

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STELFONTA 1 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για σκύλους

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει:

Δραστική ουσία:

Tigilanol tiglate 1 mg

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Σκύλοι.

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Για τη θεραπεία μη εξαιρέσιμων, μη μεταστατικών (σταδιοποίηση κατά ΠΟΥ) μαστοκυτταρικών όγκων των ακόλουθων τύπων σε σκύλους:

- δερματικοί μαστοκυτταρικοί όγκοι (εντοπιζόμενοι σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος του σκύλου) και
- υποδόριοι μαστοκυτταρικοί όγκοι εντοπιζόμενοι επί ή περιφερειακά του αγκώνα ή του ταρσού σε σκύλους.

Οι νεοπλασίες πρέπει να έχουν όγκο μικρότερο ή ίσο με 8 cm³ και να είναι προσβάσιμες για ενδοογκική έγχυση του διαλύματος.

4.3 Αντενδείξεις

Πρέπει να χρησιμοποιείται σε μαστοκυτταρικό όγκο με ανέπαφη επιφάνεια, ώστε να ελαχιστοποιείται η διαρροή προϊόντος από την επιφάνεια του όγκου μετά από την έγχυση.

Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται απευθείας στα χειρουργικά όρια μετά από χειρουργική αφαίρεση όγκου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Η επίδραση του STELFONTA στους μαστοκυτταρικούς όγκους περιορίζεται στο σημείο της ένεσης, διότι το φάρμακο δεν έχει συστηματική δράση. Κατά συνέπεια, το STELFONTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση μεταστατικής νόσου. Η θεραπεία δεν προλαμβάνει την ανάπτυξη *de novo* μαστοκυτταρικών όγκων.

Η θεραπεία επιφέρει αλλαγές στην αρχιτεκτονική του ιστού. Ως εκ τούτου, δεν είναι εύκολο να γίνει ακριβής ιστολογική ταξινόμηση του όγκου μετά τη θεραπεία.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα:

Το προϊόν χορηγείται αυστηρά ενδοογκικά, καθώς η έγχυση μέσω άλλων οδών έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Αποφύγετε σε κάθε περίπτωση τυχόν ακούσια ενδοφλέβια χορήγηση, διότι συνδέεται με σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις. Οι σκύλοι που έλαβαν θεραπεία με tigilanol tiglate στους υποδόριους ιστούς, ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις/δόσεις, εκδήλωσαν μετά την έγχυση του φαρμάκου ανησυχία, παραγωγή ήχων και σοβαρές τοπικές αντιδράσεις στα σημεία της έγχυσης. Η έγχυση σε μη νεοπλασιαστικούς ιστούς ενδέχεται να επιφέρει παροδική τοπική αντίδραση και να προκαλέσει τοπική φλεγμονή, οίδημα, ερυθρότητα και πόνο. Μετά από υποδόρια έγχυση tigilanol tiglate παρατηρήθηκαν περιστατικά σχηματισμού τραυμάτων.

Η θεραπεία προκαλεί σημαντική τοπική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία σε γενικές γραμμές διαρκεί έως 7 ημέρες. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα τραύματα συμβουλευθείτε τις παραγράφους 4.6 και 5.1. Εφόσον είναι απαραίτητο, ο κτηνίατρος μπορεί να χορηγήσει συμπληρωματική αναλγησία μετά από κλινική αξιολόγηση. Η όποια χρησιμοποιούμενη επίδεση πρέπει να είναι χαλαρή, ώστε να υπάρχει ελεύθερος χώρος για το τοπικό οίδημα που αναμένεται να εμφανιστεί.

Η θεραπεία όγκων σε βλεννογονοδερματικές περιοχές (βλέφαρα, αιδόιο, στόμιο της ακροποσθίας, πρωκτός, στόμα) και στα άκρα (π.χ. πόδια, ουρά) θα μπορούσε να επηρεάσει τη λειτουργικότητα, -και σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε τοπική δυσλειτουργία της κυκλοφορίας λόγω τοπικής φλεγμονώδους απόκρισης στο σημείο της θεραπείας που οδηγεί σε απώλεια ιστού και πιθανή απαίτηση για ακρωτηριασμό.

Το προϊόν είναι ερεθιστικό και συνεπώς, η χρήση του κοντά σε ευαίσθητους ιστούς, ιδίως στα μάτια, πρέπει να αποφεύγεται.

