

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

STELFONTA 1 mg/ml injekčný roztok pre psy

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje:

Účinná látka:

Tigilanol tiglát 1 mg

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Psy.

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Na liečbu neresekovateľných, nemetastatických (určenie stupňa Svetovou zdravotníckou organizáciou) nádorov mastocytov týchto typov u psov:

- kožných nádorov mastocytov (nachádzajúcich sa na ktoromkoľvek mieste u psov),
a
- podkožných nádorov mastocytov nachádzajúcich sa pri lakti alebo kolene, alebo distálne od lakti a kolena.

Nádory musia byť menšie, alebo rovné objemu 8 cm³ a musia byť dosiahnuteľné intratumorálnou injekciou.

4.3 Kontraindikácie

Liek nepoužívajte v prípade nádorov mastocytov s narušeným povrchom, aby sa minimalizovalo vytekanie lieku z povrchu nádoru po podaní injekcie.

Nepodávať liek priamo do okrajových častí po chirurgickom odstránení nádoru.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Účinok lieku STELFONTA na nádory mastocytov je obmedzený na miesto vpichu injekcie, pretože liek nepôsobí systémovo. Liek STELFONTA sa preto nemá používať v prípade metastatického ochorenia. Liečba nebráni vzniku nádorov mastocytov *de novo*.

Liečba spôsobuje zmenu v štruktúre tkaniva. Preto je nepravdepodobné, aby po liečbe bolo možné zistiť presný histologický stupeň nádoru.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Liek sa musí podávať striktnie intratumorálne, pretože iné cesty podania injekcií sú spojené s nežiaducimi reakciami. Vždy je potrebné vyhnúť sa neúmyselnému intravenóznemu (IV) podaniu, pretože to môže spôsobiť závažné systémové účinky. Po podaní injekcie tigilanol tiglátu do podkožných tkanív, dokonca aj v nízkych koncentráciách/dávkach, sa u liečených psov vyskytoval nepokoj a vokalizácia, ako aj závažné lokálne reakcie na miestach vpichu injekcie. Podanie injekcie do neneoplastických tkanív môže spôsobiť prechodnú lokálnu reakciu vedúcu k lokalizovanému zápalu, edému, začerveneniu a bolesti. Po podaní podkožnej injekcie tigilanol tiglátu boli pozorované prípady tvorby rany.

Liečba vyvoláva výraznú lokálnu zápalovú reakciu, ktorá zvyčajne trvá približne do 7 dní. Ďalšie informácie týkajúce sa rán sú uvedené v častiach 4.6 a 5.1. V prípade potreby treba zvážiť podanie ďalšej analgézie na základe klinického posúdenia veterinárnym lekárom. Akékoľvek krytie rany musí byť dostatočne voľné, aby sa ponechal dostatok priestoru pre predpokladaný lokálny edém.

Liečba nádorov na mukokutánných miestach (očných viečkach, vulve, prepuciálnom otvore, anuse, ústach) a výbežkoch (napr. labkách, chvoste) by mohla ovplyvniť funkčnosť, pričom na výbežkoch môže spôsobiť lokalizované zhoršenie cirkulácie, v dôsledku lokálnej zápalovej reakcie v mieste ošetrovania, vedúcej k strate tkaniva a prípadnej nevyhnutnosti amputácie.

Liek je dráždivý, a preto sa treba vyhnúť použitiu lieku v blízkosti citlivých tkanív, najmä oka.

Na zníženie výskytu lokálnych a systémových nežiaducich udalostí súvisiacich s degranuláciou mastocytov a uvoľnením histamínu sa musia všetkým liečeným psom poskytnúť súbežné podporné terapie pozostávajúce z kortikosteroidov a blokátorov H1 a H2 receptorov (pozri časť 4.9).

Majiteľov treba upozorniť, aby sledovali prejavy potenciálnych reakcií degranulácie mastocytov. Patrí k nim vracanie, anorexia, závažná bolesť, letargia, nechutenstvo alebo rozsiahly opuch. V prípade prejavov degranulácie je potrebné ihneď kontaktovať ošetrojúceho veterinárneho lekára, aby sa mohla okamžite začať príslušná liečba.

Po liečbe má byť vždy k dispozícii pitná voda.

Bezpečnosť lieku nebola stanovená u psov mladších ako 12 mesiacov.

V prípade nádorov nachádzajúcich sa úplne v podkožnom tkanive, ale nie v derme, môže byť ťažké vytvoriť miesto výstupu na odstránenie nekrotického tkaniva. Na drenáž nekrotického tkaniva bude možno potrebná incízia.

Liek smie podávať len veterinárny lekár.

Malo by sa zamedziť požitiu zvyškov tumoru.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť profesionálny používateľ (veterinárny lekár)

Je potrebné, aby veterinárny lekár informoval majiteľa psa o osobitných bezpečnostných opatreniach, ktoré treba zaviesť v domácnosti.

Osoby so známou precitlivosťou na tigilanol tiglát alebo na propylénglykol sa majú vyhýbať kontaktu s liekom. Liek je dráždivý a potenciálne môže senzibilizovať kožu.

Náhodné samoinjekcovanie môže viesť k závažným lokálnym zápalovým reakciám vrátane bolesti, opuchu, začervenania a potenciálneho vytvorenia rany/nekrózy, ktoré môžu odznievať niekoľko mesiacov. Počas liečby je potrebná opatrnosť, aby nedošlo k samoinjekcovaniu. Psy podstupujúce liečbu týmto liekom je potrebné náležite upokojiť, v prípade potreby aj sedáciou. Na podanie lieku použite injekčnú striekačku so systémom Luer lock. V prípade náhodného samoinjekcovania ihneď vyhľadať lekársku pomoc a lekárovi ukázať písomnú informáciu pre používateľov.

Je potrebné vyhnúť sa náhodnému vystaveniu kože a očí lieku, ako aj požitiu lieku. Bezprostredne po podaní môže dôjsť k vytekaniu lieku z miesta vpichu injekcie. Pri manipulácii s liekom a/alebo pri kontakte s miestom vpichu injekcie je potrebné použiť osobné ochranné pomôcky pozostávajúce z jednorazových nepriepustných rukavíc a ochranných okuliarov. V prípade vystavenia kože alebo očí opakovane umývať zasiahnutú kožu alebo oči vodou. Ak sa vyskytnú lokálne prejavy začervenania a opuch alebo ak došlo k požitiu, vyhľadať lekára a ukázať mu písomnú informáciu pre používateľov.

