

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

STELFONTA 1 mg/ml raztopina za injiciranje za pse

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje:

Učinkovina:

Tigilanol tiglat 1 mg

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.
Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Za zdravljenje neoperativnih, nemetastatskih (po sistemu določanja stadijev Svetovne zdravstvene organizacije) mastocitomov naslednjih vrst pri psih:

- kožnih mastocitomov pri psih (ki se nahajajo kjer koli na telesu),
in
- podkožnih mastocitomov, ki se nahajajo na komolcu ali skočnem sklepu ali distalno.

Prostornina tumorjev mora biti manjša ali enaka 8 cm³, pri čemer morajo biti tumorji dostopni, da se lahko zdravilo injicira vanje.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila ne uporabljajte pri mastocitomih s poškodovano površino, da zmanjšate možnost uhajanja zdravila s površine tumorja po injiciranju.

Zdravila ne injicirajte neposredno v kirurške robove, ki so posledica kirurške odstranitve tumorja.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Učinek zdravila STELFONTA na mastocitome je omejen na mesto injiciranja, saj ne deluje sistemsko. Zato se zdravila STELFONTA ne sme uporabljati v prisotnosti metastaz.

Zdravljenje ne preprečuje razvoja novih mastocitomov.

Zdravljenje povzroči spremembo v strukturi tkiva. Zato ni verjetno, da bi po zdravljenju lahko natančno določili histološki gradus tumorja.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Zdravilo je treba injicirati izključno v tumor, saj so druge poti injiciranja povezane z neželenimi učinki. Izogibati se je treba nenamernemu intravenoznemu injiciranju, saj je pri tem mogoče pričakovati hude sistemske učinke. Po injiciranju tigilanol tiglate v podkožna tkiva, tudi v primeru majhnih koncentracij/odmerkov, so pri zdravljenih psih opazili nemirnost in oglašanje, pojavljale pa so se tudi hude lokalne reakcije na mestu injiciranja. Pri injiciranju v neneoplastična tkiva lahko pride do prehodne, lokalne reakcije, ki lahko zajema lokalizirano vnetje, edem, rdečino in bolečino. Pri podkožnem injiciranju učinkovine tigilanol tiglat je v nekaterih primerih prišlo do nastanka ran.

Zdravljenje povzroči znatno lokalno vnetno reakcijo, ki običajno traja do približno sedem dni. Za več informacij o ranah glejte poglavji 4.6 in 5.1. Na podlagi klinične ocene, ki jo poda veterinar, je po potrebi treba razmisliti o dodatni analgeziji. Povoji morajo biti dovolj ohlapni, saj se pričakuje lokalni edem.

Zdravljenje tumorjev na mukokutanih mestih (veke, vulva, odprtina prepucija, anus, gobec) in na okončinah (npr. tace, rep) bi lahko poslabšalo funkcionalnost, na okončinah pa lahko zaradi lokalnega vnetnega odziva na mestu zdravljenja pride do lokalne okvare cirkulacije, kar povzroči izgubo tkiva in morebitno potrebo po amputaciji.

Zdravilo je dražilna snov, zato se je treba izogibati njegovi uporabi v bližini občutljivih tkiv, zlasti oči.

Da bi zmanjšali možnost pojava lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, povezanih z degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina, morajo vsi zdravljeni psi pred zdravljenjem in po njem prejemati sočasne podporne terapije, in sicer kortikosteroide ter antagoniste receptorjev H1 in H2 (glejte poglavje 4.9).

Lastnike je treba opozoriti, naj bodo pozorni na znake morebitnih reakcij degranulacije mastocitov. Ti vključujejo bruhanje, anoreksijo, hudo bolečino, letargijo, neješčnost ali močne otekline. Če opazijo znake degranulacije, morajo nemudoma stopiti v stik z lečečim veterinarjem, da lahko takoj začne z ustrežno terapijo.

Po zdravljenju mora biti psu vedno na voljo pitna voda.

Varnost zdravila ni bila potrjena pri psih, mlajših od 12 mesecev.

Pri tumorjih, ki se v celoti nahajajo v podkožnem tkivu in niso v stiku s kožo, lahko pride do težav pri ustvarjanju izstopnega mesta za odstranjevanje nekrotičnega tkiva. Zato bo morda treba narediti zarezo, da se omogoči drenaža nekrotičnega tkiva.

Preprečiti je potrebno zaužitje tumorjevih ostankov.

Zdravilo lahko daje samo veterinar.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati poklicni uporabnik (veterinar):

Veterinar mora lastnika živali obvestiti o posebnih previdnostnih ukrepih, ki jih mora ta izvajati doma.

Osebe z znano preobčutljivostjo za tigilanol tiglat ali propilenglikol naj se izogibajo stiku z zdravilom. Zdravilo je dražilna snov in lahko povzroča preobčutljivost kože.

Nenamerno samoinjiciranje lahko povzroči hude lokalne vnetne reakcije, vključno z bolečino, oteklino, rdečino in morebitnim nastankom ran/nekroze, ki lahko trajajo nekaj mesecev. Pri uporabi zdravila je potrebna previdnost, da ne pride do samoinjiciranja. Psi, ki bodo prejeli zdravilo, je treba ustrezno obvladati, po potrebi tudi s sedacijo. Za injiciranje zdravila uporabite brizgo z Luerjevimi

nastavkom (Luer lock). V primeru nenamernega samoinjiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo.

Izogibati se je treba nenamerni izpostavljenosti prek kože in oči ali z zaužitjem. Takoj po injiciranju lahko pride do uhanja zdravila z mesta injiciranja. Pri ravnanju z zdravilom in/ali dotikanju mesta injiciranja nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz neprepustnih rokavic za enkratno uporabo in zaščitnih očal. V primeru izpostavljenosti kože ali oči izpostavljeno kožo ali oko izpirajte z vodo. Če se pojavijo simptomi, kot sta lokalna rdečina in otekanje, ali če je prišlo do zaužitja, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite priloženo navodilo za uporabo.

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Nosečnice in doječe matere morajo paziti, da si zdravila nenamerno ne injicirajo, da se ne dotikajo mesta injiciranja ter da ne pridejo v stik z uhajajočim zdravilom in izločki iz tumorja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati lastnik živali:

V izločkih iz rane so lahko prisotne majhne količine ostankov tiganol tiglata. V primeru hujšega uhanja izločkov iz rane, do katerega lahko pride v prvih tednih po injiciranju zdravila, je treba rano ustrezno pokriti. Če je zaradi celjenja odsvetovano pokrivanje rane, pes ne sme biti v bližini otrok. Z izločki iz rane se lahko rokuje le z zaščitno opremo (rokavicami za enkratno uporabo).