Για να περιοριστεί η εμφάνιση τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση ισταμίνης, όλοι οι υπό θεραπεία σκύλοι πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονες υποστηρικτικές θεραπείες με κορτικοστεροειδή και αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2, τόσο πριν όσο και μετά από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.9).

Οι ιδιοκτήτες πρέπει να ενημερώνονται ότι οφείλουν να ελέγχουν τους σκύλους τους για συμπτώματα πιθανών αντιδράσεων οφειλόμενων στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, οι οποίες περιλαμβάνουν έμετο, ανορεξία, έντονο πόνο, λήθαργο, απώλεια όρεξης ή εκτεταμένο οίδημα. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν συμπτώματα αποκοκκίωσης θα πρέπει να ενημερωθεί άμεσα ο κτηνίατρος, ώστε να χορηγήσει αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

Μετά τη θεραπεία πρέπει να υπάρχει πάντα διαθέσιμο πόσιμο νερό.

Η ασφάλεια του προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε σκύλους ηλικίας κάτω των 12 μηνών.

Στην περίπτωση όγκων που βρίσκονται εξ ολοκλήρου στον υποδόριο ιστό και δεν έχουν επαφή με το δέρμα ενδέχεται να υπάρξει δυσκολία στη δημιουργία σημείου εξόδου για την απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού. Στην περίπτωση αυτή ενδέχεται να χρειαστεί η δημιουργία τομής που θα επιτρέψει την παροχέτευση του νεκρωτικού ιστού.

Η κατάποση υπολειμμάτων του όγκου θα πρεει να αποφεύγεται.

Το προϊόν χορηγείται μόνο από κτηνίατρο.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τον επαγγελματία χρήστη (κτηνίατρο):

Ο κτηνίατρος πρέπει να ενημερώνει τους ιδιοκτήτες για τις ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται στο σπίτι.

Τα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στο tigilanol tiglate ή στην προπυλενογλυκόλη πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το προϊόν. Το προϊόν είναι ερεθιστικό και δυνητικά ευαισθητοποιητικό του δέρματος.

Σε περίπτωση τυχαίας αυτοένεσης ενδέχεται να προκληθούν σοβαρές τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, μεταξύ άλλων πόνος, οίδημα, ερυθρότητα και πιθανός τραυματισμός/νέκρωση, οι οποίες ενδέχεται να χρειαστούν αρκετούς μήνες για την αποκατάστασή τους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται προσοχή, ώστε να αποφεύγεται η πιθανότητα αυτοένεσης. Οι σκύλοι που υποβάλλονται σε θεραπεία με το προϊόν πρέπει να είναι ακινητοποιημένοι, ακόμη και με καταστολή, εφόσον κριθεί απαραίτητο. Χορηγήσετε το προϊόν χρησιμοποιώντας σύριγγα τύπου Luer lock. Σε περίπτωση τυχαίας αυτοένεσης, αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια και επιδείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών της συσκευασίας.

Αποφύγετε την τυχαία έκθεση με το δέρμα, τα μάτια ή τη γαστρεντερική οδό. Αμέσως μετά τη χορήγηση του προϊόντος ενδέχεται να υπάρξει διαρροή από το σημείο της έγχυσης. Κατά τον χειρισμό του προϊόντος και/ή κατά την επαφή με το σημείο της έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται εξοπλισμός ατομικής προστασίας αποτελούμενος από αδιάβροχα γάντια μίας χρήσης και προστατευτικά γυαλιά. Σε περίπτωση έκθεσης με το δέρμα ή με τα μάτια, ξεπλύνετε πολλές φορές την εκτεθειμένη περιοχή με νερό. Αν εμφανίσετε τοπικά συμπτώματα ερυθρότητας και οιδήματος ή αν καταπιείτε το προϊόν, αναζητήστε ιατρική συμβουλή και δείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας. Οι έγκυες γυναίκες και οι γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να προσέχουν ώστε να αποφύγουν την τυχαία αυτοένεση, την επαφή με το σημείο της έγχυσης, με προϊόν που έχει διαρρεύσει και με υπολείμματα όγκου.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τον ιδιοκτήτη του ζώου:

Στα υπολείμματα του τραύματος ενδέχεται να υπάρχουν χαμηλά επίπεδα καταλοίπων tigilanol tiglate. Σε περίπτωση σοβαρής διαρροής υπολειμμάτων από το τραύμα κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά από τη χορήγηση του προϊόντος, το τραύμα πρέπει να παραμένει καλυμμένο. Αν ωστόσο η κάλυψη του τραύματος αντενδείκνυται για λόγους επώλωσης, ο σκύλος πρέπει να παραμένει μακριά από παιδιά. Ο χειρισμός των υπολειμμάτων του τραύματος πρέπει να γίνεται μόνο με τη βοήθεια προστατευτικού εξοπλισμού (γαντιών μίας χρήσης).