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity alebo laktácie. Gravidné a dojčiace ženy musia byť opatrné, aby sa vyhli náhodnému samoinjekcovaniu, kontaktu s miestom vpichu injekcie, vytekajúcim liekom a zvyškami nádoru.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť majiteľ zvieratá

Vo zvyškoch rany môžu byť prítomné nízke hladiny tigilanol tiglátu. V prípade závažného vytekania zvyškov rany, ktoré sa môže vyskytnúť v prvých týždňoch po podaní lieku, má byť rana zakrytá. Ak je však prikrytie rany kontraindikované z dôvodu hojenia rany, pes sa musí držať mimo detí. So zvyškami rany je potrebné manipulovať len s ochrannými pomôckami (jednorazovými rukavicami).

V prípade akéhokoľvek kontaktu so zvyškami rany je potrebné postihnutú oblasť (oblasti) na osobe dôkladne umyť. Kontaminované oblasti alebo lôžko je potrebné dôkladne očistiť/umyť.

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity alebo laktácie. Gravidné a dojčiace ženy musia byť opatrné, aby sa vyhli kontaktu s miestom vpichu injekcie, vytekajúcim liekom a zvyškami nádoru.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Manipulácia s nádormi mastocytov môže spôsobiť degranuláciu nádorových buniek. Degranulácia môže viesť k opuchu a začervaniu na mieste nádoru a v jeho okolí, ako aj k systémovým klinickým prejavom vrátane žalúdočných vredov a krvácania, a k potenciálnym život ohrozujúcim komplikáciám vrátane hypovolemického šoku a/alebo systémovej zápalovej odpovede. Na zníženie výskytu lokálnych a systémových nežiaducich udalostí súvisiacich s degranuláciou mastocytov a uvoľnením histamínu sa musia všetkým liečeným psom poskytnúť súbežné podporné terapie pozostávajúce z kortikosteroidov a blokátorov H1 a H2 receptorov.

Tvorba rán je očakávanou reakciou na liečbu po použití tohto veterinárneho lieku vo všetkých prípadoch. V hlavnej terénnej štúdii sa u väčšiny psov maximálna plocha povrchu rany pozorovala na 7. deň po liečbe, hoci v malom počte prípadov sa veľkosť rany zväčšila do 14 dní po liečbe. Väčšina rán sa úplne opätovne re-epitelizovala od 28 až 42 dní liečby (individuálne prípady sa zahojili do 84. dňa). Vo väčšine prípadov sa veľkosť rany zväčší s rastúcou veľkosťou nádoru. Nie je to však spoľahlivý ukazovateľ veľkosti alebo závažnosti rany a trvania hojenia. Tieto rany sa stratia do druhého plánovaného liečenia s minimálnou intervenciou. Možno budú potrebné opatrenia manažmentu rán, ak to bude zodpovedný veterinár považovať za potrebné. Rýchlosť hojenia súvisí s veľkosťou rany.

Často hlásené lokálne nežiaduce udalosti, ako je bolesť, modrina/erytém/edém, v mieste vpichu injekcie, krívanie na liečenú končatinu a tvorba rany, sú spojené s lokalizovanou patológiou. Rany sa môžu zväčšiť natoľko, že pokrývajú oveľa väčšie oblasti, ako bola pôvodná veľkosť nádoru.

Veľmi časté

Mierne až stredne závažné:

Bolesť po podaní injekcie.

Vytvorenie rany na mieste vpichu injekcie spojené s bolesťou a krívaním.

Vracanie a tachykardia.

Časté

Závažné:

Krívanie, bolesť, vytvorenie rany na mieste vpichu injekcie a kontrakcia jazvy.

Letargia.

Mierne až stredne závažné:

Zväčšenie drenážnej lymfatickej uzliny, infekcia, modrina, erytém a edém rany.

Hnačka, anorexia, úbytok hmotnosti, tachypnoe, letargia, pyrexia, cystitída, znížená chuť do jedla, nový neoplastický útvar, zmeny osobnosti/správania, pruritus, tremor a kožná ulcerácia.

Anémia, neutrofília, zvýšená hladina h neutrofilov, hypoalbuminémia, leukocytóza, monocytóza a zvýšená hladina kreatín kinázy.

Menej časté

Závažné:

Infekcia/celulitída, chrasta na rane.

Anorexia, znížená chuť do jedla, somnolencia, tachykardia, neuropatia a pruritus.

Leukocytóza, zvýšená hladina neutrofilov, trombocytopenia a zvýšená hladina ALT.

Krče, nedostatočná cirkulácia a strata dôležitých tkanív.

Mierne až stredne závažné:

Vytvorenie prechodnej uzliny v okolí rany.

Dehydratácia, hemorágia, cholestáza, polydipsia, polyúria, regurgitácia, meléna, flatulencia, urinárna inkontinencia, neprimeraná defekácia, makulopapulárna vyrážka, abrázia, dermatitída, olizovanie, nepokoj.

Proteinúria, trombocytóza, zvýšená hladina ALT a ALP, zvýšená hladina bilirubínu, zvýšená hladina BUN, zvýšená hladina GGT, zvýšená hladina triglyceridov a hyperkaliémia.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat),
- časté (u viac ako 1, ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat),
- menej časté (u viac ako 1, ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat),
- zriedkavé (u viac ako 1, ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat),
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat vrátane ojedinelých hlásení).

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená u psov počas gravidity alebo laktácie ani u psov určených na chov. Preto sa neodporúča používať veterinárny liek u týchto zvierat.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Nie sú známe.

S veterinárnym liekom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie, v terénnych skúšaniach sa však nepozorovali žiadne interakcie, keď sa liek podával súbežne s kortikosteroidmi (prednizónom/prednizolónom) a s blokátormi H1 a H2 receptorov (ako je napr. difenhydramín/chlórfeniramín a famotidín) alebo s opioidnými analgetikami (ako je napr. tramadol hydrochlorid).

V hlavnom klinickom skúšaní sa neskúmalo súbežné používanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), a preto sa neodporúčajú používať súbežne s kortikosteroidmi.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Intratumorálne použitie.

Liek STELFONTA sa dodáva v injekčnej liekovke na jedno použitie na intratumorálnu (IT) injekciu.

Povrch nádoru mastocytov (MCT), ktorý má byť liečený, musí byť intaktný, aby sa po podaní IT injekcie minimalizovalo vytekávanie lieku.

Pred podaním tohto veterinárneho lieku je dôležité zaviesť súbežné terapie (kortikosteroidy, blokátory H1 a H2 receptorov) na vyriešenie rizika degranulácie mastocytov. Pozri ďalej uvedenú časť Súbežná liečba.