V primeru kakršnega koli stika z izločki iz rane je treba prizadeto mesto na osebi temeljito izprati. Kontaminirana območja ali posteljnino je treba dobro očistiti/oprati.

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Nosečnice in doječe matere morajo paziti, da se ne dotikajo mesta injiciranja in da ne pridejo v stik z uhajajočim zdravilom in izločki iz tumorja.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Pri manipulaciji mastocitov lahko pride do degranulacije tumorskih celic. Zaradi degranulacije se lahko pojavita oteklina in rdečina na mestu tumorja in okoli njega, pojavijo pa se lahko tudi sistemski klinični znaki, vključno z želodčnimi razjedami in krvavitvami ter potencialno življenjsko nevarnimi zapleti, tudi hipovolemičnim šokom in/ali sistemskim vnetnim odzivom. Da bi zmanjšali možnost pojava lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, povezanih z degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina, morajo vsi zdravljeni psi pred zdravljenjem in po njem prejemati sočasne podporne terapije, in sicer kortikosteroide ter antagonist receptorjev H1 in H2.

Nastajanje ran je namerna reakcija po zdravljenju in se pričakuje v vseh primerih uporabe tega zdravila. V ključni terenski študiji je bila pri večini bolnih živali največja površina rane opažena 7 dni po zdravljenju, čeprav je v majhnem številu primerov velikost rane naraščala tudi do 14. dneva po dajanju zdravila. Pri večini ran se je epitelij povsem obnovil v 28 do 42 dneh po zdravljenju (v nekaterih posamičnih primerih je celjenje trajalo do 84. dneva). V večini primerov se bo rana povečevala povečanim obsegom tumorja. Vendar pa to ni zanesljiv napovedovalec za velikost rane ali njeno resnost ter trajanje celjenja. Tovrstne rane se pozdravijo s sekundarnim celjenjem z minimalnimi posegi. Ukrepi za oskrbo ran so lahko potrebni, če tako oceni odgovorni veterinar. Hitrost celjenja je povezana z velikostjo rane.

Lokalni neželeni učinki, o katerih se pogosto poroča, kot so bolečina, podplutba/eritem/edem na mestu injiciranja, šepavost zdravljenih okončin in nastanek ran, so povezani z lokalizirano patologijo. Površina rane je lahko veliko večja kot prvotna velikost tumorja.

Zelo pogosti

Blagi do zmerni:

Bolečina ob injiciranju.

Nastanek ran na mestu injiciranja, ki so povezane z bolečino in šepavostjo.

Bruhanje in tahikardija.

Pogosti

Resni:

Šepavost, bolečina, nastanek ran na mestu injiciranja in krčenje brazgotin.
Letargija.

Blagi do zmerni:

Povečanje drenažne bezgavke, okužba rane, podplutbe, eritemi in edemi.
Driska, anoreksija, izguba telesne mase, tahipneja, letargija, pireksija, cistitis, neješčnost, nova neoplastična masa, spremembe osebnosti/vedenja, pruritus, tremor in razjede kože.
Anemija, nevtrofilija, povišana vrednost paličastih nevtrofilcev, hipoalbuminemija, levkocitoza, monocitoza in povišana vrednost kreatin kinaze.

Občasni

Resni:

Okužba/celulitis, rana s fibrinsko oblogo.
Anoreksija, neješčnost, zaspanost, tahikardija, nevropatija in pruritus.
Levkocitoza, povišana vrednost nevtrofilcev, trombocitopenija in povišana vrednost ALT.
Konvulzije, motena cirkulacija in izguba esencialnega tkiva.

Blagi do zmerni:

Nastanek prehodnega nodula v okolici rane.
Dehidracija, krvavitev, holestaza, polidipsija, poliurija, regurgitacija, melena, flatulenca, urinska inkontinenca, neustrezno odvajanje blata, makulopapulozni kožni izpuščaj, abrazija, dermatitis, lizanje, nemir.
Proteinurija, trombocitoza, povišani vrednosti ALT in ALP, povišana vrednost bilirubina, povišana vrednost BUN, povišana vrednost GGT, povišana vrednost trigliceridov in hiperkaliemija.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Varnost zdravila pri psih v obdobju brejosti in laktacije in pri psih, namenjenih za razplod, ni bila ugotovljena. Uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri teh živalih zato ni priporočljiva.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

Za to zdravilo za uporabo v veterinarski medicini niso bile izvedene nobene posebne študije medsebojnega delovanja, vendar v terenskih preskušanjih pri dajanju tega zdravila sočasno s kortikosteroidi (prednizonom/prednizolonom) ter antagonisti receptorjev H1 in H2 (npr. difenhidraminom/klorfeniraminom in famotidinom) ali z opioidnimi analgetiki (npr. tramadol hidrokloridom) ni bilo opaziti medsebojnega delovanja.

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) ni bila proučena v glavnem kliničnem preskušanju, saj njihova uporaba sočasno s kortikosteroidi ni priporočljiva.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Intratumoralna uporaba.

Zdravilo STELFONTA je na voljo v obliki viala za enkratno uporabo za intratumoralno injiciranje.

Površina mastocitnih tumorjev, ki se bo zdravila, mora biti nepoškodovana, da se minimizira uhajanje zdravila po njegovem injiciranju v tumor.

Pomembno je, da se pred injiciranjem tega zdravila začne sočasno zdravljenje (s kortikosteroidi, antagonisti receptorjev H1 in H2), da se zmanjša tveganje mastocitne degranulacije. Glejte poglavje „Sočasno zdravljenje“ spodaj.

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se daje kot enkratni odmerek 0,5 ml na cm³ prostornine tumorja, kot je določena na dan odmerjanja (po uvedbi sočasnega zdravljenja) na podlagi naslednjih enačb:

Izračun velikosti tumorja: Prostornina tumorja (cm ³) = ½ (dolžina (cm) x širina (cm) x višina (cm))
Izračun odmerka: Volumen odmerka zdravila STELFONTA (ml) za injiciranje = prostornina tumorja (cm ³) x 0,5

Največji odmerek zdravila je 0,15 ml/kg telesne mase (kar ustreza 0,15 mg tigilanol tiglate/kg telesne mase), pri čemer ta ne sme preseči 4 ml na psa, ne glede na število zdravljenih tumorjev, prostornino tumorja ali telesno maso psa.

