

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

STELFONTA 1 mg/ml süstelahus koertele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab:

Toimeaine:

Tigilanooltiglaat 1 mg

Abiained:

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Koer.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Järgmist tüüpi mitteresetseeritavate metastaseerumata (WHO staadiumi määratlus) nuumrakk-kasvajate raviks koertel:

- kutaansed nuumrakk-kasvajad (paiknevad koera mis tahes kehaosal),
ja
- küünarnuki või kannaliigese piirkonnas või nende suhtes distaalselt paiknevad subkutaansed nuumrakk-kasvajad.

Kasvajate ruumala peab olema kuni 8 cm³ ning need peavad olema ligipääsetavad intratumoraalsete süstide tegemiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ärge kasutage ravimit nuumrakk-kasvajatel, mille pind on vigastatud, et minimeerida ravimi lekkimist kasvaja pinnalt süstimisel.

Ärge manustage ravimit pärast kasvaja kirurgilist eemaldamist otse lõikeservadesse.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

STELFONTA toime nuumrakk-kasvajatele piirneb süstekohaga, sest ravim ei ole süsteemse toimega. STELFONTA ei tohi seega kasutada metastaatilise haiguse korral. Ravi ei takista *de novo* nuumrakk-kasvajate arenemist.

Ravi muudab koestruktuuri. Seetõttu on ebatõenäoline, et kasvaja histoloogilist tüüpi oleks võimalik täpselt määrata pärast ravi.

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Seda ravimit tuleb manustada rangelt intratumoraalselt, sest teisi süsteide seostatakse kõrvaltoimetega. Tahtmatut intravenooset manustamist tuleb alati vältida, sest sel on eeldatavasti raske süsteemne toime. Pärast isegi väikeste tigilanooltiglaadi kontsentratsioonide/annuste süstimist subkutaansetesse kudedesse muutuvad ravitavad koerad rahutuks ja häälitsesid ning süstekohtades tekkisid rasked lokaalsed reaktsioonid. Mitteneoplastilistesse kudedesse süstimine võib tekitada lühiajalise lokaalse reaktsiooni, millega kaasneb lokaalne põletik, turse, punetus ja valu. Pärast tigilanooltiglaadi subkutaanset süstimist on täheldatud haavade moodustumist.

Ravi põhjustab olulise lokaalse põletikureaktsiooni, mis kestab tavaliselt ligikaudu kuni 7 päeva. Lisateave haavade kohta: vt lõigud 4.6 ja 5.1. Tuginedes veterinaararsti kliinilisele hinnangule, tuleb vajadusel kaaluda täiendavat analgeesiat. Arvestades eeldatavat lokaalse turse teket, peab haavaside olema lõtv.

Naha ja limaskestast (silmaaugude, vulva, eesnahasuudme, päraku ja suu), jäsemete (nt käpad) ja saba kasvajate ravi võib kahjustada funktsionaalsust ning jäsemetes ja sabas võib põhjustada lokaalset tsirkulatsioonikahjustust, mis on tingitud lokaalsest põletikulisest reaktsioonist ravikohas, mis põhjustab kudede kadu ja võimaliku amputatsioonivajaduse.

Ravim on ärritava toimega. Seetõttu tuleb vältida ravimi kasutamist tundlike kudede, eriti silmade lähedal.

Et vähendada nuumrakkude degranulatsiooni ja histamiini vabanemisega seotud lokaalseid ja süsteemseid kõrvaltoimeid, peavad kõik ravitavad koerad enne ja pärast ravi saama samaaegset kortikosteroididel ning H1 ja H2 retseptorite blokaatoritel põhinevat toetavat ravi (vt lõik 4.9).

Omanikele tuleb soovitada kontrollida nuumrakkude degranulatsiooni reaktsioonide potentsiaalsete sümptomite esinemist. Need on oksendamine, anoreksia, tugev valu, letargia, isutus või ulatuslik turse. Nuumrakkude degranulatsiooni sümptomite täheldamisel tuleb kohe võtta ühendust raviva veterinaararstiga, et alustada viivitamata asjakohast ravi.

Pärast ravi peab alati olema saadaval joogivesi.

Ravimi ohutust alla 12 kuu vanuste koertel ei ole tõestatud.

Täielikult subkutaanses koes paiknevatel ja ilma naha haaratuseta kasvajate korral võib olla keeruline väljumisava tegemine nekrootiline koe eemaldamiseks. Sel juhul võib olla vaja teha sisselõige, et nekrootilist kude drenida.

Tuleb vältida kasvajakäakide allaneelamist.

Ravimit tohib manustada ainult veterinaararst.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule (veterinaararst):

Veterinaararst peab teavitama loomaomanikku vajalikest ettevaatusabinõudest, mida tuleb kodus järgida.

Inimesed, kes on teadaolevalt tigilanooltiglaadi või propüleenglükooli suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima. Ravim on ärritava toimega ja potentsiaalne naha sensibilisaator.

Juhuslik süstimine iseendale võib põhjustada tugevaid lokaalseid põletikureaktsioone, sh valu, turset, punetust ja potentsiaalset haava teket/nekroosi, mille paranemine võib kesta mitu kuud. Ravi ajal tuleb olla ettevaatlik, et vältida iseendale süstimist. Ravimit saavad koerad peavad olema asjakohaselt liikumatud, sh vajadusel sedatsiooniga. Kasutage ravimi manustamiseks *luer-lock*-ühendusega süstalt. Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamata arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Vältida juhuslikku kokkupuudet nahaga, silmadega või allaneelamist. Vahetult pärast manustamist võib ravim süstekohast lekkida. Ravimi käsitlemisel ja/või süstekoha puutumisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid, sh mitteläbilaskvaid ühekorrakindaid ja kaitseprille. Naha või silmadega kokkupuute korral peske kokkupuutekohta rohke veega. Sümptomite (nt lokaalse punetuse ja turse) ilmnemisel või allaneelamise korral pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte.

Veterinaarravimi ohutus tiinuse või laktatsiooni perioodil ei ole tõestatud. Rasedad ja imetavad naised peaksid vältima juhuslikku enesesüstimist, kokkupuudet süstekohaga, lekkinud ravimiga ja kasvaja laguproduktidega.

Ettevaatusabinõud loomaomanikule:

Tigilanooltiglaadi jääke võib vähesel määral esineda haava laguproduktides. Haava laguproduktide olulisel lekkimisel, mida võib esineda esimestel nädalatel pärast ravimi manustamist, tuleb haav katta. Kui haava katmine on vastunäidustatud selle paranemise tõttu, tuleb koera hoida lastest eemal. Haava laguprodukte võib käsitseda ainult kaitsevahenditega (ühekorrakindad).

Kui inimene puutub kokku haava laguproduktidega, tuleb kokkupuutekohti põhjalikult pesta. Saastunud kohad või koera magamisase tuleb põhjalikult puhastada/pesta.