Podávajte veterinárny liek ako jednu dávku 0,5 ml na cm³ objemu nádoru určenú v deň podania (po zavedení súbežných terapií) podľa ďalej uvedených rovníc:

Vypočítajte veľkosť nádoru:
$\text{objem nádoru (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{dĺžka (cm)} \times \text{šírka (cm)} \times \text{výška (cm)})$
Vypočítajte dávku:
$\text{objem dávky lieku STELFONTA (ml) na injikovanie} = \text{objem nádoru (cm}^3\text{)} \times 0,5$

Maximálna dávka veterinárneho lieku je 0,15 ml/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 0,15 mg tigilanol tiglátu/kg telesnej hmotnosti), pričom sa psovi podávajú maximálne 4 ml bez ohľadu na počet liečených nádorov, objem nádoru alebo telesnú hmotnosť psa.

Minimálna dávka veterinárneho lieku je 0,1 ml bez ohľadu na objem nádoru alebo telesnú hmotnosť psa.

Pred liečbou je potrebné vykonať príslušné hygienické opatrenia (napríklad vystrihať liečenú oblasť).

Po určení správnej dávky veterinárneho lieku natiahnite požadovaný objem do sterilnej injekčnej striekačky so systémom Luer lock s ihlou veľkosti 23 – 27.

Je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo manipulácii s nádorom a minimalizovalo riziko degranulácie. Zaveďte ihlu do nádoru cez jedno miesto vpichu injekcie. Aplikujte rovnomerný tlak na piest injekčnej striekačky a pohybujte ihlou dozadu a dopredu vlnivým spôsobom, aby veterinárny liek prenikol na rôzne miesta v nádore. Je potrebná opatrnosť, aby sa injekcie podávali len do nádoru (a nie do okrajov alebo mimo periférie nádoru).

Keď bola podaná celková dávka veterinárneho lieku, pred vytiahnutím ihly z nádoru počkajte 5 sekúnd, aby sa liek rozptýlil v tkanive.

Prvý deň po liečbe je potrebné miesto aplikácie zakryť, aby sa zabránilo priamemu kontaktu so zvyšným alebo vytekajúcim liekom alebo jeho lízaniu. Pri manipulácii so zakrytím použite rukavice, aby sa predišlo kontaktu s liekom. V prípade závažného vytekania zvyškov rany, ktoré sa môže vyskytnúť v prvých týždňoch po podaní lieku, má byť rana zakrytá.

Ak nádorové tkanivo ostane 4 týždne po prvej liečbe a povrch zvyšku nádoru je intaktný, môže sa podať druhá dávka. Pred podaním druhej dávky je potrebné zmerať veľkosť zvyšku nádoru a vypočítať novú dávku.

Súbežná liečba

Na vyriešenie potenciálnej degranulácie mastocytov sa musia pri každej liečbe liekom STELFONTA podať súbežne tieto lieky:

Kortikosteroidy (perorálny prednizón alebo prednizolón): začať liečbu 2 dni pred liečbou liekom STELFONTA v celkovej dávke 1 mg/kg podanej v dávkach 0,5 mg/kg perorálne, dvakrát denne (PO BID) a pokračovať každý deň až do 4. dňa po liečbe (t. j. celkovo počas 7 dní). Potom znížiť dávku kortikosteroidu na jednu dávku 0,5 mg/kg perorálne, raz denne (PO OID) počas ďalších 3 dní.

Blokátory H1 a H2 receptorov: začať liečbu v deň podania lieku STELFONTA a pokračovať počas 8 dní (pozri časť 5.1).

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

V laboratórnej štúdii bezpečnosti uskutočnenej na mladých zdravých samcoch psov plemena Bígľ sa po 15-minútovej intravenózne infúzii 0,05 mg tigilanol tiglátu/kg telesnej hmotnosti pozorovali prejavy predávkovania, ako je vracanie. Po 15-minútovej intravenózne infúzii v dávkach 0,10 – 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti sa vyskytovali ďalšie prejavy, ako je kolísavá chôdza, tachypnoe a poloha na boku. Tieto prejavy boli závažné, ale odzneli bez liečby. Po 15-minútovej intravenózne infúzii v dávke 0,225 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozorovala apatia, mydriáza, kŕče a napokon smrť.

Na predávkovanie liekom STELFONTA nie je známe žiadne antidotum. V prípade nežiaducich udalostí počas predávkovania alebo po predávkovaní je potrebné podať podpornú liečbu na základe rozhodnutia ošetrojúceho veterinára.

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

Netýka sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastický liek – aktivátor proteínkinázy C, tigilanol tiglát
ATCvet kód: QL01XX91

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakodynamické účinky tigilanol tiglátu sa skúmali v niekoľkých *in vitro* a *in vivo* štúdiách na myšom modeli; u psov ani na nádorových bunkách mastocytov sa neuskutočnili žiadne farmakodynamické štúdie. V týchto predklinických farmakologických štúdiách sa preukázalo, že tigilanol tiglát aktivuje signalizačnú kaskádu proteínkinázy C (PKC). Okrem toho je indukovaná nekróza v bunkách, ktoré sú v priamom kontakte s tigilanol tiglátom.

Preukázalo sa, že jedna intratumorálna injekcia tigilanol tiglátu vyvoláva rýchlu a lokalizovanú zápalovú odpoveď aktiváciou PKC, stratou integrity nádorovej vaskulatúry a indukciou smrti nádorových buniek. Tieto procesy vedú k hemoragickej nekróze a k deštrukcii nádoru.

U psov liečených tigilanol tiglátom liečba vedie k akútnej zápalovej odpovedi s opuchom a erytémom rozširujúcim sa k okrajom nádoru a do bezprostredného okolia. Táto akútna zápalová odpoveď zvyčajne odznie do 48 až 96 hodín. Nekrotická deštrukcia nádoru sa pozoruje do 4 až 7 dní liečby, ale niekedy trvá dlhšie. U psov je charakterizovaná sčernaním, scvrknutím a zmäknutím nádoru a vytekaním hustého výtoku zloženého zo zvyškov nádoru a vysušenej krvi. Nekrotická nádorová hmota začne vychádzať cez ischemický povrch, pričom sa vytvorí rana s vačkovitým alebo kráterovitým defektom. Zdravé granulačné tkanivo potom rýchlo vyplní novovytvorené lôžko rany a rana sa úplne uzavrie zvyčajne do 4 až 6 týždňov.

Účinnosť a bezpečnosť veterinárneho lieku sa hodnotila v multicentrickej klinickej štúdií zahŕňajúcej 123 psov, ktorých vlastnili klienti, s jedným nádorom mastocytov, ktorý v čase prvej liečby meral do 10 cm³.