Σε περίπτωση επαφής με υπολείμματα του τραύματος, ξεπλύνετε καλά την εκτεθειμένη περιοχή / τις εκτεθειμένες περιοχές. Καθαρίστε /πλύνετε σχολαστικά τα σημεία ή τις στρωμένες που έχουν μολυνθεί.

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας. Οι έγκυες γυναίκες και οι γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να προσέχουν ώστε να αποφύγουν την επαφή με το σημείο της έγχυσης, με προϊόν που έχει διαρρεύσει και με υπολείμματα όγκου.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Η επέμβαση σε μαστοκυτταρικούς όγκους ενδέχεται να επιφέρει αποκοκκίωση των κυττάρων του όγκου. Η αποκοκκίωση ενδέχεται να προκαλέσει οίδημα και ερυθρότητα στο σημείο του όγκου και γύρω από αυτόν, καθώς και συστηματικά κλινικά συμπτώματα, όπως στομαχικές εξελκώσεις και αιμορραγία, καθώς και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, όπως υποογκαιμική καταπληξία και/ή συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Για να περιοριστεί η εμφάνιση τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση ισταμίνης, όλοι οι υπό θεραπεία σκύλοι πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονες

υποστηρικτικές θεραπείες με κορτικοστεροειδή και αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2, τόσο πριν όσο και μετά από τη θεραπεία.

Ο σχηματισμός τραυμάτων είναι επιθυμητή αντίδραση στη θεραπεία και αναμενόμενη σε κάθε περίπτωση μετά από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Στη βασική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες, στους περισσότερους ασθενείς η μέγιστη επιφάνεια του τραύματος παρατηρήθηκε στις 7 ημέρες μετά από τη θεραπεία, παρόλο που υπήρξαν και ολιγάριθμα περιστατικά όπου το μέγεθος του τραύματος συνέχισε να αυξάνεται έως και 14 ημέρες μετά από τη θεραπεία. Τα περισσότερα τραύματα ανέπτυξαν νέο επιθηλιακό ιστό εντός 28 έως 42 ημερών από τη θεραπεία (σε μεμονωμένες περιπτώσεις η επούλωση ολοκληρώθηκε την ημέρα 84). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η περιοχή του τραύματος θα μεγαλώσει με την αύξηση του μεγέθους ή της σοβαρότητας του τραύματος, καθώς και της διάρκειας της επούλωσης. Τα τραύματα επουλώνονται κατά δεύτερο σκοπό με ελάχιστη παρέμβαση. Ο θεράπων κτηνίατρος μπορεί, εφόσον κρίνεται απαραίτητο, να χρησιμοποιήσει μέτρα διαχείρισης του τραύματος. Η ταχύτητα επούλωσης σχετίζεται με το μέγεθος του τραύματος.

Συχνά αναφερόμενες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πόνος, εκχύμωση/ερύθημα/οίδημα στο σημείο της έγχυσης, χωλότητα του υπό θεραπεία άκρου και σχηματισμός τραύματος, σχετίζονται με τοπική παθολογία. Τα τραύματα μπορεί να εξελιχθούν και να καλύπτουν σημαντικά μεγαλύτερη επιφάνεια από το αρχικό μέγεθος του όγκου.

Πολύ συχνές

Ήπιες έως μέτριες:

Πόνος μετά από την έγχυση.

Σχηματισμός τραύματος στο σημείο της έγχυσης, συνδεδεμένος με πόνο και χωλότητα.

Έμετος και ταχυκαρδία.

Συχνές

Σοβαρές:

Χωλότητα, πόνος, σχηματισμός τραύματος στο σημείο της έγχυσης και συρρίκνωση της ουλής.

Λήθαργος.

Ήπιες έως μέτριες:

Μεγέθυνση του λεμφαδένα παροχέτευσης, μόλυνση του τραύματος, εκχύμωση, ερύθημα και οίδημα.