Veterinaarravimi ohutus tiinuse või laktatsiooni perioodil ei ole tõestatud. Rasedad ja imetavad naised peaksid vältima kokkupuudet süstekohaga, lekkinud ravimiga ja kasvaja laguproduktidega.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Nuumrakk-kasvajate käsitlemisel võivad kasvaja rakud degranuleeruda. Degranulatsioon võib põhjustada turset ja punetust kasvaja asukohas ja selle ümber ning süsteemseid kliinilisi sümptomeid, sh maohaavandeid ja -veritsust, samuti potentsiaalselt eluohtlikke tüsistusi, sh hüpovoleemilist šokki ja/või süsteemset põletikureaktsiooni. Et vähendada nuumrakkude degranulatsiooni ja histamiini vabanemisega seotud lokaalseid ja süsteemseid kõrvaltoimeid, peavad kõik ravitavad koerad enne ja pärast ravi saama samaaegset kortikosteroididel ning H1 ja H2 retseptorite blokaatoritel põhinevat toetavat ravi (vt lõik 4.9).

Haavade teke on ette nähtud reaktsioon ravile ja seda võib alati eeldada pärast selle veterinaarravimi kasutamist. Kesktes väliuuringus täheldati enamikul patsientidest suurimat haava pindala 7. päeval pärast ravi, kuigi väiksel arvul juhtudest kasvas haava suurus kuni 14. päevani pärast ravi. Enamiku haavade epiteelkude taastus 28–42 päeva jooksul pärast ravi (üksikutel juhtudel paranes haav 84. päevaks). Enamikul juhtudel suureneb haav vastavalt kasvaja suurenemisele. See ei prognoosi siiski usaldusväärselt haava suurust või raskust ega paranemise kestust. Need haavad paranevad teisespingsalt ja vajavad minimaalselt sekkumist. Vastutav veterinaararst võib pidada vajalikuks haavaravi rakendamist. Paranemise kiirus sõltub haava suuruselt.

Sageli teatatud lokaalsed kõrvaltoimed (nt valu, süstekoha verevalumid/erüteem/turse, ravitud jäsme longe ja haava teke) on seotud lokaalse patoloogiaga. Haavad võivad laieneda ja katta oluliselt suuremat pinda kui kasvaja algne suurus.

Väga sage

Kerge kuni mõõdukas:

Valu süstimise ajal.

Haava teke süstekohas, valu ja lonkamine.

Oksendamine ja tahhükardia.

Sage

Raske:

Lonkamine, valu, haava teke süstekohal ja armi kontraktsioon.
Letargia.

Kerge kuni mõõdukas:

Dreeniva lümfisõlme suurenemine, haavainfektsioon, verevalumid, erüteem ja turse.
Kõhulahtisus, anoreksia, kaalukaotus, tahhüpnöe, letargia, püreeksia, tsüstiit, vähenenud isu, uus kasvaja, isiksuse/käitumise muutused, kihelus, treemor ja nahahaavandid.
Aneemia, neutrofiilia, keppituumsete neutrofiilide suurenenud sisaldus, hüpoalbumineemia, leukotsütoos, monotsütoos ja kreatiini kinaasi suurenenud väärtus.

Aeg-ajalt

Raske:

Infektsioon/tselluliit, haavakatt.

Anoreksia, vähenenud isu, somnolentsus, tahhükardia, neuropaatia ja kihelus.

Leukotsütoos, keppituumsete neutrofiilide suurenenud sisaldus, trombotsütopoemia ja suurenenud ALT-väärtus.

Krambihood, häiritud vereringe ja oluliste kudede kadu.

Kerge kuni mõõdukas:

Haava ümber ajutise sõlme teke.

Dehüdreerumine, verejooks, kolestaas, polüdipsia, polüuuria, regurgitatsioon, veriroe, puhitus, kusepidamatus, sobimatu defekatsioon, makulopapuloosne lööve, abrasioon, dermatiit, lakkumine, rahutus.

Proteinuuria, trombotsütoos, suurenenud ALT- ja ALP-väärtused, suurenenud BUN-väärtus, suurenenud GGT-väärtus, triglütseriidide suurenenud väärtus ja hüperkaleemia.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10000-st ravitud loomast)
- Väga harv (vähem kui 1-l loomal 10000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Veterinaarravimi ohutus koertel tiinuse või laktatsiooni perioodil ega aretuskoertel ei ole piisavalt tõestatud. Veterinaarravimi kasutamist neil loomadel seega ei soovitata.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

Veterinaarravimiga ei ole tehtud spetsiifilisi koostoime uuringuid, kuid väliuuringutes ei täheldatud ühtegi koostoimet, kui ravimit manustati samaaegselt kortikosteroidide (prednisoon/prednisoloon) ning H1 ja H2 retseptorite blokaatoritega (nt difenhüdramiin/kloorfeniramiin ja famotidiin) või opioidsete valuvaigistitega (nt tramadoolhüdrokloriid).

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID) samaaegset kasutust ei uuritud keskses väliuuringus, sest neid ei soovitata koos kortikosteroididega kasutada.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Intratumoraalne manustamine.

STELFONTA turustatakse ühekorrviaalis intratumoraalseks süstimiseks.

Ravitava nuumrakk-kasvaja pind peab olema terve, et minimeerida ravimi lekkimist pärast intratumoraalset süstimist.

Enne selle veterinaarravimi manustamist on oluline, et alustatakse samaaegset ravi (kortikosteroidid, H1 ja H2 retseptori blokaatorid), et vältida nuumraku degranulatsiooni riski. Vt allpool lõik „Samaaegne ravi“.

Manustage veterinaarravimit üksikannusena 0,5 ml kasvaja ruumala cm^3 kohta. Ruumala määratakse annustamise päeval (pärast samaaegse ravi alustamist), järgmiste valemitega:

Kasvaja suuruse arvutamine:

Kasvaja ruumala (cm^3) = $\frac{1}{2}$ (pikkus (cm) $\times$ laius (cm) $\times$ kõrgus (cm))

Annuse arvutamine:

Süstitava STELFONTA annuse ruumala (ml) = kasvaja ruumala (cm^3) $\times$ 0,5

Veterinaarravimi **maksimaalne annus** on 0,15 ml kehamassi kg kohta (vastab 0,15 mg tigilanooltiglaadile kehamassi kg kohta). Koerale ei tohi manustata üle 4 ml sõltumata ravitavate kasvajate arvust, kasvaja ruumalast või koera kehamassist.

Veterinaarravimi **minimaalne annus** on 0,1 ml sõltumata kasvaja ruumalast või koera kehamassist.

Enne ravi tuleb teha asjakohased hügieenitoimingud (nt ravitava ala pügamine).

Kui veterinaarravimi õige annus on määratud, tõmmake vajatav ruumala steriilsesse *luer-lock*-ühendusega süstlasse, mille nõela suurus on 23–27 G.