Psy vo veku 1 rok alebo staršie boli do štúdie zahrnuté, ak mali diagnostikovaný kožný MCT nachádzajúci sa v lakti alebo kolene, alebo distálne k laktu alebo kolenu, alebo kožný MCT stupňa Ia alebo IIIa určeného Svetovou zdravotníckou organizáciou bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín, alebo s klinickými prejavmi systémového ochorenia. Psy zaradené do štúdie mali merateľný nádor menší ako 10 cm³, ktorý nebol poškodený ani zbrázdnený a ktorý sa nevytvoril znova po operácii, rádioterapii alebo systémovej liečbe.

Bola podaná nasledujúca súbežná liečba. Prednizón alebo prednizolón sa zaviedol 2 dni pred liečbou v rámci štúdie v dávke 0,5 mg/kg perorálne, dvakrát denne počas 7 dní (2 dni pred liečbou, v deň liečby a 4 dni po liečbe) a potom v dávke 0,5 mg/kg raz denne počas ďalších 3 dní. Famotidín (0,5 mg/kg perorálne, dvakrát denne) a difenhydramín (2 mg/kg perorálne, dvakrát denne) sa zaviedli v deň liečby v rámci štúdie a podávanie pokračovalo 7 dní. Liečba veterinárnym liekom bola podaná raz v deň liečby a znova o 4 týždne, ak sa zistil zvyšný nádor. Odpoveď nádoru sa merala na základe skóre RECIST: úplná odpoveď (CR), čiastočná odpoveď (PR), stabilné ochorenie (SD) alebo progresívne ochorenie (PD).

Štyri týždne po prvej liečbe dosiahlo úplnú odpoveď (CR) 60/80 psov (75 %) a o ďalšie štyri týždne sa CR pozorovala u 8/18 zvyšných psov (44,4 %), ktorí boli liečení dvakrát. Po jednej alebo dvoch dávkach veterinárneho lieku dosiahlo CR celkovo 68/78 psov (87,2 %). Z liečených psov s CR, ktorí boli k dispozícii na sledovanie 8 až 12 týždňov po poslednej injekcii, ochorenie na mieste liečeného nádoru nemalo 59/59 (100 %), respektíve 55/57 psov (96 %).

Účinnosť lieku pri nádoroch vysokého stupňa (na základe cytologického určenia stupňa) sa hodnotila len v obmedzenom počte prípadov. Po podaní lieku STELFONTA bolo v štúdií desať z trinástich nádorov kategorizovaných buď ako „vysoký stupeň“, alebo ako „podozrenie na vysoký stupeň“. Päť psov dosiahlo úplnú odpoveď po jednej alebo dvoch liečbach a štyri psy nemali nádor po 84 dňoch po poslednej liečbe. Z piatich prípadov s úplnou odpoveďou boli tri prípady potvrdené ako „vysoký stupeň“ a dva prípady boli potvrdené ako „podozrenie na vysoký stupeň“.

V tejto multicentrickej klinickej štúdií sa vytvorila rana na mieste liečeného nádoru (očakávaná reakcia na liečbu) u 98 % psov liečených veterinárnym liekom. 56,5 % týchto rán bolo úplne zahojených v 28. deň po liečbe. Do 42. dňa po liečbe sa úplne zahojilo 76,5 % rán. Do 84. dňa po liečbe sa úplne zahojilo 96,5 % rán.

5.2 Farmakokinetické údaje

Farmakokinetické parametre tigilanol tiglátu sa hodnotili v štúdií na monitorovanie systémových plazmatických hladín u 10 psov po intratumorálnej injekcii do 5 kožných a 5 podkožných MCT s odporúčanou liečebnou dávkou. Dávka 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) na objem nádoru sa použila u zvierat s objemom nádoru v rozsahu od 0,1 do 6,8 cm³, čo viedlo k dávkam v rozsahu od 0,002 do 0,145 mg/kg telesnej hmotnosti (priemer 0,071 mg/kg telesnej hmotnosti).

Vzhľadom na variabilné dávky a obmedzenia v časových bodoch odberu vzoriek sa nemohli spoľahlivo určiť hodnoty C_{max} a AUC, ale pri meraniach sa preukázala priemerná hodnota C_{max} 5,86 ng/ml (rozsah: 0,36 – 11,1 ng/ml) a priemerná hodnota AUC_{last} 14,59 h*ng/ml (rozsah: 1,62 – 28,92 h*ng/ml). Medzi jednotlivými psami sa pozorovala veľká variabilita pri určovaní polčasu po intratumorálnej injekcii v rozsahu 1,24 – 10,8 hodiny. Zdá sa, že tigilanol tiglát vykazuje obrátenú kinetiku (rýchlosť postupného uvoľňovania), keďže u 12 psov bol po intravenózne infúzii 0,075 mg/kg určený výrazne kratší polčas 0,54 hodiny.

Skríning metabolitov *in vitro* v mikrozónoch psoj pečene preukázal polčas tigilanol tiglátu v hepatocytoch 21,8 minúty a celkovo trinásť metabolitov. Metabolické produkty boli polárnejšie a oxidovanejšie ako pôvodná substancia. V štúdiách sa preukázali substitúcie niektorých funkčných skupín tejto povahy, čo viedlo k zníženej *in vitro* biologickej aktivite (> 60-násobné zníženie aktivity PKC v porovnaní s pôvodnou substanciou).

Cesta exkrécie tigilanol tiglátu alebo jeho metabolitov sa neurčila. Analýza vzoriek moču, stolice a slín psov liečených veterinárnym liekom preukázala objavenie sa tigilanol tiglátu v izolovaných vzorkách bez trendu alebo konzistencie na úrovni 11 – 44 ng/g (ml).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol,
trihydrát octanu sodného,
ľadová kyselina octová,
voda na injekcie

6.2 Závažné inkompatibility

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility sa tento veterinárny liek nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 48 mesiacov.
Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: použite ihneď.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale, aby bola chránená pred svetlom.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Bezfarebná sklenená injekčná liekovka s obalenou chlórbutylovou gumenou zátkou, hliníkovým tesnením a odklápacím polypropylénovým vrchným uzáverom obsahujúca 2 ml.

Veľkosť balenia:

1 injekčná liekovka v papierovej škatuľke.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/2/19/248/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. január 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{DD mesiac RRRR}>

Podrobné informácie o tomto veterinárnom lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Netýka sa.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. STANOVENIE MAXIMÁLNEHO LIMITU REZÍDUÍ (MRL)**
- D. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

C. STANOVENIE MAXIMÁLNEHO LIMITU REZÍDUÍ (MRL)

Netýka sa.

D. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

· **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Na použitie len veterinárnym lekárom.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Papierová škatuľka

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

STELFONTA 1 mg/ml injekčný roztok pre psy
tigilanol tiglate

2. ÚČINNÉ LÁTKY

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

4. VEĽKOSŤ BALENIA

2 ml

5. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy

6. INDIKÁCIA (-IE)

7. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intratumorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Náhodná aplikácia je nebezpečná.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}
Po otvorení ihneď spotrebovať.

11. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale, aby bola chránená pred svetlom.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, AK SA UPLATŇUJÚ

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/2/19/248/001

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka 2 ml

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

STELFONTA 1 mg/ml injekčný roztok pre psy
tigilanol tiglate



2. MNOŽSTVO ÚČINNEJ LÁTKY(-OK)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH JEDNOTKÁCH ALEBO POČET DÁVOK

2 ml

4. SPÔSOB(-Y) PODANIA

Intratumorálne použitie.

5. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

6. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}
Po otvorení ihneď spotrebovať.

8. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
STELFONTA 1 mg/ml injekčný roztok pre psy

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

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

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

STELFONTA 1 mg/ml injekčný roztok pre psy
Tigilanol tiglát (tigilanol tiglát)

3. OBSAH ÚČINNEJ LÁTKY (-OK) A INEJ LÁTKY (-OK)

Jeden ml obsahuje:

Účinná látka:

Tigilanol tiglát (tigilanol tiglát) 1 mg

4. INDIKÁCIA (-IE)

Na liečbu neresekovateľných, nemetastatických (určenie stupňa Svetovou zdravotníckou organizáciou) nádorov mastocytov týchto typov u psov:

- kožných nádorov mastocytov (nachádzajúcich sa na ktoromkoľvek mieste u psov), a
- podkožných nádorov mastocytov nachádzajúcich sa pri lakti alebo kolene, alebo distálne od lakt'a alebo kolena.

Nádory musia byť menšie, alebo rovné objemu 8 cm³ a musia byť dosiahnuteľné intratumorálnou injekciou.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Liek nepoužívajte v prípade nádorov mastocytov s narušeným povrchom, aby sa minimalizovalo vytekanie lieku z povrchu nádoru po podaní injekcie.

Nepodávať liek priamo do okrajových častí po chirurgickom odstránení nádoru.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Manipulácia s nádormi mastocytov môže spôsobiť degranuláciu nádorových buniek. Degranulácia môže viesť k opuchu a začervenaniu na mieste nádoru a v jeho okolí, ako aj k systémovým klinickým prejavom vrátane žalúdočných vredov a krvácania, a k potenciálnym život ohrozujúcim komplikáciám vrátane hypovolemického šoku a/alebo systémovej zápalovej odpovede. Na zníženie výskytu lokálnych a systémových nežiaducich udalostí súvisiacich s degranuláciou mastocytov a uvoľnením histamínu sa musia všetkým liečeným psom poskytnúť súbežné podporné terapie pozostávajúce z kortikosteroidov a blokátorov H1 a H2 receptorov.

Tvorba rán je očakávanou reakciou na liečbu po použití tohto veterinárneho lieku vo všetkých prípadoch. V hlavnej terénnej štúdii sa u väčšiny psov maximálna plocha povrchu rany pozorovala na 7. deň po liečbe, hoci v malom počte prípadov sa veľkosť rany zväčšila do 14 dní po liečbe. Väčšina rán sa úplne opätovne reepitelizovala od 28 až 42 dní liečby (individuálne prípady sa zahojili do 84. dňa). Vo väčšine prípadov sa veľkosť rany zväčší s rastúcou veľkosťou nádoru. Nie je to však spoľahlivý ukazovateľ veľkosti alebo závažnosti rany a trvania hojenia. Tieto rany sa stratia do druhého plánovaného liečenia s minimálnou intervenciou. Možno budú potrebné opatrenia manažmentu rán, ak to bude zodpovedný veterinár považovať za potrebné. Rýchlosť hojenia súvisí s veľkosťou rany.

Často hlásené lokálne nežiaduce udalosti, ako je bolesť, modrina/erytém/edém v mieste vpichu injekcie, krívanie na liečenú končatinu a tvorba rany, sú spojené s lokalizovanou patológiou. Rany sa môžu zväčšiť natoľko, že pokryjú oveľa väčšie oblasti, ako bola pôvodná veľkosť nádoru.

Veľmi časté

Mierne až stredne závažné:

Bolesť po podaní injekcie.

Vytvorenie rany na mieste vpichu injekcie spojené s bolesťou a krívaním.

Vracanie a tachykardia.

Časté

Závažné:

Krívanie, bolesť, vytvorenie rany na mieste vpichu injekcie a kontrakcia jazvy.

Letargia.

Mierne až stredne závažné:

Zväčšenie drenážnej lymfatickej uzliny, infekcia, modrina, erytém a edém rany.

Hnačka, anorexia, úbytok hmotnosti, tachypnoe, letargia, pyrexia, cystitída, znížená chuť do jedla, nový neoplastický útvar, zmeny osobnosti/správania, pruritus, tremor a kožná ulcerácia.

Anémia, neutrofília, zvýšená hladina neutrofilov, hypoalbuminémia, leukocytóza, monocytóza a zvýšená hladina kreatínkinázy.

Menej časté

Závažné:

Infekcia/celulitída, chrasta na rane.

Anorexia, znížená chuť do jedla, somnolencia, tachykardia, neuropatia a pruritus.

Leukocytóza, zvýšená hladina neutrofilov, trombocytopenia a zvýšená hladina ALT.

Krče, nedostatočná cirkulácia a strata dôležitých tkanív.

Mierne až stredne závažné:

Vytvorenie prechodnej uzliny v okolí rany.

Dehydratácia, hemorágia, cholestáza, polydipsia, polyúria, regurgitácia, meléna, flatulencia, urinárna inkontinencia, neprimeraná defekácia, makulopapulárna vyrážka, abrázia, dermatitída, olizovanie, nepokoj.

Proteinúria, trombocytóza, zvýšená hladina ALT a ALP, zvýšená hladina bilirubínu, zvýšená hladina BUN, zvýšená hladina GGT, zvýšená hladina triglyceridov a hyperkaliémia.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat),

- časté (u viac ako 1, ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat),
- menej časté (u viac ako 1, ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat),
- zriedkavé (u viac ako 1, ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat),
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat vrátane ojedinelých hlásení).

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy



8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Liek STELFONTA sa dodáva v injekčnej liekovke na jedno použitie na intratumorálnu (IT) injekciu.

Povrch nádoru mastocytov (MCT), ktorý má byť liečený, musí byť intaktný, pričom sa očakáva minimálne vytekanie lieku z povrchu nádoru po IT podaní injekcie.

Pred podaním tohto veterinárneho lieku je dôležité zaviesť súbežné terapie (kortikosteroidy, blokátory H1 a H2 receptorov) na vyriešenie rizika degranulácie mastocytov. Pozri ďalej uvedenú časť Súbežná liečba.