Najmanjši odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini je 0,1 ml, ne glede na prostornino tumorja ali telesno maso psa.

Pred zdravljenjem je treba izvesti ustrezne higienske ukrepe (kot je odstranitev dlake na zdravljenem območju).

Ko se določi ustrezen odmerek zdravila, se izvleče potreben volumen v sterilno brizgo z Luerjevim nastavkom (Luer lock brizga) z iglo velikosti 23–27 G.

Postopek je treba izvesti previdno, da se prepreči manipulacija tumorja in s tem čim bolj zmanjša tveganje degranulacije. Injiciranje prične tako, da iglo zabodete v tumorsko maso na enem samem mestu injiciranja. Z enakomernim pritiskanjem na bat brizge iglo večkrat povlecite ven in nato znova potisnite noter v pahljačasti obliki, da omogočite injiciranje zdravila v različne predele znotraj tumorja. Paziti je treba, da se zdravilo injicira samo v tumorsko maso (ne v robove tumorja ali zunaj periferije tumorja).

Potem ko je bil injiciran celotni odmerek zdravila, se pred odstranitvijo igle iz tumorja počaka do pet sekund, da se omogoči disperzija v tkivo.

Prvi dan zdravljenja mora biti mesto vnosa pokrito, da se prepreči neposreden stik ali lizanje morebitnih ostankov oziroma uhajajočega zdravila. Pri nameščanju povoja nosite rokavice, da se prepreči stik z zdravilom. V primeru hujšega uhajanja odmrlega tkiva iz rane, do katerega lahko pride v prvih tednih po injiciranju zdravila, je treba rano ustrezno pokriti.

Če je štiri tedne po začetnem zdravljenju tkivo tumorja še vedno prisotno in je površina preostale tumorske mase nepoškodovana, se lahko da drugi odmerek. Preden se drugi odmerek injicira, je treba izmeriti velikost ostanka tumorja in izračunati nov odmerek.

Sočasno zdravljenje

Sočasno z vsakim zdravljenjem z zdravilom STELFONTA je treba dajati naslednja zdravila, da se prepreči morebitna degranulacija mastocitov:

Kortikosteroide (peroralno prednizon ali prednizolon): zdravljenje začnite 2 dni pred pričetkom zdravljenja z zdravilom STELFONTA v skupnem odmerku 1 mg/kg, ki se odmeri dvakrat na dan v odmerku 0,5 mg/kg peroralno (PO BID) in nadaljujte vsak dan še 4 dni po začetku zdravljenja (tj. skupaj 7 dni). Nato odmerek kortikosteroida zmanjšajte na en odmerek 0,5 mg/kg peroralno, enkrat na dan (PO OID), nadaljnje 3 dni.

Antagoniste receptorjev H1 in H2: zdravljenje začnite na dan injiciranja zdravila STELFONTA in nadaljujte 8 dni (glejte poglavje 5.1).

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi)

V laboratorijski študiji varnosti, opravljeni pri mladih zdravih samcih psov pasme beagle, so po 15-minutnem intravenskem infundiranju 0,05 mg tigilanol tiglate/kg telesne mase opazili znake prevelikega odmerjanja, kot je bruhanje. Po 15-minutnem intravenskem infundiranju v odmerku 0,10–0,15 mg/kg telesne mase so se pojavili tudi drugi znaki, kot so opotekanje pri hoji, tahipneja in ležanje na boku. Ti znaki so bili resni, vendar izzvenijo sami. Po 15-minutnem intravenskem infundiranju 0,225 mg/kg telesne mase so se pojavili apatija, midriaza, konvulzije in nazadnje smrt.

Ni znanega protistrupa za preveliko odmerjanje zdravila STELFONTA. Če med injiciranjem prevelikega odmerka ali po njem pride do neželenih učinkov, je treba zagotoviti podporno zdravljenje po presoji lečečega veterinarja.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) – aktivator protein kinaze C, tigilanol tiglat
Oznaka ATC vet: QL01XX91

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakodinamični učinki tigilanol tiglate so bili proučeni na številnih modelih študije *in vitro* ter *in vivo* pri miših; medtem ko pri psih ali na tumorskih celicah mastocitomov niso bile opravljene nobene farmakodinamične študije. V teh nekliničnih farmakoloških študijah je bilo dokazano, da tigilanol tiglat aktivira signalno kaskado protein kinaze C (PKC). Poleg tega povzroča nekrozo celic, ki so v neposrednem stiku z učinkovino tigilanol tiglat.

Pokazalo se je, da eno samo injiciranje tigilanol tiglate v tumor sproži hiter in lokaliziran vnetni odziv z aktivacijo PKC, izgubo celovitosti ožilja, ki oskrbuje tumor, in indukcijo tumorske celične smrti. Ti procesi privedejo do hemoragične nekroze in uničenja tumorske mase.

Pri psih, ki se zdravijo z učinkovino tigilanol tiglat, zdravljenje sproži akutni vnetni odziv z otekanjem in eritemom, ki zajame tudi robove tumorja in predel neposredno okoli njega. Ta akutni vnetni odziv na splošno izzveni v 48 do 96 urah. Do nekrotičnega uničenja tumorja pride v 4 do 7 dneh zdravljenja, včasih pa je potrebnega več časa. Pri psih so za to značilni počrnitev, skrčenje in „zmehčanje“ tumorja ter gost izcedek, ki je sestavljen iz drobcov tumorja in posušene krvi. Nekrotična masa tumorja bo začela propadati preko ishemične površine, s tvorbo rane v obliki žepka ali kraterja. Zdravo granulacijsko tkivo nato hitro zapolni novonastalo površino rane, pri čemer se običajno rana v celoti zapre v 4 do 6 tednih.

Učinkovitost in varnost zdravila sta bili ocenjeni v multicentrični klinični študiji, v katero je bilo vključenih 123 lastniških psov z enim samim mastocitomom velikosti do 10 cm³ v času začetnega zdravljenja.

V študijo so bili vključeni psi, stari 1 leto ali več, pri katerih je bil diagnosticiran podkožni mastocitom na komolcu ali skočnem sklepu ali distalno, ali pa kožni mastocitom stadija Ia ali IIIa (po lestvici WHO), ki ne sega v regionalno bezgavko, in ki niso imeli kliničnih znakov sistemske bolezni. Vključeni psi so imeli izmerljiv tumor, manjši od 10 cm³, ki ni bil odrgnjen in pri katerem ne gre za recidiv po kirurškem posegu, obsevanju ali sistemski terapiji.