Tuleb olla ettevaatlik, et mitte vigastada kasvajat ja sellega minimeerida degranulatsiooni riski. Süstimiseks sisestage nõel kasvajamassi ühe süstekoha kaudu. Avaldades süstla kolvile ühtlast survet, liigutage nõela edasi-tagasi koonusjalt, et süstida veterinaarravimit kasvaja eri osadesse. Kindlasti tuleb jälgida, et süstitakse ainult kasvajamassi (mitte servadesse või väljapoole kasvaja piire).

Kui veterinaarravimi kogu annus on manustatud, oodake 5 sekundit enne nõela eemaldamist kasvajast, et võimaldada ravimi hajumist kudesse.

Manustamiskoht tuleb esimesel päeval pärast ravi kinni katta, et vältida otsest kokkupuudet ravimi jääkide või lekkinud ravimiga ja selle lakkumist. Haavakattematerjali käsitsemisel kasutage kindaid, et vältida kokkupuudet ravimiga. Haava laguproduktide olulisel lekkimisel, mida võib esineda esimestel nädalatel pärast ravimi manustamist, tuleb haav katta.

Kui kasvajakudet on järel 4 nädalat pärast esimest ravi ja järelejäänud massi pind on terve, võib manustada teise annuse. Enne teise annuse manustamist tuleb mõõta jääkkasvaja suurus ja arvutada uue annuse kogus.

Samaaegne ravi

Et vältida nuumrakkude potentsiaalset degranulatsiooni, tuleb iga STELFONTA-raviga samaaegselt manustada järgmisi ravimeid.

Kortikosteroidid (suukaudne prednisoon või prednisoloon): alustage ravi 2 päeva enne ravi STELFONTAga koguannuses 1 mg/kg, mida manustatakse annuses 0,5 mg/kg suu kaudu kaks korda päevas, ning jätkake ravi iga päev kuni 4 päeva pärast ravi (st kokku 7 päeva). Seejärel vähendage järgmisel 3 päeval kortikosteroidi annust ühekordse annuseni 0,5 mg/kg suu kaudu üks kord päevas.

H1 ja H2 retseptorite blokaatorid: alustage ravi STELFONTA manustamise päeval ja jätkake 8 päeva (vt lõik 5.1).

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Laboratoorses ohutusuuringus, mis tehti noorte tervete isaste *beagle*’itega, täheldati üleannustamise sümptomeid (nt oksendamise) pärast 15 minutit kestnud tigilanooltiglaadi (0,05 mg kehamassi kg kohta) intravenoosset infusiooni. Lisasümptomid (nt õõtsuv kõnnak, tahhüpnöe ja küliliasend) tekkisid pärast 15 minutit kestnud intravenoosset infusiooni annuses 0,10–0,15 mg kehamassi kg kohta. Need sümptomid olid rasked, kuid iseparanevad. Pärast 15 minutit kestnud intravenoosset infusiooni annuses 0,225 mg kehamassi kg kohta täheldati apaatiat, müdriaasi, krambihooget ja lõpuks surma.

STELFONTA üleannustuse vastu ei ole teadaolevat antidooti. Kõrvaltoimete ilmnemisel üleannustamise ajal või pärast seda tuleb alustada toetavat ravi vastavalt raviva veterinaararsti otsusele.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Ei rakendata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastane aine – proteiini kinaasi C aktivaator, tigilanooltiglaat. ATCvet kood: QL01XX91

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Tigilanooltiglaadi farmakodünaamilisi toimeid on uuritud mitmes *in vitro* ja *in vivo* mudeluuringutes hiirtel; farmakodünaamika uuringuid ei ole tehtud koertel ega nuumrakk-kasvaja rakkudel. Nendes mittekliinilistes farmakoloogilistes uuringutes tõendati, et tigilanooltiglaat aktiveerib proteiini kinaasi C (PKC) signaalkaskaadi. Lisaks tekib nekroos rakkudes, millel on otsene kokkupuude tigilanooltiglaadiga.

On tõendatud, et üks tigilanooltiglaadi intratumoraalne süste põhjustab kiire ja lokaalse põletikureaktsiooni, indutseerides PKC aktiveerimise, kasvaja veresoonte terviklikkuse kao ja kasvajarakkude surma. Need protsessid põhjustavad hemorraagilise nekroosi ja kasvajamassi lagunemise.

Tigilanooltiglaadiga ravitud koertel tekitab ravi ägeda põletikureaktsiooni, mille korral turse ja erüteem ulatuvad kasvaja piirideni ja lähiümbrusesse. See äge põletikureaktsioon paraneb tavaliselt 48–96 tunni jooksul. Kasvaja nekrootiline lagunemine toimub 4–7 päeva pärast ravi, kuid võib vahel kesta kauem. Koertel on selle tunnusteks kasvaja mustumine, kahanemine ja pehmenemine ning kasvajakäakidest ja kuivanud verest koosneva paksu eritise lekkimine. Nekrootiline kasvajamass hakkab irduma isheemiliselt pinnalt, moodustades tasku- või kraatrikujulise defektiga haava. Seejärel täidab terve granulatsioonkude kiiresti äsja tekkinud haava põhja ning haava täielik sulgumine toimub tavaliselt 4–6 nädala jooksul.

Veterinaarravimi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskses kliinilises uuringus, kus kasutati 123 klientidele kuuluvat koera, kellel oli ainult üks nuumrakk-kasvaja, mille ruumala oli esmase ravi ajal kuni 10 cm³.

Uuringusse võeti vähemalt 1-aastased koerad, kui neil oli diagnoositud küünarnuki- või kannaliigese piirkonnas või nende suhtes distaalselt paiknev subkutaanne nuumrakk-kasvaja või kutaanne nuumrakk-kasvaja Ia või IIIa staadiumis ilma regionaalse lümfisõlme haaratuseta või süsteemse haiguse kliiniliste sümptomiteta. Uuringusse võetud koertel oli mõõdetav kasvaja, mille ruumala oli alla 10 cm³, mis ei olnud marraskil ega hõõrdunud ja mis ei olnud taastekkinud pärast operatsiooni, kiiritusravi või süsteemset ravi.

Samaaegselt manustati järgmisi ravimeid. Ravi prednisooni või prednisolooniga alustati 2 päeva enne uuringuravimi manustamist suukaudse annusena 0,5 mg/kg kaks korda päevas 7 päeva (2 päeva enne, ravi päeval ja 4 päeva pärast ravi) ning seejärel 0,5 mg/kg üks kord päevas veel 3 päeva. Ravi famotidiiniga (0,5 mg/kg suu kaudu kaks korda päevas) ja difenhüdramiiniga (2 mg/kg suu kaudu kaks korda päevas) alustati uuringuravimi manustamise päeval ja jätkati 7 päeva. Veterinaarravimit manustati esimene kord ravi päeval ja teist korda 4 nädalat hiljem juhul, kui tuvastati jääkkasvaja. Kasvaja ravivastust mõõdeti RECIST-skaalal: täielik ravivastus (CR, *complete response*), osaline ravivastus (PR, *partial response*), stabiilne haigus (SD, *stable disease*) või progresseeruv haigus (PD, *progressive disease*).

