě podání většího množství tablet než je předepsáno, kontaktujte vašeho veterinárního lékaře.

Po podání psy pozorně sledovat, aby se zajistilo, že každá tableta je polknuta.

10. Ochranné lhůty

Neuplatňuje se.

11. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici po Exp.

12. Zvláštní opatření pro likvidaci

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a platnými národními systémy sběru. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem nebo lékárníkem.

13. Klasifikace veterinárních léčivých přípravků

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. Registrační čísla a velikosti balení

EU/2/09/100/001-003

Kartonová krabička obsahuje 20 potahovaných tablet ve čtyřech hliníkových-PVC blistrech se zabezpečením proti neoprávněné manipulaci dětmi. Každý blister obsahuje 5 potahovaných tablet.

Palladia potahované tablety jsou dostupné v síle 10 mg, 15 mg a 50 mg.

15. Datum poslední revize příbalové informace

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktní údaje

Držitel rozhodnutí o registraci a kontaktní údaje pro hlášení podezření na nežádoucí účinky:

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

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

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

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

Česká republika

Tel: +420 257 101 111

infovet.cz@zoetis.com**Danmark**

Tlf: +45 70 20 73 05

adr.scandinavia@zoetis.com**Deutschland**

Tel: +49 30 2020 0049

tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com**Eesti**

Tel: +370 610 05088

zoetis.estonia@zoetis.com**Ελλάδα**

Τηλ: +30 210 6791900

infoagr@zoetis.com**España**

Tel: +34 91 4191900

regulatory.spain@zoetis.com**France**

Tél: +33 (0)800 73 00 65

contacteznous@zoetis.com**Hrvatska**

Tel: +385 1 6441 462

pv.westernbalkans@zoetis.com**Ireland**

Tel: +353 (0) 1 256 9800

pvsupportireland@zoetis.com**Ísland**

Sími: +354 540 8000

icepharma@icepharma.is**Italia**

Tel: +39 06 3366 8111

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

Τηλ: +30 210 6791900

infoagr@zoetis.com**Latvija**

Tel: +370 610 05088

zoetis.latvia@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**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

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Pfizer Italia s.r.l.

Località Marino del Tronto

63100 Ascoli Piceno (AP)

Itálie

17. Další informace

Zvláštní informace pro veterinárního lékaře

Výsledky terénní klinické studie zahrnující 151 léčených a placebo-léčených psů ukázaly, že klinické příznaky onemocnění (mastocytom) a s léčbou související nežádoucí účinky jsou velmi podobné.

- Vyskytly se dva úhyny, které možná souvisely s léčbou. Patologické nálezy odhalili u jednoho psa vaskulární trombózu s diseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC) a pankreatitidou. Druhý pes uhynul následkem perforace žaludku.
- Vyskytla se další dvě úmrtí, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.
- U dvou psů se rozvinulo krvácení z nosu, které nebylo spojeno s trombocytopenií. U dalšího psa se rozvinulo krvácení z nosu se současnou diseminovanou intravaskulární koagulopatií.
- Tři psi měli projevy podobné záchvatům, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.

Psy pozorně sledovat. Pro zvládnutí nežádoucích účinků může být potřebné dávku snížit a/nebo přerušit dávkování. Během prvních šesti týdnů léčbu přehodnotit týdně a potom každých šest týdnů nebo v intervalech, které považuje veterinární lékař za přiměřené. Hodnocení by mělo zahrnovat posouzení klinických příznaků oznámených majitelem zvířete.

Pro správné použití tabulky pro úpravu dávkování se doporučuje před započítím léčby a přibližně jeden měsíc po začátku udělat kompletní krevní obraz, chemický rozbor séra a rozbor moče, a potom v intervalech šesti týdnů nebo jak stanoví veterinární lékař. Pravidelné sledování laboratorních parametrů by mělo být dokončeno v souvislosti s klinickými příznaky a stavem zvířete a výsledky laboratorních parametrů při předchozí návštěvě.