Sočasno so bila dana naslednja zdravila. Prednizon ali prednizolon se je začel dajati 2 dni pred začetkom zdravljenja v okviru študije v odmerku 0,5 mg/kg peroralno dvakrat dnevno 7 dni (2 dni pred dnevom zdravljenja, na dan zdravljenja in 4 dni po zdravljenju), nato 0,5 mg/kg enkrat dnevno dodatne 3 dni. Famotidin (0,5 mg/kg peroralno dvakrat dnevno) in difenhidramin (2 mg/kg peroralno dvakrat dnevno) sta se začela dajati na dan zdravljenja v okviru študije in nadaljnjih 7 dni. Zdravilo je bilo injicirano enkrat na dan zdravljenja in ponovno 4 tedne pozneje, če je bil odkrit kakršen koli ostanek tumorja. Odziv tumorja je bil izmerjen na podlagi meril lestvice RECIST: popolni odziv (CR), delni odziv (PR), stabilna bolezen (SD) ali napredujoča bolezen (PD).

Štiri tedne po prvem zdravljenju je bil pri 60 od 80 (75 %) psov dosežen popolni odziv, še štiri tedne pozneje je bil popolni odziv zabeležen pri 8 (44,4 %) od 18 preostalih psov, ki so zdravljenje prejeli dvakrat. Tako je bil pri skupno 68 od 78 (87,2 %) psov dosežen popolni odziv po enem do dveh odmerkih zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Med zdravljenimi psi s popolnim odzivom, ki jih je bilo mogoče spremljati nadaljnjih 8 in 12 tednov po zadnjem injiciranju, pri 59 od 59 (100 %) in 55 od 57 (96 %) psov, tumorja na mestu zdravljenja ni bilo.

Učinkovitost zdravila pri tumorjih visokega gradusa (kot so bili določeni na podlagi citološkega gradiranja) je bila ocenjena le v omejenem številu primerov. Z zdravilom STELFONTA je bilo zdravljenih 10 od 13 tumorjev v študiji, ki so bili uvrščeni v „visok gradus“ ali „domnevno visok gradus“. Od tega je bil pri petih tumorjih po enem ali dveh zdravljenjih zabeležen popolni odziv, pri čemer je bil pri štirih od teh primerov tumor po 84 dneh še vedno odsoten. Od petih tumorjev s popolnim odzivom so bili trije potrjeni kot „visok gradus“, dva pa kot „domnevno visok gradus“.

V tej multicentrični klinični študiji, je pri 98 % psov, zdravljenih z zdravilom, nastala rana na mestu zdravljenega tumorja (namerna reakcija na zdravljenje). V 28 dneh po zdravljenju se je 56,5 % teh ran popolnoma zacelilo. Do 42. dneva po zdravljenju se je popolnoma zacelilo 76,5 % ran. Do 84. dneva po zdravljenju se je popolnoma zacelilo 96,5 % ran.

5.2 Farmakokinetični podatki

Farmakokinetični parametri tigilanol tiglate so bili ocenjeni v študiji, ki je spremljala sistemske plazemske ravni po injiciranju priporočenih odmerkov v tumor pri desetih psih, in sicer v pet kožnih in pet podkožnih mastocitomov. Pri živalih s tumorjem s prostornino od 0,1 do 6,8 cm³ je bil uporabljen odmerek 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³), kar je pomenilo razpon odmerjanja od 0,002 do 0,145 mg/kg telesne mase (povprečno 0,071 mg/kg telesne mase).

Zaradi različnih stopenj odmerjanja in omejitev časovnih intervalov vzorčenja ni bilo mogoče pridobiti zanesljivih vrednosti C_{max} in AUC, vendar meritve kažejo na srednjo vrednost C_{max} 5,86 ng/ml (razpon: 0,36–11,1 ng/ml) in srednjo vrednost AUC_{last} 14,59 h*ng/ml (razpon: 1,62–28,92 h*ng/ml). Pri določanju razpolovne dobe po injiciranju v tumor je bila opažena velika variabilnost med posameznimi primeri, in sicer od 1,24 do 10,8 ure. Zdi se, da ima tigilanol tiglat kinetiko flip-flop (podaljšano sproščanje učinkovine), saj je bila po intravenski infuziji v odmerku 0,075 mg/kg pri 12 psih ugotovljena znatno krajša razpolovna doba, in sicer 0,54 ure.

Presejalni pregled metabolitov *in vitro* v jetrnih mikrosomih pri psih je pokazal razpolovno dobo tigilanol tiglate 21,8 minute pri hepatocitih in skupaj trinajst metabolitov. Metabolni produkti so bili bolj polarni in oksigenirani od izhodne spojine. Študije so pokazale, da so nekatere tovrstne substitucije funkcionalnih skupin povzročile zmanjšanje biološke aktivnosti *in vitro* (> 60-kratno zmanjšanje aktivnosti PKC v primerjavi z izhodno spojino).

Pot izločanja tigilanol tiglate ali njegovih metabolitov ni bila določena. Analiza vzorcev urina, iztrebkov in sline psov, zdravljenih z zdravilom, kaže prisotnost tigilanol tiglate v posamičnih vzorcih brez trenda ali konsistentnosti pri vrednostih 11–44 ng/g (ml).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Propilenglikol
Natrijev acetat trihidrat
Ocetna kislina, koncentrirana
Voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 48 mesecev.
Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji obojnini, da se zaščiti pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala s prevlečenim gumijastim zamaškom iz klorobutila, zaščitnim z aluminijasto zaporko in dvižnim pokrovčkom iz polipropilena, ki vsebuje 2 ml.

Velikost pakiranja:

1 viala na kartonsko škatlo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neuporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Nizozemska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/19/248/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 15. januar 2020

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

<{DD mesec LLLL}>

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (<http://www.ema.europa.eu/>).

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**
- D. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca zdravila, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Na veterinarski recept.

C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)

Ni smiselno.

D. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Zdravilo lahko daje samo veterinar.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

STELFONTA 1 mg/ml raztopina za injiciranje za pse
tigilanol tiglate

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

2 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Intratumoralna uporaba.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
Nenamerno injiciranje je nevarno.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}
Načeto zdravilo uporabite takoj.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da se zaščiti pred svetlobo.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“ IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO „ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM“

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/19/248/001

17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala 2 ml

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

STELFONTA 1 mg/ml raztopina za injiciranje za pse
tigilanol tiglate



2. KOLIČINA UČINKOVIN(E)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV

2 ml

4. POT UPORABE ZDRAVILA

Intratumoralna uporaba.

5. KARENCA

6. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}
Načeto zdravilo uporabite takoj.

8. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
STELFONTA 1 mg/ml raztopina za injiciranje za pse

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

STELFONTA 1 mg/ml raztopina za injiciranje za pse
Tigilanol tiglat (tigilanol tiglata)

3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN(E)

En ml vsebuje:

Učinkovina:

Tigilanol tiglat (tigilanol tiglata) 1 mg

4. INDIKACIJA(E)

Za zdravljenje neoperativnih, nemetastatskih (po sistemu določanja stadijev Svetovne zdravstvene organizacije) mastocitomov naslednjih vrst pri psih:

- kožnih mastocitomov pri psih (ki se nahajajo kjer koli na telesu),
in
- podkožnih mastocitomov, ki se nahajajo na komolcu ali skočnem sklepu ali distalno.

Prostornina tumorjev mora biti manjša ali enaka 8 cm³, pri čemer morajo biti tumorji dostopni, da se lahko zdravilo injicira vanje.

5. KONTRAINDIKACIJE

Zdravila ne uporabljajte pri mastocitomih s poškodovano površino, da zmanjšate možnost uhajanja zdravila s površine tumorja po injiciranju.

Zdravila ne injicirajte neposredno v kirurške robove, ki so posledica kirurške odstranitve tumorja.

6. NEŽELENI UČINKI

Pri manipulaciji mastocitomov lahko pride do degranulacije tumorskih celic. Zaradi degranulacije se lahko pojavita oteklina in rdečina na mestu tumorja in okoli njega, pojavijo pa se lahko tudi sistemski klinični znaki, vključno z želodčnimi razjedami in krvavitvami ter potencialno življenjsko nevarnimi zapleti, tudi hipovolemičnim šokom in/ali sistemskim vnetnim odzivom. Da bi zmanjšali možnost pojava lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, povezanih z degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina, morajo vsi zdravljeni psi pred zdravljenjem in po njem prejemati sočasne podporne terapije, in sicer kortikosteroide ter antagoniste receptorjev H1 in H2.

Nastajanje ran je namerna reakcija po zdravljenju in se pričakuje v vseh primerih uporabe tega zdravila. V ključni terenski študiji je bila pri večini bolnih živali največja površina rane opažena 7 dni po zdravljenju, čeprav je v majhnem številu primerov velikost rane naraščala tudi do 14. dneva po dajanju zdravila. Pri večini ran se je epitelij povsem obnovil v 28 do 42 dneh po zdravljenju (v nekaterih posamičnih primerih je celjenje trajalo do 84. dneva). V večini primerov se bo rana povečevala s povečanim obsegom tumorja. Vendar pa to ni zanesljiv napovedovalec za velikost rane ali njeno resnost ter trajanje celjenja. Tovrstne rane se pozdravijo s sekundarnim celjenjem z minimalnimi posegi. Ukrepi za oskrbo ran so lahko potrebni, če tako oceni odgovorni veterinar.. Hitrost celjenja je povezana z velikostjo rane.

Lokalni neželeni učinki, o katerih se pogosto poroča, kot so bolečina, podplutba/eritem/edem na mestu injiciranja, šepavost zdravljene okončine in nastanek ran, so povezani z lokalizirano patologijo. Površina rane je lahko veliko večja kot prvotna velikost tumorja.

Zelo pogosti

Blagi do zmerni:

Bolečina ob injiciranju.

Nastanek ran na mestu injiciranja, ki so povezane z bolečino in šepavostjo.

Bruhanje in tahikardija.

Pogosti

Resni:

Šepavost, bolečina, nastanek ran na mestu injiciranja in krčenje brazgotin.

Letargija.

Blagi do zmerni:

Povečanje drenažne bezgavke, okužba rane, podplutbe, eritem in edem.

Driska, anoreksija, izguba telesne mase, tahipneja, letargija, pireksija, cistitis, neješčnost, nova neoplastična masa, spremembe osebnosti/vedenja, pruritus, tremor in razjede kože.

Anemija, nevtrofilija, povišana vrednost paličastih nevtrofilcev, hipoalbuminemija, levkocitoza, monocitoza in povišana vrednost kreatin kinaze.

Občasni

Resni:

Okužba/celulitis, rana s fibrinsko oblogo.

Anoreksija, neješčnost, zaspanost, tahikardija, nevropatija in pruritus.

Levkocitoza, povišana vrednost nevtrofilcev, trombocitopenija in povišana vrednost ALT.

Konvulzije, motena cirkulacija in izguba esencialnega tkiva.

Blagi do zmerni:

Nastanek prehodnega nodula na tkivu v okolici rane.

Dehidracija, krvavitev, holestaza, polidipsija, poliurija, regurgitacija, melena, flatulenca, urinska inkontinenca, neustrezno odvajanje blata, makulopapulozni kožni izpuščaj, abrazija, dermatitis, lizanje, nemir.

Proteinurija, trombocitoza, povišani vrednosti ALT in ALP, povišana vrednost bilirubina, povišana vrednost BUN, povišana vrednost GGT, povišana vrednost trigliceridov in hiperkaliemija.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)

- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi



8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo STELFONTA je na voljo v obliki vial za enkratno uporabo za intratumoralno injiciranje.

Površina mastocitnih tumorjev, ki se bo zdravila, mora biti nepoškodovana, da se minimizira uhajanje zdravila po njegovem injiciranju v tumor.

Pomembno je, da se pred injiciranjem tega zdravila začne sočasno zdravljenje (s kortikosteroidi, antagonist receptorjev H1 in H2), da se zmanjša tveganje mastocitne degranulacije. Glejte poglavje „Sočasno zdravljenje“ spodaj.