Neli nädalat pärast esimest ravi saadi täielik ravivastus (CR) 60/80 koerast (75%) ja nelja nädala pärast saadi täielik ravivastus 8/18 ülejäänud koerast (44,4%), keda raviti kaks korda. Seega saadi täielik ravivastus 68/78 koerast (87,2%) pärast üht või kaht veterinaarravimi annust. Täieliku ravivastusega ravitud koertest, keda saadi kasutada järelkontrolliks 8. ja 12. nädalal pärast viimast süsti, olid vastavalt 59/59 koerast (100%) ja 55/57 koerast (96%) ravitud kasvaja koldes haigusvabad.

Ravimi efektiivsust hinnati kõrge pahaloomulisuse astmega kasvajat (määratuna tsütoloogilise klassifitseerimisega) ainult piiratud arvu juhtudel. Uuringus manustati STELFONTAt 10 kasvajas 13st, mis olid kas pahaloomulisuse kõrge astme või pahaloomulisuse kõrge astme kahtlusega. Nendest viiel saadi täielik ravivastus pärast 1 või 2 ravikorda ning 4 olid pärast 84 päeva pärast viimast ravi endiselt kasvajavabad. Nendest 5 täieliku ravivastusega juhust kinnitus 3 juhul pahaloomulisuse kõrge astme ja 2 juhul pahaloomulisuse kõrge astme kahtlus.

Selles mitmekeskes kliinilises uuringus tekkis veterinaarravimiga ravitud koertest 98%-l kasvaja paikmes haav (ettenähtud reaktsioon ravile). 56,5% neist haavadest paranesid täielikult 28. päeval pärast ravi. 42. päevaks pärast ravi oli täielikult paranenud 76,5% haavadest. 84. päevaks pärast ravi oli täielikult paranenud 96,5% haavadest.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Tigilanooltiglaadi farmakokineetilisi parameetreid hinnati uuringus, milles jälgiti 10 koera süsteemset plasmakontsentratsiooni pärast soovitatud raviannuse intratumoraalset süstimist 5 kutaansesse ja 5 subkutaansesse nuumrakk-kasvajas. Kasutati annust 0,5 mg kasvaja ruumala cm³ kohta (0,5 ml/cm³). Et loomadel oli kasvajate ruumala vahemikus 0,1–6,8 cm³, olid annused vahemikus 0,002–0,145 mg kehamassi kg kohta (keskmine 0,071 mg kehamassi kg kohta).

Eri annustuskiiruste ja proovivõtu ajapunktide piirangute tõttu ei saanud määrata C_{max} ja AUC väärtusi, kuid mõõtmised näitasid, et keskmine C_{max} on 5,86 ng/ml (vahemik: 0,36–11,1 ng/ml) ja keskmine AUC_{last} 14,59 h·ng/ml (vahemik: 1,62–28,92 h·ng/ml). Poolestusaja määramisel pärast intratumoraalset süstimist täheldati suurt isenditevahelist varieeruvust: 1,24–10,8 tundi. Tigilanooltiglaad näib olevat *flip-flop*-kineetikaga (püsiv vabanemiskiirus), sest pärast 12 koeral tehtud 0,075 mg/kg intravenoosset infusiooni määrati oluliselt lühem poolestusaeg (0,54 tundi).

Metaboliitide *in vitro* sõeluuring koera maksa mikrosoomides tõendas, et tigilanooltiglaadi poolestusaeg hepatotsüütides on 21,8 minutit ning metaboliite oli kokku 13. Metabolismi saadused olid polaarsemad ja hapnikuga paremini küllastatud kui lähteaine. Uuringutes ilmnes

funktsionaalrühmade teatud asendusi, mis põhjustavad vähenenud bioloogilist aktiivsust *in vitro* (> 60 korda väiksem PKC aktiivsus kui lähteaines).

Tigilanooltiglaadi ega selle metaboliitide eritumise teed ei ole määratud. Veterinaarravimiga ravitud koerte uriini-, rooja- ja süljeproovide analüüs tõendab tigilanooltiglaadi esinemist isoleeritud proovides vahemikus 11–44 ng/g (ml) ilma trendi või järjepidevusest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Propüleenglükool
Naatriumatsetaatrihüdraat
Jää-äädikhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 48 kuud
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: kohe kasutamiseks.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2–8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Värvusetu 2 ml klaasviaal klorobutüülkummist korgi, alumiiniumtihendi ja polüpropüleenist *flip-off*-kattekorgiga.

Pakendi suurus:

1 viaal kartongkarbi kohta.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 15. jaanuar 2020.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{pp. kuu aaaa}>

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt (<http://www.ema.europa.eu/>).

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

LISA II

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. TARNIMIS- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**
- D. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Virbac
1^{ère} avenue
2065m L I D
06516 Carros
Prantsusmaa

B. TARNIMIS- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Veterinaarne retseptiravim.

C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID

Ei rakendata.

D. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

· **VETERINAARRAVIMI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ravimit võib manustada ainult veterinaararst.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Kartongkarp****1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

STELFONTA 1 mg/ml süstelahus koertele
tigilanoli tигlas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 mg/ml tigilanoli tигlas

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

2 ml

5. LOOMALIIGID

Koer

6. NÄIDUSTUS(ED)**7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Intratumoraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG**9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Juhuslik süstimine on ohtlik.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}
Pärast korgi läbistamist kasutada kohe.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“ NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD
--

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS“

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Madalmaad

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/2/19/248/001

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER
--

Lot {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaal 2 ml

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

STELFONTA 1 mg/ml süstelahus koertele
tigilanolis tigras



2. TOIMEAINE(TE) KOGUS

1 mg/ml tigilanolis tigras

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ANNUSTE ARVU JÄRGI

2 ml

4. MANUSTAMISVIIS

Intratumoraalne.

5. KEELUAEG

6. PARTII NUMBER

Lot {number}

7. KÕLBLIKUSAEG

EXP {kuu/aasta}
Pärast korgi läbistamist kasutada kohe.

8. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT
STELFONTA 1 mg/ml süstelahus koertele

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Madalmaad

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

Virbac
1^{ère} avenue
2065m L I D
06516 Carros
Prantsusmaa

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

STELFONTA 1 mg/ml süstelahus koertele
Tigilanooltiglaat (tigilanoli tiglas)

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

1 ml sisaldab:

Toimeaine:

Tigilanooltiglaat (tigilanoli tiglas) 1 mg

4. NÄIDUSTUS(ED)

Järgmist tüüpi mitteresetseeritavate metastaseerumata (WHO staadiumi määratlus) nuumrakk-kasvajate raviks koertel:

- kutaansed nuumrakk-kasvajad (paiknevad koera mis tahes kehaosal), ja
- küünarnuki või kannaliigese piirkonnas või nende suhtes distaalselt paiknevad subkutaansed nuumrakk-kasvajad.