Διάρροια, ανορεξία, απώλεια βάρους, ταχύπνοια, λήθαργος, πυρεξία, κυστίτιδα, μειωμένη όρεξη, δημιουργία νεοπλασιακής μάζας, αλλαγές στην προσωπικότητα/συμπεριφορά, κνησμός, τρόμος και δερματικές εξελκώσεις.

Αναιμία, ουδετεροφιλία, αυξημένα ραβδοπύρρηνα ουδετερόφιλα, υποαλβουμιναιμία, λευκοκυττάρωση, μονοκυττάρωση και αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης.

Όχι συχνές

Σοβαρές:

Λοίμωξη/κυτταρίτιδα, σχηματισμός εσχάρας στο τραύμα.

Ανορεξία, μειωμένη όρεξη, υπνηλία, ταχυκαρδία, νευροπάθεια και κνησμός.

Λευκοκυττάρωση, αυξημένα ραβδοπύρρηνα ουδετερόφιλα, θρομβοπενία και αυξημένα επίπεδα ALT.

Σπασμοί, προβλήματα του κυκλοφορικού και απώλεια απαραίτητου ιστού.

Ήπιες έως μέτριες:

Σχηματισμός παροδικού περιτραυματικού οζιδίου.

Αφυδάτωση, αιμορραγία, χολόσταση, πολυδιψία, πολουρία, παλινδρόμηση, μέλαινα, μετεωρισμός, ακράτεια ούρων, αφόδευση σε ακατάλληλα σημεία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εκδορές, δερματίτιδα, λείξη, ανησυχία.

Πρωτεϊνουρία, θρομβοκυττάρωση, αυξημένα επίπεδα ALT και ALP, αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, αυξημένα επίπεδα BUN, αυξημένα επίπεδα GGT, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και υπερκαλιαιμία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερα από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες)
- συχνή (περισσότερα από 1 αλλά λιγότερα από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- όχι συχνή (περισσότερα από 1 αλλά λιγότερα από 10 ζώα στα 1.000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερα από 1 αλλά λιγότερα από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερα από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, περιλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών).

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί σε σκύλους κατά τη διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας ή σε σκύλους αναπαραγωγής. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στα ζώα αυτά.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καμία γνωστή.

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλα προϊόντα. Ωστόσο, στο πλαίσιο δοκιμών υπό πραγματικές συνθήκες δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του προϊόντος με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη / πρεδνιζολόνη) και αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2 (π.χ. διφαινυδραμίνη / χλωρφαινιραμίνη και φαμοτιδίνη) ή με οπιοειδή αναλγητικά (π.χ. υδροχλωρική τραμαδόλη).

Η ταυτόχρονη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων δεν εξετάστηκε στο πλαίσιο της βασικής κλινικής μελέτης, δεδομένου ότι δεν ενδείκνυνται για ταυτόχρονη χρήση με κορτικοστεροειδή.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενδοογκική χρήση.

Το STELFONTA διατίθεται υπό μορφή φιαλιδίου μίας χρήσης για ενδοογκική έγχυση.

Η επιφάνεια του προς θεραπεία μαστοκυτταρικού όγκου πρέπει να είναι ανέπαφη, ώστε να ελαχιστοποιείται η διαρροή προϊόντος μετά από την ενδοογκική έγχυση.

Πριν από τη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντικό να ξεκινήσει η χορήγηση ταυτόχρονων θεραπειών (κορτικοστεροειδή, αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2), ώστε να αντιμετωπιστεί κίνδυνος αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων. Βλ. παρακάτω «ταυτόχρονη θεραπεία».

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται ως εφάπαξ δόση των 0,5 ml ανά cm³ όγκου της νεοπλασίας, όπως προσδιορίζεται με βάση τις παρακάτω εξισώσεις την ημέρα χορήγησης της δόσης (μετά από την έναρξη ταυτόχρονων θεραπειών):

Υπολογισμός του μεγέθους του όγκου:

Όγκος νεοπλασίας (cm³) = ½ (μήκος (cm) x πλάτος (cm) x ύψος (cm))

Υπολογισμός της δόσης:

Όγκος της δόσης STELFONTA (ml) προς έγχυση = όγκος νεοπλασίας (cm³) x 0,5

Η **μέγιστη δόση** του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ανέρχεται σε 0,15 ml/kg σωματικού βάρους (που αντιστοιχεί σε 0,15 mg tigilanol tiglate/kg σωματικού βάρους) και δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 ml ανά σκύλο, ανεξαρτήτως του αριθμού των υπό θεραπεία όγκων, του όγκου της νεοπλασίας ή του σωματικού βάρους του σκύλου.