Zdravilo se daje kot enkraten odmerek 0,5 ml na cm³ prostornine tumorja, kot je določena na dan odmerjanja (po uvedbi sočasnega zdravljenja) na podlagi naslednjih enačb:

Izračun velikosti tumorja: Prostornina tumorja (cm³) = ½ (dolžina (cm) x širina (cm) x višina (cm))
Izračun odmerka: Volumen odmerka zdravila STELFONTA (ml) za injiciranje = prostornina tumorja (cm³) x 0,5

Največji odmerek zdravila je 0,15 ml/kg telesne mase (kar ustreza 0,15 mg tigilanol tiglate/kg telesne mase), pri čemer ta ne sme preseči 4 ml na psa, ne glede na število zdravljenih tumorjev, prostornino tumorja ali telesno maso psa.

Najmanjši odmerek zdravila je 0,1 ml, ne glede na prostornino tumorja ali telesno maso psa.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Pred zdravljenjem je treba izvesti ustrezne higienske ukrepe (kot je odstranitev dlake na zdravljenem območju).

Ko se določi ustrezeni odmerek zdravila, se izvleče potreben volumen v sterilno brizgo z Luerjevimi nastavkom (Luer Lock brizga) z iglo velikosti 23–27.

Postopek je treba izvesti previdno, da se prepreči manipulacija tumorja in s tem čim bolj zmanjša tveganje degranulacije. Injiciranje pričnite tako, da iglo zabodete v tumorsko maso na enem samem mestu injiciranja. Z enakomernim pritiskanjem na bat brizge iglo večkrat povlecite ven in nato znova potisnite noter v pahljačasti obliki, da omogočite injiciranje zdravila v različne predele znotraj tumorja. Paziti je treba, da se zdravilo injicira samo v tumorsko maso (ne v robove tumorja ali zunaj periferije tumorja).

Potem ko je bil injiciran celotni odmerek, se pred odstranitvijo igle iz tumorja počaka do pet sekund, da se omogoči disperzija v tkivo.

Prvi dan zdravljenja mora biti mesto vnosa pokrito, da se prepreči neposreden stik in lizanje morebitnih ostankov oziroma uhajajočega zdravila. Pri nameščanju povoja nosite rokavice, da se prepreči stik z zdravilom. V primeru hujšega uhajanja odmrlega tkiva iz rane, do katerega lahko pride v prvih tednih po injiciranju zdravila, je treba rano ustrezno pokriti.

Če je štiri tedne po začetnem zdravljenju tkivo tumorja še vedno prisotno in je površina preostale tumorske mase nepoškodovana, se lahko da drugi odmerek. Preden se drugi odmerek injicira, je treba izmeriti velikost ostanka tumorja in izračunati nov odmerek.

Sočasno zdravljenje

Sočasno z vsakim zdravljenjem z zdravilom STELFONTA je treba dajati naslednja zdravila, da se prepreči morebitna degranulacija mastocitov:

Kortikosteroide (peroralno prednizon ali prednizolon): zdravljenje začnite 2 dni pred pričetkom zdravljenja z zdravilom STELFONTA v skupnem odmerku 1 mg/kg, ki se odmeri dvakrat na dan v odmerku 0,5 mg/kg peroralno (PO BID) in nadaljujte vsak dan še 4 dni po začetku zdravljenja (tj. skupaj 7 dni) Nato odmerek kortikosteroida zmanjšajte na en odmerek 0,5 mg/kg peroralno, enkrat na dan (PO OID), nadaljnje 3 dni;

Antagoniste receptorjev H1 in H2: zdravljenje začnite na dan dajanja zdravila STELFONTA in nadaljujte 8 dni (glejte poglavje 5.1).

10. KARENCA

Ni smiselno.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte v hladilniku (2°C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da se zaščiti pred svetlobo.

Načeto zdravilo uporabite takoj.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na obojnini ali škatli po EXP. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Učinek zdravila STELFONTA na mastocitome je omejen na mesto injiciranja, saj ne deluje sistemsko. Zato se zdravila STELFONTA ne sme uporabljati v prisotnosti metastaz. Zdravljenje ne preprečuje razvoja novih mastocitomov.

Zdravljenje povzroči spremembo v strukturi tkiva. Zato ni verjetno, da bi po zdravljenju lahko natančno določili histološki gradus tumorja.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Zdravilo je treba injicirati izključno v tumor, saj so druge poti injiciranja povezane z neželenimi učinki. Izogibati se je treba nenamernemu intravenoznemu injiciranju, saj je pri tem mogoče pričakovati hude sistemske učinke.

Po injiciranju tigilanol tiglate v podkožna tkiva, tudi v primeru majhnih koncentracij/odmerkov, so pri zdravljenih psih opazili nemirnost in oglašanje, pojavljale pa so se tudi hude lokalne reakcije na mestu injiciranja. Pri injiciranju v ne-neoplastična tkiva lahko pride do prehodne, lokalne reakcije, ki lahko zajema lokalizirano vnetje, edem, rdečino in bolečino. Pri podkožnem injiciranju učinkovine tigilanol tiglat je v nekaterih primerih prišlo do nastanka ran.

Zdravljenje povzroči znatno lokalno vnetno reakcijo, ki običajno traja do približno sedem dni. Na podlagi klinične ocene, ki jo poda veterinar, je po potrebi treba razmisliti o dodatni analgeziji. Povoji morajo biti dovolj ohlapni, saj se pričakuje lokalni edem.

Zdravljenje tumorjev na mukokutanih mestih (veke, vulva, odprtina prepucija, anus, gobec) in na okončinah (npr. tace, rep) bi lahko poslabšalo funkcionalnost, na okončinah pa lahko zaradi lokalnega vnetnega odziva na mestu zdravljenja pride do lokalne okvare cirkulacije, kar povzroči izgubo tkiva in morebitno potrebo po amputaciji.

Zdravilo je dražilna snov, zato se je treba izogibati njegovi uporabi v bližini občutljivih tkiv, zlasti oči.

Da bi zmanjšali možnost pojava lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, povezanih z degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina, morajo vsi zdravljeni psi pred zdravljenjem in po njem prejemati sočasne podporne terapije, in sicer kortikosteroide ter antagoniste receptorjev H1 in H2.

Lastnike je treba opozoriti, naj bodo pozorni na znake morebitnih reakcij degranulacije mastocitov. Ti vključujejo bruhanje, anoreksijo, hudo bolečino, letargijo, neješčnost ali močne otekline. Če opazijo znake degranulacije, morajo nemudoma stopiti v stik z lečečim veterinarjem, da lahko takoj začne z ustrežno terapijo.

Po zdravljenju mora biti psu vedno na voljo pitna voda.

Varnost zdravila ni bila potrjena pri psih, mlajših od 12 mesecev.