Kasvajate ruumala peab olema kuni 8 cm³ ning need peavad olema ligipääsetavad intratumoraalsete süstide tegemiseks.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Ärge kasutage ravimit nuumrakk-kasvajatel, mille pind on vigastatud, et minimeerida ravimi lekkimist kasvaja pinnalt süstimisel.

Ärge manustage ravimit pärast kasvaja kirurgilist eemaldamist otse lõikeservadesse.

6. KÕRVALTOIMED

Nuumrakk-kasvajate käsitlemisel võivad kasvaja rakud degranuleeruda. Degranulatsioon võib põhjustada turset ja punetust kasvaja asukohas ja selle ümber ning süsteemseid kliinilisi sümptomeid,

sh maohaavandid ja -veritsus, samuti potentsiaalselt eluohtlikke tüsistusi, sh hüpovoleemiline šokk ja/või süsteemne põletikureaktsioon. Et vähendada nuumrakkude degranulatsiooni ja histamiini vabanemisega seotud lokaalseid ja süsteemseid kõrvaltoimeid, peavad kõik ravitavad koerad enne ja pärast ravi saama samaaegset kortikosteroididel ning H1 ja H2 retseptorite blokaatoritel põhinevat toetavat ravi (vt lõik 4.9).

Haavade teke on ette nähtud reaktsioon ravile ja seda võib alati eeldada pärast selle veterinaarravimi kasutamist. Kesktes väliuuringus täheldati enamikul patsientidest suurimat haava pindala 7. päeval pärast ravi, kuigi väiksel arvul juhtudest kasvas haava suurus kuni 14. päevani pärast ravi. Enamiku haavade epiteelkude taastus 28–42 päeva jooksul pärast ravi (üksikutel juhtudel paranes haav 84. päevaks). Enamikul juhtudel suureneb haav vastavalt kasvaja suurenemisele. See ei prognoosi siiski usaldusväärselt haava suurust või raskust ega paranemise kestust. Need haavad paranevad teisespingsalt ja vajavad minimaalselt sekkumist. Vastutav veterinaararst võib pidada vajalikuks haavaravi rakendamist. Paranemise kiirus sõltub haava suurusest.

Sageli teatatud lokaalsed kõrvaltoimed (nt valu, süstekoha verevalumid/erüteem/turse, ravitud jäseme longe ja haava teke) on seotud lokaalse patoloogiaga. Haavad võivad laieneda ja katta oluliselt suuremat pinda kui kasvaja algne suurus.

Väga sage
Kerge kuni mõõdukas:
Valu süstimise ajal.
Haava teke süstekohas, valu ja lonkamine.
Oksendamine ja tahhükardia.

Sage
Raske:
Lonkamine, valu, haava teke süstekohal ja armi kontraktsioon.
Letargia.

Kerge kuni mõõdukas:
Dreeniva lümfisõlme suurenemine, haavainfektsioon, verevalumid, erüteem ja turse.
Kõhulahtisus, anoreksia, kaalukaotus, tahhüpnöe, letargia, pürektsia, tsüstiit, vähenenud isu, uus kasvajamass, isiksuse/käitumise muutused, kihelus, treemor ja naha haavandid.
Aneemia, neutrofiilia, keeptuumsete neutrofiilide suurenenud sisaldus, hüpoalbumineemia, leukotsütoos, monotsütoos ja kreatiini kinaasi suurenenud väärtus.

Aeg-ajalt
Raske:
Infektsioon/tselluliit, haavakatt.
Anoreksia, vähenenud isu, somnolentsus, tahhükardia, neuropaatia ja kihelus.
Leukotsütoos, keeptuumsete neutrofiilide suurenenud sisaldus, trombotsütopeeniat ja suurenenud ALT-väärtus.
Krambihood, häiritud vereringe ja oluliste kudede kadu.

Kerge kuni mõõdukas:
Haava ümber ajutise sõlme teke.
Dehüdreerumine, verejooks, kolestaas, polüdüpsia, polüuuria, regurgitatsioon, veriroe, puhitus, kusepidamatus, sobimatu defekatsioon, makulopapuloosne lööve, abrasioon, dermatiit, lakkumine, rahutus.
Proteinuuria, trombotsütoos, suurenenud ALT- ja ALP-väärtused, suurenenud BUN-väärtus, suurenenud GGT-väärtus, triglütseriidide suurenenud väärtus ja hüperkaleemia.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:
- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnesi(d) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)

- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Koer



8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA –MEETOD

STELFONTA turustatakse ühekorra viaalis intratumoraalseks süstimiseks.

Ravitava nuumrakk-kasvaja pind peab olema terve, et minimeerida ravimi lekkimist kasvaja pinnalt pärast intratumoraalset süstimist.

Enne selle veterinaarravimi manustamist on oluline, et alustatakse samaaegset ravi (kortikosteroidid, H1 ja H2 retseptori blokaatorid), et vältida nuumraku degranulatsiooni riski. Vt allpool lõik „Samaaegne ravi“.

Manustage veterinaarravimit üksikannusena 0,5 ml kasvaja ruumala cm^3 kohta. Ruumala määratakse annustamise päeval (pärast samaaegse ravi alustamist), järgmiste valemitega:

Kasvaja suuruse arvutamine:

Kasvaja ruumala (cm^3) = $\frac{1}{2}$ (pikkus (cm) $\times$ laius (cm) $\times$ kõrgus (cm))

Annuse arvutamine:

Süstitava STELFONTA annuse ruumala (ml) = kasvaja ruumala (cm^3) $\times$ 0,5

Veterinaarravimi **maksimaalne annus** on 0,15 ml kehamassi kg kohta (vastab 0,15 mg tigilanooltiglaadile kehamassi kg kohta). Koerale ei tohi manustata üle 4 ml sõltumata ravitavate kasvajate arvust, kasvaja ruumalast või koera kehamassist.

Veterinaarravimi **minimaalne annus** on 0,1 ml sõltumata kasvaja ruumalast või koera kehamassist.

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Enne ravi tuleb teha asjakohased hügieenitoimingud (nt ravitava ala pügamine).

Kui veterinaarravimi õige annus on määratud, tõmmake vajatav ruumala steriilsesse *luer-lock*-ühendusega süstlasse, mille nõela suurus on 23–27 G.

Tuleb olla ettevaatlik, et vältida kasvaja käsitlemist degranulatsiooni riski minimeerimiseks. Süstimiseks sisestage nõel kasvajamassi ühe süstekoha kaudu. Avaldades süstla kolvile ühtlast survet,

liigutage nõela edasi-tagasi koonusjalt, et süstida veterinaarravimit kasvaja eri osadesse. Kindlasti tuleb jälgida, et süstitakse ainult kasvajamassi (mitte servadesse või väljapoole kasvaja piire).

Kui veterinaarravimi kogu annus on manustatud, oodake 5 sekundit enne nõela eemaldamist kasvajast, et võimaldada ravimi hajumist kudedesse.