Podávajte veterinárny liek ako jednu dávku 0,5 ml na cm³ objemu nádoru určenú v deň podania (po zavedení súbežných terapií) podľa ďalej uvedených rovníc:

Vypočítajte veľkosť nádoru:

objem nádoru (cm³) = ½ (dĺžka (cm) x šírka (cm) x výška (cm))

Vypočítajte dávku:

objem dávky lieku STELFONTA (ml) na injikovanie = objem nádoru (cm³) x 0,5

Maximálna dávka veterinárneho lieku je 0,15 ml/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 0,15 mg tigilanol tiglátu/kg telesnej hmotnosti), pričom sa psovi podávajú maximálne 4 ml bez ohľadu na počet liečených nádorov, objem nádoru alebo telesnú hmotnosť psa.

Minimálna dávka veterinárneho lieku je 0,1 ml bez ohľadu na objem nádoru alebo telesnú hmotnosť psa.

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Pred liečbou je potrebné vykonať príslušné hygienické opatrenia (napríklad vystrihať liečenú oblasť).

Po určení správnej dávky veterinárneho lieku natiahnite požadovaný objem do sterilnej injekčnej striekačky so systémom Luer lock s ihlou veľkosti 23 – 27.

Je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo manipulácii s nádorom a minimalizovalo riziko degranulácie. Zaveďte ihlu do nádoru cez jedno miesto vpichu injekcie. Aplikujte rovnomerný tlak na piest injekčnej striekačky a pohybujte ihlou dozadu a dopredu vlnivým spôsobom, aby veterinárny liek prenikol na rôzne miesta v nádore. Je potrebná opatrnosť, aby sa injekcie podávali len do nádoru (a nie do okrajov alebo mimo periférie nádoru).

Keď bola podaná celková dávka veterinárneho lieku, pred vytiahnutím ihly z nádoru počkajte 5 sekúnd, aby sa liek rozptýlil v tkanive.

Prvý deň po liečbe je potrebné miesto aplikácie zakryť, aby sa zabránilo priamemu kontaktu so zvyšným alebo vytekajúcim liekom alebo jeho lízaniu. Pri manipulácii so zakrytím použite rukavice, aby sa predišlo kontaktu s liekom. V prípade závažného vytekania zvyškov rany, ktoré sa môže vyskytnúť v prvých týždňoch po podaní lieku, má byť rana zakrytá.

Ak nádorové tkanivo ostane 4 týždne po prvej liečbe a povrch zvyšku nádoru je intaktný, môže sa podať druhá dávka. Pred podaním druhej dávky je potrebné zmerať veľkosť zvyšku nádoru a vypočítať novú dávku.

Súbežná liečba

Na vyriešenie potenciálnej degranulácie mastocytov sa musia pri každej liečbe liekom STELFONTA podať súbežne tieto lieky:

Kortikosteroidy (perorálny prednizón alebo prednizolón): začať liečbu 2 dni pred liečbou liekom STELFONTA v celkovej dávke 1 mg/kg podanej v dávkach 0,5 mg/kg perorálne, dvakrát denne (PO BID) a pokračovať každý deň až do 4. dňa po liečbe (t. j. celkovo počas 7 dní). Potom znížiť dávku kortikosteroidu na jednu dávku 0,5 mg/kg perorálne, raz denne (PO OID) počas ďalších 3 dní.

Blokátory H1 a H2 receptorov: začať liečbu v deň podania lieku STELFONTA a pokračovať počas 8 dní.

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Netýka sa.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale, aby bola chránená pred svetlom.

Po otvorení ihneď spotrebovať.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na etikete alebo škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh:

Účinok lieku STELFONTA na nádory mastocytov je obmedzený na miesto vpichu injekcie, pretože liek nepôsobí systémovo. Liek STELFONTA sa preto nemá používať v prípade metastatického ochorenia. Liečba nebráni vzniku nádorov mastocytov *de novo*. Liečba spôsobuje zmenu štruktúry tkaniva. Preto je nepravdepodobné, aby po liečbe bolo možné zistiť presný histologický stupeň nádoru.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Liek sa musí podávať striktne intratumorálne, pretože iné cesty podania injekcií sú spojené s nežiaducimi reakciami. Vždy je potrebné vyhnúť sa neúmyselnému intravenóznemu (IV) podaniu, pretože to môže spôsobiť závažné systémové účinky.

Po podaní injekcie tigilanol tiglatu do podkožných tkanív, dokonca aj v nízkych koncentráciách/dávkach, sa u liečených psov vyskytoval nepokoj a vokalizácia, ako aj závažné lokálne reakcie na miestach vpichu injekcie. Podanie injekcie do neneoplastických tkanív môže spôsobiť prechodnú lokálnu reakciu vedúcu k lokalizovanému zápalu, edému, začerveneniu a bolesti. Po podaní podkožnej injekcie tigilanol tiglatu boli pozorované prípady tvorby rany.

Liečba vyvoláva výraznú lokálnu zápalovú reakciu, ktorá zvyčajne trvá približne do 7 dní. V prípade potreby treba zvážiť podanie ďalšej analgézie na základe klinického posúdenia veterinárnym lekárom. Akékoľvek krytie rany musí byť dostatočne voľné, aby sa ponechal dostatok priestoru pre predpokladaný lokálny edém.

Liečba nádorov na mukokutánných miestach (očných viečkach, vulve, prepuciálnom otvore, anuse, ústach) a výbežkoch (napr. labkách, chvoste) by mohla ovplyvniť funkčnosť, pričom na výbežkoch môže spôsobiť lokalizované zhoršenie cirkulácie, v dôsledku lokálnej zápalovej reakcie v mieste ošetrovania, vedúcej k strate tkaniva a prípadnej nevyhnutnosti amputácie.

Liek je dráždivý, a preto sa treba vyhnúť použitiu lieku v blízkosti citlivých tkanív, najmä oka.

Na zníženie výskytu lokálnych a systémových nežiaducich udalostí súvisiacich s degranuláciou mastocytov a uvoľnením histamínu sa musia všetkým liečeným psom pred liečbou aj po liečbe poskytnúť súbežné podporné terapie pozostávajúce z kortikosteroidov a blokátorov H1 a H2 receptorov.

Majiteľov treba upozorniť, aby sledovali prejavy potenciálnych reakcií degranulácie mastocytov. Patrí k nim vracanie, anorexia, závažná bolesť, letargia, nechutenstvo alebo rozsiahly opuch. V prípade prejavov degranulácie je potrebné ihneď kontaktovať ošetrojúceho veterinárneho lekára, aby sa mohla okamžite začať príslušná liečba.

Po liečbe má byť vždy k dispozícii pitná voda.