Η **ελάχιστη δόση** του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ανέρχεται σε 0,1 ml, ανεξαρτήτως του όγκου της νεοπλασίας ή του σωματικού βάρους του σκύλου.

Πριν από τη θεραπεία πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα υγιεινής (όπως κούρεμα της υπό θεραπεία περιοχής).

Αφού προσδιοριστεί η κατάλληλη δόση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, η απαραίτητη ποσότητα μεταφέρεται σε αποστειρωμένη σύριγγα τύπου Luer lock με τη βοήθεια βελόνας διαμετρήματος 23-27.

Απαιτείται προσοχή κατά την επέμβαση στον όγκο ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αποκοκκίωσης. Για να πραγματοποιήσετε την έγχυση, εισάγετε τη βελόνα στη μάζα του όγκου μέσω ενός μόνο σημείου εισόδου. Εφαρμόζοντας ομοιόμορφα πίεση στο έμβολο της σύριγγας, μετακινήστε τη βελόνα πίσω και μπροστά διαχέοντας το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν περιστροφικά, ώστε να εγχυθεί σε διαφορετικά σημεία στο εσωτερικό του όγκου. Φροντίστε να περιορίσετε τις εγχύσεις μόνο στη μάζα του όγκου (αποφεύγοντας τα όρια ή την περιοχή έξω από την περιφέρεια του όγκου).

Αφού εγχύσετε το σύνολο της δόσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, περιμένετε έως και 5 δευτερόλεπτα προτού απομακρύνετε τη βελόνα από τον όγκο, ώστε να επιτρέψετε τη διασπορά του προϊόντος στον ιστό.

Την πρώτη ημέρα μετά τη θεραπεία, η θέση εφαρμογής πρέπει να παραμείνει καλυμμένη, ώστε να αποφεύγεται η άμεση επαφή με προϊόν, καθώς και η λείξη προϊόντος, που έχει εναπομείνει ή διαρρεύσει. Χρησιμοποιείτε γάντια κάθε φορά που ακουμπάτε το κάλυμμα, ώστε να αποφύγετε τυχόν επαφή με το προϊόν. Σε περίπτωση σοβαρής διαρροής υπολειμμάτων από το τραύμα κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά από τη χορήγηση του προϊόντος, το τραύμα πρέπει να παραμένει καλυμμένο.

Αν ο νεοπλασιαστικός ιστός εξακολουθεί να υφίσταται 4 εβδομάδες μετά από την αρχική θεραπεία και η επιφάνεια της υπολειπόμενης μάζας παραμένει ανέπαφη, μπορεί να χορηγηθεί και δεύτερη δόση. Πριν από τη χορήγηση της δεύτερης δόσης πρέπει να μετρηθεί το μέγεθος του υπολειπόμενου όγκου και να υπολογιστεί η νέα δόση.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Κάθε θεραπεία με STELFONTA πρέπει να συνοδεύεται από ταυτόχρονη χορήγηση των παρακάτω φαρμακευτικών αγωγών, προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανότητα μαστοκυτταρικής αποκοκκίωσης:

Κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη από το στόμα): ξεκινήστε 2 ημέρες πριν από τη θεραπεία με STELFONTA με συνολική δόση 1 mg/kg, ως 0,5 mg/kg χορηγούμενα από το στόμα, δύο φορές την ημέρα (PO BID), και συνεχίστε καθημερινά μέχρι την τέταρτη ημέρα μετά τη θεραπεία (ήτοι για συνολικά 7 ημέρες). Στη συνέχεια μειώστε τη δόση του κορτικοστεροειδούς σε εφάπαξ δόση 0,5 mg/kg από το στόμα, μία φορά την ημέρα (PO OID), για 3 ακόμη ημέρες.

Αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2: ξεκινήστε τη θεραπεία την ημέρα χορήγησης του STELFONTA και συνεχίστε για 8 ημέρες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν απαιτείται

Σε εργαστηριακή μελέτη ασφαλείας που διενεργήθηκε σε υγιείς αρσενικούς σκύλους της φυλής Beagle, συμπτώματα υπερδοσολογίας όπως έμετος παρατηρήθηκαν μετά από δεκαπεντάλεπτη ενδοφλέβια έγχυση 0,05 mg tigilanol tiglate/kg σωματικού βάρους. Περαιτέρω συμπτώματα όπως τρέκλισμα, ταχύπνοια και πλευρική στάση του σώματος παρατηρήθηκαν μετά από δεκαπεντάλεπτη ενδοφλέβια έγχυση δόσης 0,10-0,15 mg/kg σωματικού βάρους. Τα συμπτώματα ήταν σοβαρά, αλλά

αυτοπεριοριζόμενα. Απάθεια, μυδρίαση, σπασμοί και εν τέλει, θάνατος παρατηρήθηκαν μετά από δεκαπεντάλεπτη ενδοφλέβια έγχυση δόσης 0,225 mg/kg σωματικού βάρους.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας STELFONTA. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά τη διάρκεια ή κατόπιν υπερδοσολογίας πρέπει να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία κατά την κρίση του θεράποντος κτηνιάτρου.

4.11 Χρόνοι(ου) αναμονής

Δεν απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντινεοπλασιακός παράγοντας – ενεργοποιητής της πρωτεϊνικής κινάσης C, tigilanol tiglate
Κωδικός ATCvet: QL01XX91

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του tigilanol tiglate διερευνήθηκαν στο πλαίσιο αρκετών *in vitro* και *in vivo* μελετών σε μοντέλα ποντικών. Δεν πραγματοποιήθηκαν φαρμακοδυναμικές μελέτες σε σκύλους ούτε σε κύτταρα μαστοκυτταρικών όγκων. Στις εν λόγω μη κλινικές φαρμακολογικές μελέτες καταδείχθηκε ότι το tigilanol tiglate ενεργοποιεί αλληλουχία αντιδράσεων της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Επιπλέον, το tigilanol tiglate προκαλεί νέκρωση των κυττάρων που έρχονται σε άμεση επαφή με αυτό.

Μία και μόνο ενδοογκική έγχυση tigilanol tiglate πυροδότησε ταχεία τοπική φλεγμονώδη αντίδραση μέσω ενεργοποίησης της PKC, επέφερε πλήγμα στα αγγεία του όγκου και θανάτωσε κύτταρά του. Οι διαδικασίες αυτές είχαν ως αποτέλεσμα την αιμορραγική νέκρωση και την καταστροφή της νεοπλασιακής μάζας.

Στους σκύλους που λαμβάνουν tigilanol tiglate, η θεραπεία προκαλεί οξεία φλεγμονώδη αντίδραση με οίδημα και ερύθημα που εκτείνεται στα όρια του όγκου και στο άμεσο περιβάλλον του. Η εν λόγω οξεία φλεγμονώδης αντίδραση υποχωρεί γενικά εντός 48 έως 96 ωρών. Νεκρωτική καταστροφή του όγκου παρατηρείται εντός 4 έως 7 ημερών από τη θεραπεία, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η διαδικασία διαρκεί περισσότερο. Στους σκύλους, χαρακτηριστική της διαδικασίας είναι η μελάνωση, η συρρίκνωση και η αποσκλήρυνση του όγκου, καθώς και η διαρροή πηχτών εκκρίσεων αποτελούμενων από υπολείμματα του όγκου και αποξηραμένο αίμα. Η νεκρωτική νεοπλασιακή μάζα αποπίπτει όταν η ισχαιμική επιφάνεια σχηματίζει ένα τραύμα σε σχήμα θύλακα ή κρατήρα. Στη συνέχεια, υγιής κοκκιώδης ιστός γεμίζει ταχύτατα το νεοσχηματισμένο υπόστρωμα του τραύματος, το οποίο επουλώνεται πλήρως συνήθως σε 4 έως 6 εβδομάδες.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική κλινική μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 123 σκύλοι ιδιοκτητών με έναν μόνο μαστοκυτταρικό όγκο μεγέθους έως 10 cm³ κατά την αρχική θεραπεία.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν σκύλοι ηλικίας 1 έτους και άνω με διαγνωσμένο υποδόριο μαστοκυτταρικό όγκο εντοπιζόμενο επί ή περιφερειακά του αγκώνα ή του ταρσού ή με δερματικό μαστοκυτταρικό όγκο σταδίου Ια ή ΙΙα του ΠΟΥ, χωρίς εμπλοκή επιχώριων λεμφαδένων ή κλινικά συμπτώματα συστηματικής νόσου. Το μέγεθος του όγκου στους σκύλους που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ήταν μικρότερο των 10 cm³, χωρίς αμυχές ή εκδορές, και ο όγκος δεν αποτελούσε υποτροπή μετά από χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία ή συστηματική θεραπεία.