Manustamiskoht tuleb esimesel päeval pärast ravi kinni katta, et vältida otsest kokkupuudet ravimi jääkide või lekkinud ravimiga ja selle lakkumist. Haavakattematerjali käsitlemisel kasutage kindaid, et vältida kokkupuudet ravimiga. Haava laguproduktide olulisel lekkimisel, mida võib esineda esimestel nädalatel pärast ravimi manustamist, tuleb haav katta.

Kui kasvajakudet on järel 4 nädalat pärast esimest ravi ja järelejäänud massi pind on terve, võib manustada teise annuse. Enne teise annuse manustamist tuleb mõõta jääkkasvaja suurus ja arvutada uue annuse kogus.

Samaaegne ravi

Et vältida nuumrakkude potentsiaalset degranulatsiooni, tuleb iga STELFONTA-raviga samaaegselt manustada järgmisi ravimeid.

Kortikosteroidid (suukaudne prednisoon või prednisoloon): alustage ravi 2 päeva enne ravi STELFONTAga koguanuses 1 mg/kg, mida manustatakse annuses 0,5 mg/kg suu kaudu kaks korda päevas, ning jätkake ravi iga päev kuni 4 päeva pärast ravi (st kokku 7 päeva). Seejärel vähendage järgmisel 3 päeval kortikosteroidi annust ühekordse annuseni 0,5 mg/kg suu kaudu üks kord päevas.

H1 ja H2 retseptorite blokaatorid: alustage ravi STELFONTA manustamise päeval ja jätkake 8 päeva.

10. KEELUAEG

Ei rakendata.

11.SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2–8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast korgi läbistamist kasutada kohe.

Ärge kasutage seda veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

12.ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

STELFONTA toime nuumrakk-kasvajatele piirneb süstekohaga, sest ravim ei ole süsteemse toimega. STELFONTA ei tohi seega kasutada metastaatilise haiguse korral. Ravi ei takista *de novo* nuumrakk-kasvajate arenemist.

Ravi muudab koestruktuuri. Seetõttu on ebatõenäoline, et kasvaja histoloogilist tüüpi oleks võimalik täpselt määrata pärast ravi.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Seda ravimit tuleb manustada rangelt intratumoraalselt, sest teisi süsteide seostatakse kõrvaltoimetega. Tahtmatut intravenoosset manustamist tuleb alati vältida, sest sel on eeldatavasti raske süsteemne toime.

Pärast isegi väikeste tigilanooltiglaadi kontsentratsioonide/annuste süstimist subkutaansetesse kudedesse muutusid ravitavad koerad rahutuks ja häälitsesid ning süstekohtades tekkisid rasked lokaalsed reaktsioonid. Mitteneoplastilistesse kudedesse süstimine võib tekitada lühiajalise lokaalse reaktsiooni, millega kaasneb lokaalne põletik, turse, punetus ja valu. Pärast tigilanooltiglaadi subkutaanset süstimist on täheldatud haavade moodustumist.

Ravi põhjustab olulise lokaalse põletikureaktsiooni, mis kestab tavaliselt ligikaudu kuni 7 päeva. Tuginedes veterinaararsti kliinilisele hinnangule, tuleb vajadusel kaaluda täiendavat analgeesiat. Arvestades eeldatavat lokaalse turse teket, peab haavaside olema lõtv.

Naha ja limaskestast (silmaaugude, vulva, eesnahasuudme, päraku ja suu), jäsemete (nt käpad) ja saba kasvaja ravi võib kahjustada funktsionaalsust ning jäsemetes ja sabas võib põhjustada lokaalset tsirkulatsioonikahjustust, mis on tingitud lokaalsest põletikulisest reaktsioonist ravikohas, mis põhjustab kudede kadu ja võimaliku amputatsioonivajaduse.

Ravim on ärritava toimega. Seetõttu tuleb vältida ravimi kasutamist tundlike kudede, eriti silmade lähedal.

Et vähendada nuumrakkude degranulatsiooni ja histamiini vabanemisega seotud lokaalseid ja süsteemseid kõrvaltoimeid, peavad kõik ravitavad koerad enne ja pärast ravi saama samaaegset kortikosteroididel ning H1 ja H2 retseptorite blokaatoritel põhinevat toetavat ravi (vt lõik 4.9).

Omanikele tuleb soovitada kontrollida nuumrakkude degranulatsiooni reaktsioonide potentsiaalsete sümptomite esinemist. Need on oksendamine, anoreksia, tugev valu, letargia, isutus või ulatuslik turse. Nuumrakkude degranulatsiooni sümptomite täheldamisel tuleb kohe võtta ühendust raviva veterinaararstiga, et alustada viivitamata asjakohast ravi.

Pärast ravi peab alati olema saadaval joogivesi.

Ravimi ohutust alla 12 kuu vanuste koertel ei ole tõestatud.

Täielikult subkutaanses koes paiknevatel ja ilma naha haaratuseta kasvaja korral võib olla keeruline väljumisava tegemine nekrootiline koe eemaldamiseks. Sel juhul võib olla vaja teha sisselõige, et nekrootilist kude drenida.

Tuleb vältida kasvajakäakide allaneelamist.

Ravimit tohib manustada ainult veterinaararst.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule (veterinaararst):

Veterinaararst peab teavitama loomaomanikku vajalikest ettevaatusabinõudest, mida tuleb kodus järgida.

Inimesed, kes on teadaolevalt tigilanooltiglaadi või propüleenglükooli suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima. Ravim on ärritava toimega ja potentsiaalne naha sensibilisaator.

Juhuslik süstimine iseendale võib põhjustada tugevaid lokaalseid põletikureaktsioone, sh valu, turset, punetust ja potentsiaalset haava teket/nekroosi, mille paranemine võib võtta mitu kuud. Ravi ajal tuleb olla ettevaatlik, et vältida iseendale süstimist. Ravimit saavad koerad peavad olema asjakohaselt liikumatud, sh vajadusel sedatsiooniga. Kasutage ravimi manustamiseks *luer-lock*-ühendusega süstalt. Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamata arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Vältida juhuslikku kokkupuudet nahaga, silmadega või allaneelamist. Vahetult pärast manustamist võib ravim süstekohast lekkida. Ravimi käsitlemisel ja/või süstekoha puutumisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid, sh mitteläbilaskvaid ühekorrakindaid ja kaitseprille. Naha või silmadega kokkupuute korral peske kokkupuutekohta rohke veega. Sümptomite (nt lokaalse punetuse ja turse) ilmnemisel või allaneelamise korral pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte.

Veterinaarravimi ohutus tiinuse või laktatsiooni perioodil ei ole tõestatud. Rasedad ja imetavad naised peaksid vältima juhuslikku enesesüstimist, kokkupuudet süstekohaga, lekkinud ravimiga ja kasvaja laguproduktidega.