Malo by sa zamedziť požitiu zvyškov tumoru.

Bezpečnosť lieku nebola stanovená u psov mladších ako 12 mesiacov.

V prípade nádorov nachádzajúcich sa úplne v podkožnom tkanive, ale nie v derme, môže byť ťažké vytvoriť miesto úniku na odstránenie nekrotického tkaniva. Na drenáž nekrotického tkaniva bude možno potrebná incízia.

Liek smie podávať len veterinárny lekár.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť profesionálny používateľ (veterinárny lekár)

Je potrebné, aby veterinárny lekár informoval majiteľa psa o osobitných bezpečnostných opatreniach, ktoré treba zaviesť v domácnosti.

Osoby so známou precitlivosťou na tigilanol tiglát alebo na propylénglykol sa majú vyhýbať kontaktu s liekom. Liek je dráždivý a potenciálne môže senzibilizovať kožu.

Náhodné samoinjekcovanie môže viesť k závažným lokálnym zápalovým reakciám vrátane bolesti, opuchu, začervenania a potenciálneho vytvorenia rany/nekrózy, ktoré môžu odznievať niekoľko mesiacov. Počas liečby je potrebná opatrnosť, aby nedošlo k samoinjekcovaniu. Psy podstupujúce liečbu týmto liekom je potrebné náležite upokojiť, v prípade potreby aj sedáciou. Na podanie lieku použite injekčnú striekačku so systémom Luer lock. V prípade náhodného samoinjekcovania ihneď vyhľadať lekársku pomoc a lekárovi ukázať písomnú informáciu pre používateľov.

Je potrebné vyhnúť sa náhodnému vystaveniu kože a očí lieku, ako aj požitiu lieku. Bezprostredne po podaní môže dôjsť k vytekaniu lieku z miesta vpichu injekcie. Pri manipulácii s liekom a/alebo pri kontakte s miestom vpichu injekcie je potrebné použiť osobné ochranné pomôcky pozostávajúce z jednorazových nepriepustných rukavíc a ochranných okuliarov. V prípade vystavenia kože alebo očí opakovane umývať zasiahnutú kožu alebo oči vodou. Ak sa vyskytnú lokálne prejavy začervenania a opuch alebo ak došlo k požitiu, vyhľadať lekára a ukázať mu písomnú informáciu pre používateľov.

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity alebo laktácie. Gravidné a dojčiacie ženy musia byť opatrné, aby sa vyhli náhodnému samoinjekcovaniu, kontaktu s miestom vpichu injekcie, vytekajúcim liekom a zvyškami nádoru.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť majiteľ zvierat'a

Vo zvyškoch rany môžu byť prítomné nízke hladiny tigilanol tiglátu. V prípade závažného vytekania zvyškov rany, ktoré sa môže vyskytnúť v prvých týždňoch po podaní lieku, má byť rana zakrytá. Ak je však prikrytie rany kontraindikované z dôvodu hojenia rany, pes sa musí držať mimo detí. So zvyškami rany je potrebné manipulovať len s ochrannými pomôckami (jednorazovými rukavicami).

V prípade akéhokoľvek kontaktu so zvyškami rany je potrebné postihnúť oblasť (oblasti) na osobe dôkladne umyť. Kontaminované oblasti alebo lôžko je potrebné dôkladne očistiť/umyť.

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity alebo laktácie. Gravidné a dojčiacie ženy musia byť opatrné, aby sa vyhli kontaktu s miestom vpichu injekcie, vytekajúcim liekom a zvyškami nádoru.

Gravidita, laktácia a plodnosť:

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená počas gravidity alebo laktácie, ani u psov určených na chov. Preto sa neodporúča používať veterinárny liek u týchto zvierat.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Nie sú známe.

S veterinárnym liekom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie, v terénnych skúšaní sa však nepozorovali žiadne interakcie, keď sa liek podával súbežne s kortikosteroidmi (prednizónom/prednizolónom) a s blokátormi H1 a H2 receptorov (ako je napr. difenhydramín/chlórpheniramin a famotidín) alebo s opioidnými analgetikami (ako je napr. tramadol hydrochlorid).

V hlavnom klinickom skúšaní sa neskúmalo súbežné používanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), a preto sa neodporúčajú používať súbežne s kortikosteroidmi.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

V laboratórnej štúdií bezpečnosti uskutočnenej na mladých zdravých samcoch psov plemena bígľ sa po 15-minútovej intravenózne infúzii 0,05 mg tigilanol tiglátu/kg telesnej hmotnosti pozorovali prejavy predávkovania, ako je vracanie. Po 15-minútovej intravenózne infúzii v dávkach 0,10 – 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti sa vyskytovali ďalšie prejavy, ako je kolísavá chôdza, tachypnoe a poloha na boku. Tieto prejavy boli závažné, ale odznali bez liečby. Po 15-minútovej intravenózne infúzii v dávke 0,225 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozorovala apatia, mydriáza, kŕče a napokon smrť.

Na predávkovanie liekom STELFONTA nie je známe žiadne antidotum. V prípade nežiaducich udalostí počas predávkovania alebo po predávkovaní je potrebné podať podpornú liečbu na základe rozhodnutia ošetrojúceho veterinára.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍDOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Podrobné informácie o tomto veterinárnom lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Veľkosť balenia: 2 ml injekčná liekovka

Mechanizmus účinku

Farmakodynamické účinky tigilanol tiglátu sa skúmali v niekoľkých *in vitro* a *in vivo* štúdiách na myšom modeli; u psov ani na nádorových bunkách mastocytov sa neuskutočnili žiadne farmakodynamické štúdie. V týchto predklinických farmakologických štúdiách sa preukázalo, že tigilanol tiglát aktivuje signalizačnú kaskádu proteínkinázy C (PKC). Okrem toho je indukovaná nekróza v bunkách, ktoré sú v priamom kontakte s tigilanol tiglátom.

Preukázalo sa, že jedna intratumorálna injekcia tigilanol tiglátu vyvoláva rýchlu a lokalizovanú zápalovú odpoveď aktiváciou PKC, stratou integrity nádorovej vaskulatury a indukciou smrti nádorových buniek. Tieto procesy vedú k hemoragickej nekróze a k deštrukcii nádoru.