Pri tumorjih, ki se v celoti nahajajo v podkožnem tkivu in niso v stiku s kožo, lahko pride do težav pri ustvarjanju izstopnega mesta za odstranjevanje nekrotičnega tkiva. Zato bo morda treba narediti zarezo, da se omogoči drenaža nekrotičnega tkiva.

Preprečiti je potrebno zaužitje tumorjevih ostankov.

Zdravilo lahko daje samo veterinar.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati poklicni uporabnik (veterinar):

Veterinar mora lastnika živali obvestiti o posebnih previdnostnih ukrepih, ki jih mora ta izvajati doma.

Osebe z znano preobčutljivostjo za tigilanol tiglat ali propilenglikol naj se izogibajo stiku z zdravilom. Zdravilo je dražilna snov in lahko povzroča preobčutljivost kože.

Nenamerno samoinjiciranje lahko povzroči hude lokalne vnetne reakcije, vključno z bolečino, oteklino, rdečino in morebitnim nastankom ran/nekroze, ki lahko trajajo nekaj mesecev. Pri uporabi zdravila je potrebna previdnost, da ne pride do samoinjiciranja. Pse, ki bodo prejeli zdravilo, je treba ustrezno obvladati, po potrebi tudi s sedacijo. Za injiciranje zdravila uporabite brizgo z Luerjevim nastavkom (Luer lock). V primeru nenamernega samoinjiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo.

Izogibati se je treba nenamerni izpostavljenosti prek kože in oči ali z zaužitjem. Takoj po injiciranju lahko pride do uhajanja zdravila z mesta injiciranja. Pri ravnanju z zdravilom in/ali dotikanju mesta injiciranja nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz neprepustnih rokavic za enkratno uporabo in zaščitnih očal. V primeru izpostavljenosti kože ali oči izpostavljeno kožo ali oko izpirajte z vodo. Če se pojavijo simptomi, kot sta lokalna rdečina in otekanje, ali če je prišlo do zaužitja, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite priloženo navodilo za uporabo.

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Nosečnice in doječe matere morajo paziti, da si zdravila nenamerno ne injicirajo, da se ne dotikajo mesta injiciranja ter da ne pridejo v stik z uhajajočim zdravilom in izločki iz tumorja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati lastnik živali:

V izločkih iz rane so lahko prisotne majhne količine ostankov tigilanol tiglate. V primeru hujšega uhajanja izločkov iz rane, do katerega lahko pride v prvih tednih po injiciranju zdravila, je treba rano ustrezno pokriti. Če je zaradi celjenja odsvetovano pokrivanje rane, pes ne sme biti v bližini otrok. Z izločki iz rane se lahko rokuje le z zaščitno opremo (rokavicami za enkratno uporabo).

V primeru kakršnega koli stika z izločki iz rane je treba prizadeto mesto na osebi temeljito izprati. Kontaminirana območja ali posteljnino je treba dobro očistiti/oprati.

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Nosečnice in doječe matere morajo paziti, da se ne dotikajo mesta injiciranja in da ne pridejo v stik z uhajajočim zdravilom in izločki iz tumorja.

Brejost, laktacija in plodnost:

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije in pri psih, namenjenih za razplod, ni bila ugotovljena. Uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri teh živalih zato ni priporočljiva.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Niso znane.

Za to zdravilo za uporabo v veterinarski medicini niso bile izvedene nobene posebne študije medsebojnega delovanja, vendar v terenskih preskušanjih dajanja tega zdravila sočasno s kortikosteroidi (prednizonom/prednizolonom) ter antagonisti receptorjev H1 in H2 (npr. difenhidraminom/klorfeniraminom in famotidinom) ali z opioidnimi analgetiki (npr. tramadol hidrokloridom) ni bilo opaziti medsebojnega delovanja.

V glavnem kliničnem preskušanju ni bila proučena sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), saj njihova uporaba sočasno s kortikosteroidi ni priporočljiva.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

V laboratorijski študiji varnosti, opravljeni pri mladih zdravih samcih psov pasme beagle, so po 15-minutni intravenski infuziji 0,05 mg tigilanol tiglate/kg telesne mase opazili znake prevelikega odmerjanja, kot je bruhanje. Po 15-minutni intravenski infuziji v odmerku 0,10–0,15 mg/kg telesne mase so se pojavili tudi drugi znaki, kot so opotekanje pri hoji, tahipneja in ležanje na boku. Ti znaki so bili resni, vendar izzvenijo sami. Po 15-minutni intravenski infuziji 0,225 mg/kg telesne mase so bili opaženi apatija, midriaza, konvulzije in nazadnje smrt.

Ni znanega protistrupa za preveliko odmerjanje zdravila STELFONTA. Če med injiciranjem prevelikega odmerka ali po njem pride do neželenih učinkov, je treba zagotoviti podporno zdravljenje po presoji lečečega veterinarja.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. DRUGE INFORMACIJE

Velikost pakiranja: 2 ml viala

Mehanizem delovanja

Farmakodinamični učinki tigilanol tiglate so bili proučeni na številnih modelih študije *in vitro* ter *in vivo* pri miših; medtem ko pri psih ali na tumorskih celicah mastocitomov niso bile opravljene nobene farmakodinamične študije. V teh nekliničnih farmakoloških študijah je bilo dokazano, da tigilanol tiglat aktivira signalno kaskado protein-kinaze C (PKC). Poleg tega povzroča nekrozo celic, ki so v neposrednem stiku z učinkovino tigilanol tiglat.

Pokazalo se je, da eno samo injiciranje tigilanol tiglate v tumor sproži hiter in lokaliziran vnetni odziv z aktivacijo PKC, izgubo celovitosti žilja, ki oskrbuje tumor, in indukcijo tumorske celične smrti. Ti procesi privedejo do hemoragične nekroze in uničenja tumorske mase.

Pri psih, ki se zdravijo z učinkovino tigilanol tiglat, zdravljenje sproži akutni vnetni odziv z otekanjem in eritemom, ki zajame tudi robove tumorja in predel neposredno okoli njega. Ta akutni vnetni odziv na splošno izzveni v 48 do 96 urah. Do nekrotičnega uničenja tumorja pride v 4 do 7 dneh po zdravljenju, včasih pa je potrebnega več časa. Pri psih so za to značilni počrnitev, skrčenje in „zmehčanje“ tumorja ter gost izcedek, ki je sestavljen iz drobcev tumorja in posušene krvi. Nekrotična masa tumorja bo začela propadati preko ishemične površine s tvorbo rane preko žepka ali kraterja. Zdravo granulacijsko tkivo nato hitro zapolni novonastalo površino rane, pri čemer se običajno rana v celoti zapre v 4 do 6 tednih.