Ettevaatusabinõud loomaomanikule:

Tigilanooltiglaadi jääke võib vähesel määral esineda haava laguproduktides. Haava laguproduktide olulisel lekkimisel, mida võib esineda esimestel nädalatel pärast ravimi manustamist, tuleb haav katta. Kui haava katmine on vastunäidustatud selle paranemise tõttu, tuleb koera hoida lastest eemal. Haava laguprodukte võib käsitseda vaid kaitsevahenditega (ühekorrakindad).

Kokkupuute korral haava laguproduktidega tuleb kokkupuutekohti inimesel põhjalikult pesta. Saastunud kohad või koera magamisase tuleb põhjalikult puhastada/pesta.

Veterinaarravimi ohutus tiinuse või laktatsiooni perioodil ei ole tõestatud. Rasedad ja imetavad naised peaksid vältima kokkupuudet süstekohaga, lekkinud ravimiga ja kasvaja laguproduktidega.

Tiinus, laktatsioon ja sigivus:

Veterinaarravimi ohutus koertel tiinuse või laktatsiooni perioodil ega aretuskoortel ei ole piisavalt tõestatud. Veterinaarravimi kasutamist neil loomadel seega ei soovitata.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed:

Ei ole teada.

Veterinaarravimiga ei ole tehtud spetsiifilisi koostoime uuringuid, kuid väliuuringutes ei täheldatud ühtegi koostoimet, kui ravimit manustati samaaegselt kortikosteroidide (prednisoon/prednisoloon) ning H1 ja H2 retseptorite blokaatoritega (nt difenhüdramiin/kloorfeniramiin ja famotidiin) või opioidsete valuvaigistitega (nt tramadoolhüdrokloriid).

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID) samaaegset kasutust ei uuritud keskses väliuuringus, sest neid ei soovitata koos kortikosteroididega kasutada.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid):

Laboratoorses ohutusuuringus, mis tehti noorte tervete isaste *beagle*'itega, täheldati üleannustamise sümptomeid (nt oksendamist) pärast 15 minutit kestnud tigilanooltiglaadi (0,05 mg kehamassi kg kohta) intravenoosset infusiooni. Lisasümptomid (nt õõtsuv kõnnak, tahhüpnöe ja küliliasend) tekkisid pärast 15 minutit kestnud intravenoosset infusiooni annuses 0,10–0,15 mg kehamassi kg kohta. Need

sümptomid olid rasked, kuid iseparanevad. Pärast 15 minutit kestnud intravenoosset infusiooni annuses 0,225 mg kehamassi kg kohta täheldati apaatiat, müdriaasi, krambihooget ja lõpuks surma.

STELFONTA üleannustuse vastu ei ole teadaolevat antidooti. Kõrvaltoimete ilmnemisel üleannustamise ajal või pärast seda tuleb alustada toetavat ravi vastavalt raviva veterinaararsti otsusele.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmel tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Ravimiameti koduleheküljelt (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. LISAINFO

Pakendi suurus: 2 ml viaal

Toimemehhanism

Tigilanooltiglaadi farmakodünaamilisi toimeid on uuritud mitmes *in vitro* ja *in vivo* mudeluuringutes hiirtel; farmakodünaamika uuringuid ei ole tehtud koertel ega nuumrakk-kasvaja rakkudel. Nendes mittekliinilistes farmakoloogilistes uuringutes tõendati, et tigilanooltiglaad aktiveerib proteiini kinaasi C (PKC) signaalkaskaadi. Lisaks tekib nekroos rakkudes, millel on otsene kokkupuude tigilanooltiglaadiga.

On tõendatud, et üks tigilanooltiglaadi intratumoraalne süste põhjustab kiire ja lokaalse põletikureaktsiooni, indutseerides PKC aktiveerimise, kasvaja veresoonte terviklikkuse kao ja kasvajarakkude surma. Need protsessid põhjustavad hemorraagilise nekroosi ja kasvajamassi lagunemise.

Tigilanooltiglaadiga ravitud koertel tekitab ravi ägeda põletikureaktsiooni, mille korral turse ja erüteem ulatuvad kasvaja piirideni ja lähiümbrusesse. See äge põletikureaktsioon paraneb tavaliselt 48–96 tunni jooksul. Kasvaja nekrootiline lagunemine toimub 4 kuni 7 päeva pärast ravi, kuid võib vahel kesta kauem. Koertel on selle tunnusteks kasvaja mustumine, kahanemine ja pehmenemine ning kasvajakäakidest ja kuivanud verest koosneva paksu eritise lekkimine. Nekrootiline kasvajamass hakkab irduma isheemiliselt pinnalt, moodustades tasku- või kraatrikujulise defektiga haava. Seejärel täidab terve granulatsioonkude kiiresti äsja tekkinud haava põhja ning haava täielik sulgumine toimub tavaliselt 4–6 nädala jooksul.

Efektiivsus

Veterinaarravimi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekesuselises kliinilises uuringus, kus kasutati 123 klientidele kuuluvat koera, kellel oli ainult üks nuumrakk-kasvaja, mille ruumala oli esmase ravi ajal kuni 10 cm³.

Uuringusse võeti vähemalt 1-aastased koerad, kui neil oli diagnoositud küünarnuki- või kannaliigese piirkonnas või nende suhtes distaalselt paiknev subkutaanne nuumrakk-kasvaja või kutaanne nuumrakk-kasvaja Ia või IIIa staadiumis ilma regionaalse lümfisõlme haaratuseta või süsteemse haiguse kliiniliste sümptomiteta. Uuringusse võetud koertel oli mõõdetav kasvaja, mille ruumala oli alla 10 cm³, mis ei olnud marraskil ega hõõrdunud ja mis ei olnud taastekkinud pärast operatsiooni, kiiritusravi või süsteemset ravi.

Samaaegselt manustati järgmisi ravimeid. Ravi prednisooni või prednisolooniga alustati 2 päeva enne uuringuravimi manustamist suukaudse annusena 0,5 mg/kg kaks korda päevas 7 päeva (2 päeva enne, ravi päeval ja 4 päeva pärast ravi) ning seejärel 0,5 mg/kg üks kord päevas veel 3 päeva. Ravi famotidiiniga (0,5 mg/kg suu kaudu kaks korda päevas) ja difenhüdramiiniga (2 mg/kg suu kaudu kaks korda päevas) alustati uuringuravimi manustamise päeval ja jätkati 7 päeva. Veterinaarravimit manustati esimene kord ravi päeval ja teist korda 4 nädalat hiljem juhul, kui tuvastati jääkkasvaja. Kasvaja ravivastust mõõdeti RECIST-skaalal: täielik ravivastus (CR, *complete response*), osaline ravivastus (PR, *partial response*), stabiilne haigus (SD, *stable disease*) või progresseeruv haigus (PD, *progressive disease*).