U psov liečených tigilanol tiglátom liečba vedie k akútnej zápalovej odpovedi s opuchom a erytémom rozširujúcim sa k okrajom nádoru a do bezprostredného okolia. Táto akútna zápalová odpoveď zvyčajne odznie do 48 až 96 hodín. Nekrotická deštrukcia nádoru sa pozoruje do 4 až 7 dní liečby, ale niekedy trvá dlhšie. U psov je charakterizovaná sčernaním, scvrknutím a zmäknutím nádoru a vytekaním hustého výtoku zloženého zo zvyškov nádoru a vysušenej krvi. Nekrotická nádorová hmota začne vychádzať cez ischemický povrch, pričom sa vytvorí rana s vačkovitým alebo kráterovitým defektom. Zdravé granulačné tkanivo potom rýchlo vyplní novovytvorené lôžko rany a rana sa úplne uzavrie zvyčajne do 4 až 6 týždňov.

Účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť veterinárneho lieku sa hodnotila v multicentrickej klinickej štúdií zahŕňajúcej 123 psov, ktorých vlastnili klienti, s jedným nádorom mastocytov, ktorý v čase prvej liečby meral do 10 cm³.

Psy vo veku 1 rok alebo staršie boli do štúdie zahrnuté, ak mali diagnostikovaný kožný MCT nachádzajúci sa v lakti alebo kolene, alebo distálne k lakti alebo kolenu, alebo kožný MCT stupňa Ia

alebo IIIa určeného Svetovou zdravotníckou organizáciou bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín, alebo s klinickými prejavmi systémového ochorenia. Psy zaradené do štúdie mali merateľný nádor menší ako 10 cm³, ktorý nebol poškodený ani zbrázdnený a ktorý sa nevytvoril znova po operácii, rádioterapii alebo systémovej liečbe.

Bola podaná nasledujúca súbežná liečba. Prednizón alebo prednizolón sa zaviedol 2 dni pred liečbou v rámci štúdie v dávke 0,5 mg/kg perorálne, dvakrát denne počas 7 dní (2 dni pred liečbou, v deň liečby a 4 dni po liečbe) a potom v dávke 0,5 mg/kg raz denne počas ďalších 3 dní. Famotidín (0,5 mg/kg perorálne, dvakrát denne) a difenhydramín (2 mg/kg perorálne, dvakrát denne) sa zaviedli v deň liečby v rámci štúdie a podávanie pokračovalo 7 dní. Liečba veterinárnym liekom bola podaná raz v deň liečby a znova o 4 týždne, ak sa zistil zvyšný nádor. Odpoveď nádoru sa merala na základe skóre RECIST: úplná odpoveď (CR), čiastočná odpoveď (PR), stabilné ochorenie (SD) alebo progresívne ochorenie (PD).

Štyri týždne po prvej liečbe dosiahlo úplnú odpoveď (CR) 60/80 psov (75 %) a o ďalšie štyri týždne sa CR pozorovala u 8/18 zvyšných psov (44,4 %), ktorí boli liečení dvakrát. Po jednej alebo dvoch dávkach veterinárneho lieku dosiahlo CR celkovo 68/78 psov (87,2 %). Z liečených psov s CR, ktorí boli k dispozícii na sledovanie 8 až 12 týždňov po poslednej injekcii, ochorenie na mieste liečeného nádoru nemalo 59/59 (100 %), respektíve 55/57 psov (96 %).

Účinnosť lieku pri nádoroch vysokého stupňa (na základe cytologického určenia stupňa) sa hodnotila len v obmedzenom počte prípadov. Po podaní lieku STELFONTA bolo v štúdií desať z trinástich nádorov kategorizovaných buď ako „vysoký stupeň“, alebo ako „podozrenie na vysoký stupeň“. Päť psov dosiahlo úplnú odpoveď po jednej alebo dvoch liečbach a štyri psy nemali nádor po 84 dňoch po poslednej liečbe. Z piatich prípadov s úplnou odpoveďou boli tri prípady potvrdené ako „vysoký stupeň“ a dva prípady boli potvrdené ako „podozrenie na vysoký stupeň“.

V tejto multicentrickej klinickej štúdií sa vytvorila rana na mieste liečeného nádoru (očakávaná reakcia na liečbu) u 98 % psov liečených veterinárnym liekom. 56,5 % týchto rán bolo úplne zahojených v 28. deň po liečbe. Do 42. dňa po liečbe sa úplne zahojilo 76,5 % rán. Do 84. dňa po liečbe sa úplne zahojilo 96,5 % rán.

Farmakokinetika

Farmakokinetické parametre tigilanol tiglátu sa hodnotili v štúdií na monitorovanie systémových plazmatických hladín u 10 psov po intratumorálnej injekcii do 5 kožných a 5 podkožných MCT s odporúčanou liečebnou dávkou. Dávka 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) na objem nádoru sa použila u zvierat s objemom nádoru v rozsahu od 0,1 do 6,8 cm³, čo viedlo k dávkam v rozsahu od 0,002 do 0,145 mg/kg telesnej hmotnosti (priemer 0,071 mg/kg telesnej hmotnosti).

Vzhľadom na variabilné dávky a obmedzenia v časových bodoch odberu vzoriek sa nemohli spoľahlivo určiť hodnoty C_{max} a AUC, ale pri meraniach sa preukázala priemerná hodnota C_{max} 5,86 ng/ml (rozsah: 0,36 – 11,1 ng/ml) a priemerná hodnota AUC_{last} 14,59 h*ng/ml (rozsah: 1,62 – 28,92 h*ng/ml). Medzi jednotlivými psami sa pozorovala veľká variabilita pri určovaní polčasu po intratumorálnej injekcii v rozsahu 1,24 – 10,8 hodiny. Zdá sa, že tigilanol tiglát vykazuje obrátenú kinetiku (rýchlosť postupného uvoľňovania), keďže u 12 psov bol po intravenóznej infúzii 0,075 mg/kg určený výrazne kratší polčas 0,54 hodiny.

Skríning metabolitov *in vitro* v mikrozómoch psey pečene preukázal polčas tigilanol tiglátu v hepatocytoch 21,8 minúty a celkovo trinásť metabolitov. Metabolické produkty boli polarnejšie a oxidovanejšie ako pôvodná substancia. V štúdiách sa preukázali substitúcie niektorých funkčných skupín tejto povahy, čo viedlo k zníženej *in vitro* biologickej aktivite (> 60-násobné zníženie aktivity PKC v porovnaní s pôvodnou substanciou).

Cesta exkrécie tigilanol tiglátu alebo jeho metabolitov sa neurčila. Analýza vzoriek moču, stolice a slín od psov liečených veterinárnym liekom preukázala objavenie sa tigilanol tiglátu v izolovaných vzorkách bez trendu alebo konzistencie na úrovni 11 – 44 ng/g (ml).

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Polska

VIRBAC Sp. z o.o.
ul. Puławska 314

ES-08950 Esplugues de Llobregat
(Barcelona)
Tel. : + 34-(0)93 470 79 40

PL 02-819 Warszawa
Tel.: + 48 22 855 40 46

Francúzsko

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

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