Bezpečnost přípravku Palladia byla hodnocena u psů trpících mastocytomem s následujícími parametry:

- Celkový počet neutrofilů >1500/mikrolitr
- Hematokryt >25%
- Trombocyty >75000/mikrolitr
- ALT nebo AST <3 X horní limit normálu
- Bilirubin <1,25 X horní limit normálu
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Dusík močoviny v krvi <1,5 X horní limit normálu

Palladia může způsobit vaskulární dysfunkci, která může vést k otoku a tromboembolii, včetně plicní tromboembolie. Přerušit léčbu, dokud se klinické příznaky a klinická patologie neznormalizují. Před vykonáním operace přerušit léčbu na minimálně 3 dny, aby se zajistila vaskulární homeostáza.

Pokud je přítomna systémová mastocytóza, měla by se před zahájením podávání přípravku Palladia provést standardní preventivní péče (např. H-1 a H-2 blokátory), aby se předešlo nebo se minimalizovala klinicky významná degranulace mastocytomu a následně potenciálně závažné systémové nežádoucí účinky.

Palladia byla spojená s průjmem nebo gastrointestinálním krvácením, které může být vážné a vyžaduje okamžitou léčbu. Přerušit dávkování a snížení dávky může být potřebné v závislosti na vážnosti klinických příznaků.

Ve vzácných případech se u psů léčených přípravkem Palladia objevily závažné a někdy smrtelné perforace gastrointestinálního traktu. V případě podezření na gastrointestinální ulceraci, ať již

v důsledku podávání přípravku Palladia nebo degranulace mastocytomu, zastavit podávání Palladia a léčit vhodným způsobem.

Tokeranib se metabolizuje v játrech a kvůli absenci jakýchkoliv studií účinku při poškození ledvin nebo jater by se měl používat obezřetně u psů s onemocněním jater.

Léčbu trvale přerušit pokud se vážné nežádoucí účinky opakují nebo přetrvávají navzdory vhodné podpůrné péči a snížení dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávky na základě klinických příznaků / Patologie	
Klinické příznaky / patologie	Úprava dávky*
Anorexie	
<50% příjem potravy \geq 2 dny	Přerušit léčbu a zavést dietní modifikace \pm podpůrná péče, dokud se příjem potravy nezlepší, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Průjem	
<4 vodnaté stolice/den během < 2 dny nebo měkká stolice	Ponechat dávku a zavést podpůrnou péči
>4 vodnaté stolice/den nebo \geq 2 dny	Přerušit léčbu do zpevnění stolice a zavést podpůrnou péči, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Gastrointestinální krvácení	
Čerstvá krev ve stolici nebo černá dehtovitá stolice po více než 2 dny nebo viditelné krvácení nebo krevní sraženiny ve stolici	Přerušit léčbu a zavést podpůrnou péči do vyřešení všech klinických příznaků krve ve stolici, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Hypoalbuminemie (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Přerušit léčbu dokud >1,5 g/dl a normální klinické příznaky, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Neutropenie (počet neutrofilů)	
>1000/ μ l	Ponechat dávku
\leq 1000/ μ l nebo neutropenická horečka nebo infekce	Přerušit léčbu dokud >1000/ μ l a normální klinické příznaky, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Anémie (hematokryt)	
>26%	Ponechat dávku
\leq 26%	Přerušit léčbu dokud >26%, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Hepatická toxicita (ALT, AST)	
>1X – 3X horní limit normálu	Ponechat dávku, přerušit podávání hepatotoxických léků, pokud jsou používány
>3X horní limit normálu	Přerušit léčbu dokud \leq 3X horní limit normálu, přerušit podávání hepatotoxických léků, pokud jsou používány, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Renální toxicita (kreatinin)	
<1,25 X horní limit normálu	Ponechat dávku
\geq 1,25 X horní limit normálu	Přerušit léčbu dokud <1,25 X horní limit normálu, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Souběžná anemie, azotemie, hypoalbuminemie a hyperfosfatemie	
Přerušit léčbu na 1 až 2 týdny, dokud se nezlepší hodnoty a albumin >2,5 g/dl, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg	

* Snížení dávky o 0,5 mg/kg je snížení z 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg nebo z 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Dávka by neměla být < 2,2 mg/kg.