Neli nädalat pärast esimest ravi saadi täielik ravivastus (CR) 60/80 koerast (75%) ja nelja nädala pärast saadi täielik ravivastus 8/18 ülejäänud koerast (44,4%), keda raviti kaks korda. Seega saadi täielik ravivastus 68/78 koerast (87,2%) pärast üht või kaht veterinaarravimi annust. Täieliku ravivastusega ravitud koertest, keda saadi kasutada järelkontrolliks 8. ja 12. nädalal pärast viimast süsti, olid vastavalt 59/59 koerast (100%) ja 55/57 koerast (96%) ravitud kasvaja koldes haigusvabad.

Ravimi efektiivsust hinnati kõrge pahaloomulisuse astmega kasvajates (määratuna tsütoloogilise klassifitseerimisega) ainult piiratud arvu juhtudel. Uuringus manustati STELFontAt 10 kasvajasse 13st, mis olid kas pahaloomulisuse kõrge astme või pahaloomulisuse kõrge astme kahtlusega. Nendest viiel saadi täielik ravivastus pärast üht või kaht ravikorda ning neli olid pärast 84 päeva pärast viimast ravi endiselt kasvajavabad. Nendest viiest täieliku ravivastusega juhust kinnitus kolmel pahaloomulisuse kõrge astme ja kahel pahaloomulisuse kõrge astme kahtlus.

Selles mitmekeskeselises kliinilises uuringus tekkis veterinaarravimiga ravitud koertest 98%-l kasvaja paikmes haav (ettenähtud reaktsioon ravile). 56,5% neist haavadest paranesid täielikult 28. päeval pärast ravi. 42. päevaks pärast ravi oli täielikult paranenud 76,5% haavadest. 84. päevaks pärast ravi oli täielikult paranenud 96,5% haavadest.

Farmakokineetika

Tigilanooltiglaadi farmakokineetilisi parameetreid hinnati uuringus, milles jälgiti 10 koera süsteemset plasmakontsentratsiooni pärast soovitatud raviannuse intratumoraalset süstimist 5 kutaansesse ja 5 subkutaansesse nuumrakk-kasvajasse. Kasutati annust 0,5 mg kasvaja ruumala cm³ kohta (0,5 ml/cm³). Et loomadel oli kasvajate ruumala vahemikus 0,1–6,8 cm³, olid annused vahemikus 0,002–0,145 mg kehamassi kg kohta (keskmine 0,071 mg kehamassi kg kohta).

Eri annustuskiiruste ja proovivõtu ajapunktide piirangute tõttu ei saanud määrata C_{max} ja AUC väärtusi, kuid mõõtmised näitasid, et keskmine C_{max} on 5,86 ng/ml (vahemik: 0,36–11,1 ng/ml) ja keskmine AUC_{last} 14,59 h·ng/ml (vahemik: 1,62–28,92 h·ng/ml). Poolestusaja määramisel pärast intratumoraalset süstimist täheldati suurt isenditevahelist varieeruvust: 1,24–10,8 tundi. Tigilanooltiglaad näib olevat *flip-flop*-kineetikaga (püsiv vabanemiskiirus), sest pärast 12 koeral tehtud 0,075 mg/kg intravenoosset infusiooni määrati oluliselt lühem poolestusaeg (0,54 tundi).

Metaboliitide *in vitro* sõeluuring koera maksa mikrosoomides tõendas, et tigilanooltiglaadi poolestusaeg hepatotsüütides on 21,8 minutit ning metaboliite oli kokku 13. Metabolismi saadused olid polaarsemad ja hapnikuga paremini küllastatud kui lähteaine. Uuringutes on näidatud funktsionaalrühmade teatud asendusi, mis põhjustavad vähenenud bioloogilist aktiivsust *in vitro* (> 60 korda väiksem PKC aktiivsus kui lähteaines).

Tigilanooltiglaadi ega selle metaboliitide eritumise tee ei ole kindlaks tehtud. Veterinaarravimiga ravitud koerte uriini-, rooja- ja süljeproovide analüüs tõendab tigilanooltiglaadi esinemist isoleeritud proovides vahemikus 11–44 ng/g (ml) ilma mingi trendi või järjepidevusest.

Lisaküsimuste tekkimisel veterinaarravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

VIRBAC BELGIUM NV
Esperantolaan 4
BE-3001 Leuven
Tel: +32-(0)16 387 260

Република България

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Франция
Тел: +33-(0)4 92 08 73 00

Česká republika

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
France
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

Danmark

VIRBAC Danmark A/S
Profilvej 1
DK-6000 Kolding
Tel: +45 75521244

Deutschland

VIRBAC Tierarzneimittel GmbH
Rögen 20
DE-23843 Bad Oldesloe
Tel: +49-(4531) 805 111

Eesti

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prantsusmaa
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

Ελλάδα

VIRBAC HELLAS SA
13^ο χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,
EL-14452, Μεταμόρφωση
Τηλ. : +30-2106219520

España

VIRBAC España SA
Angel Guimerá 179-181
ES-08950 Esplugues de Llobregat
(Barcelona)
Tel. : + 34-(0)93 470 79 40

France

VIRBAC France

Lietuva

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prancūzija
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

Luxembourg/Luxemburg

VIRBAC BELGIUM NV
Esperantolaan 4
BE-3001 Leuven
Belgique / Belgien
Tel: +32-(0)16 387 260

Magyarország

VIRBAC HUNGARY KFT
Szent István krt.11.II/21.
HU-1055 Budapest
Tel: +36703387177

Malta

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Franza
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Nederland

VIRBAC Nederland BV
Hermesweg 15
NL-3771 ND-Barneveld
Tel : +31-(0)342 427 127

Norge

VIRBAC Danmark A/S
Profilvej 1
DK-6000 Kolding
Danmark
Tel: + 45 75521244

Österreich

VIRBAC Österreich GmbH
Hildebrandgasse 27
A-1180 Wien
Tel: +43-(0)1 21 834 260

Polska

VIRBAC Sp. z o.o.
ul. Puławska 314
PL 02-819 Warszawa
Tel.: + 48 22 855 40 46

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA

13^e rue LID
FR-06517 Carros
Tél : +33 805 05 55 55

R.do Centro Empresarial
Ed13-Piso 1- Esc.3
Quinta da Beloura
PT-2710-693 Sintra
Tel: + 351 219 245 020

Hrvatska

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francuska

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Ireland

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

France

Tel: + 33 (0) 4 92 08 73 00

Ísland

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Frakkland

Sími: + 33-(0)4 92 08 73 00

Italia

VIRBAC SRL

Via Ettore Bugatti, 15

IT-20142 Milano

Tel: + 39 02 40 92 47 1

Κύπρος

VIRBAC HELLAS SA

13^ο χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,

ΕΛ-14452, Μεταμόρφωση

Ελλάδα

Τηλ. : +30 2106219520

Latvija

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francija

Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

România

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Franța

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Slovenija

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francija

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Slovenská republika

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francúzsko

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Suomi/Finland

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

06516 Carros

Ranska

Puh/Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Sverige

VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige

SE-171 21 Solna

Sweden

Tel: +45 75521244

United Kingdom (Northern Ireland)

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

France

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00