Učinkovitost

Učinkovitost in varnost zdravila za uporabo v veterinarski medicini sta bili ocenjeni v multicentrični klinični študiji, v katero je bilo vključenih 123 lastniških psov z enim samim mastocitomom velikosti do 10 cm³ v času začetnega zdravljenja.

V študijo so bili vključeni psi, stari 1 leto ali več, pri katerih je bil diagnosticiran podkožni mastocitomna komolcu ali skočnem sklepu ali distalno, ali pa kožni mastocitom stadija Ia ali IIIa (po

lestvici WHO), ki ne sega v regionalno bezgavko, in ki niso imeli kliničnih znakov sistemske bolezni. Vključeni psi so imeli izmerljiv tumor, manjši od 10 cm³, ki ni bil odrgnjen in pri katerem ne gre za recidiv po kirurškem posegu, obsevanju ali sistemske terapiji.

Sočasno so bila dana naslednja zdravila. Prednizon ali prednizolon se je začel dajati 2 dni pred začetkom zdravljenja v okviru študije v odmerku 0,5 mg/kg peroralno dvakrat dnevno 7 dni (2 dni pred dnevom zdravljenja, na dan zdravljenja in 4 dni po zdravljenju), nato 0,5 mg/kg enkrat dnevno dodatne 3 dni. Famotidin (0,5 mg/kg peroralno dvakrat dnevno) in difenhidramin (2 mg/kg peroralno dvakrat dnevno) sta se začela dajati na dan zdravljenja v okviru študije in nadaljnjih 7 dni. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je bilo injicirano enkrat na dan zdravljenja in ponovno 4 tedne pozneje, če je bil odkrit kakršen koli ostanek tumorja. Odziv tumorja je bil izmerjen na podlagi meril lestvice RECIST: popolni odziv (CR), delni odziv (PR), stabilna bolezen (SD) ali napredujoča bolezen (PD).

Štiri tedne po prvem zdravljenju je bil pri 60 od 80 (75 %) psov dosežen popolni odziv, še štiri tedne pozneje je bil popolni odziv zabeležen pri 8 (44,4 %) od 18 preostalih psov, ki so zdravljenje prejeli dvakrat. Tako je bil pri skupno 68 od 78 (87,2 %) psov dosežen popolni odziv po enem do dveh odmerkih zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Med zdravljenimi psi s popolnim odzivom, ki jih je bilo mogoče spremljati nadaljnjih 8 in 12 tednov po zadnjem injiciranju, pri 59 od 59 (100 %) in 55 od 57 (96 %) psov, tumorja na mestu zdravljenja ni bilo.

Učinkovitost zdravila pri tumorjih visokega gradusa (kot so bili določeni na podlagi citološkega gradiranja) je bila ocenjena le v omejenem številu primerov. Z zdravilom STELFONTA je bilo zdravljenih 10 od 13 tumorjev v študiji, ki so bili uvrščeni v „visok gradus“ ali „domnevno visok gradus“. Od tega je bil pri petih tumorjih po enem ali dveh zdravljenjih zabeležen popolni odziv, pri čemer je bil pri štirih od teh primerov tumor po 84 dneh še vedno odsoten. Od petih tumorjev s popolnim odzivom so bili trije potrjeni kot „visok gradus“, dva pa kot „domnevno visok gradus“.

V tej multicentrični klinični študiji, je pri 98 % psov, zdravljenih z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, nastala rana na mestu zdravljenega tumorja (namerna reakcija na zdravljenje). V 28 dneh po zdravljenju se je 56,5 % teh ran popolnoma zacelilo. Do 42. dneva po zdravljenju se je popolnoma zacelilo 76,5 % ran. Do 84. dneva po zdravljenju se je popolnoma zacelilo 96,5 % ran.

Farmakokinetika

Farmakokinetični parametri tigilanol tiglate so bili ocenjeni v študiji, ki je spremljala sistemske plazemske ravni po injiciranju priporočenih odmerkov v tumor pri desetih psih, in sicer v pet kožnih in pet podkožnih mastocitomov. Pri živalih s tumorjem s prostornino od 0,1 do 6,8 cm³ je bil uporabljen odmerek 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³), kar je pomenilo razpon odmerjanja od 0,002 do 0,145 mg/kg telesne mase (povprečno 0,071 mg/kg telesne mase).

Zaradi različnih stopenj odmerjanja in omejitev časovnih intervalov vzorčenja ni bilo mogoče pridobiti zanesljivih vrednosti C_{max} in AUC, vendar meritve kažejo na srednjo vrednost C_{max} 5,86 ng/ml (razpon: 0,36–11,1 ng/ml) in srednjo vrednost AUC_{last} 14,59 h*ng/ml (razpon: 1,62–28,92 h*ng/ml). Pri določanju razpolovne dobe po injiciranju v tumor je bila opažena velika variabilnost med posameznimi primeri, in sicer od 1,24 do 10,8 ure. Zdi se, da ima tigilanol tiglat kinetiko flip-flop (podaljšano sproščanje učinkovine), saj je bila po intravenski infuziji v odmerku 0,075 mg/kg pri 12 psih ugotovljena znatno krajša razpolovna doba, in sicer 0,54 ure.

Presejalni pregled metabolitov *in vitro* v jetrnih mikrosomih pri psih je pokazal razpolovno dobo učinkovine tigilanol tiglat pri hepatocitih 21,8 minute in skupno trinajst metabolitov. Metabolni produkti so bili bolj polarni in oksigenirani od izhodne spojine. Študije so pokazale, da so nekatere tovrstne substitucije funkcionalnih skupin povzročile zmanjšanje biološke aktivnosti *in vitro* (> 60-kratno zmanjšanje aktivnosti PKC v primerjavi z izhodno spojino).

Pot izločanja tigilanol tiglata ali njegovih metabolitov ni bila določena. Analiza vzorcev urina, iztrebkov in sline psov, zdravljenih z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, kaže prisotnost tigilanol tiglata v posamičnih vzorcih brez trenda ali konsistentnosti pri vrednostih 11–44 ng/g (ml).

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na krajevno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Република България

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Франция
Тел.: +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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Francija

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

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,
EL-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

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

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