Χορηγήθηκε η παρακάτω ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή: Πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 2 ημέρες πριν από την υπό μελέτη θεραπεία σε δόση 0,5 mg/kg από το στόμα δύο φορές την ημέρα για

διάστημα 7 ημερών (2 ημέρες πριν από τη θεραπεία, την ημέρα της θεραπείας και 4 ημέρες μετά τη θεραπεία) και στη συνέχεια, σε δόση 0,5 mg/kg μία φορά την ημέρα για 3 επιπλέον ημέρες. Φαμοτιδίνη (0,5 mg/kg από το στόμα δύο φορές την ημέρα) και διφαινυδραμίνη (2 mg/kg από το στόμα δύο φορές την ημέρα) την ημέρα της υπό μελέτη θεραπείας και για τις επόμενες 7 ημέρες. Η θεραπεία με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε μία φορά την ημέρα της θεραπείας και ξανά μετά από 4 εβδομάδες, εφόσον ανιχνεύθηκαν υπολείμματα όγκου. Η απόκριση του όγκου μετρήθηκε με κριτήρια RECIST: πλήρης υποχώρηση, μερική υποχώρηση, σταθερή νόσος ή εξελισσόμενη νόσος.

Τέσσερις εβδομάδες μετά την πρώτη θεραπεία επετεύχθη πλήρης υποχώρηση σε 60 από τους 80 σκύλους (75%), ενώ τέσσερις εβδομάδες αργότερα παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση σε 8 από τους 18 εναπομείναντες σκύλους (44,4%) που έλαβαν δεύτερη θεραπεία. Ως εκ τούτου, συνολικά 68 από τους 78 σκύλους (87,2%) παρουσίασαν πλήρη υποχώρηση μετά από μία ή δύο δόσεις του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Από τους σκύλους που παρουσίασαν πλήρη υποχώρηση και ήταν διαθέσιμοι για μεταπαρακολούθηση 8 και 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση, 59 στους 59 (100%) και 55 στους 57 (96%), αντίστοιχα, δεν παρουσίασαν υποτροπή στο σημείο του θεραπευμένου όγκου.

Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος σε όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας (βάσει κυτταρολογικής ταξινόμησης) αξιολογήθηκε σε περιορισμένο αριθμό περιστατικών. Δέκα από τους 13 όγκους της μελέτης που κατηγοριοποιήθηκαν ως «υψηλού βαθμού κακοήθειας» ή «ύποπτοι για υψηλού βαθμού κακοήθεια» υποβλήθηκαν σε θεραπεία με STELFONTA. Από αυτούς, οι 5 παρουσίασαν πλήρη απόκριση μετά από 1 ή 2 θεραπείες, εκ των οποίων οι τέσσερις δεν παρουσίασαν υποτροπή 84 ημέρες μετά την τελευταία θεραπεία. Από τα 5 περιστατικά πλήρους απόκρισης, 3 επιβεβαιώθηκαν ως «υψηλού βαθμού κακοήθειας» και 2 ως «ύποπτα για υψηλού βαθμού κακοήθεια».

Στη συγκεκριμένη πολυκεντρική κλινική μελέτη, το 98% των σκύλων που έλαβαν το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ανέπτυξαν τραύμα στο σημείο του υπό θεραπεία όγκου (επιθυμητή αντίδραση στη θεραπεία). Το 56,5% των τραυμάτων επουλώθηκε πλήρως 28 ημέρες μετά τη θεραπεία. Στις 42 ημέρες μετά τη θεραπεία επουλώθηκε πλήρως το 76,5% των τραυμάτων. Στις 84 ημέρες μετά τη θεραπεία επουλώθηκε πλήρως το 96,5% των τραυμάτων.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tigilanol tiglate αξιολογήθηκαν βάσει μελέτης η οποία εξέτασε τα συστημικά επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος στο πλάσμα 10 σκύλων μετά από ενδοογκική έγχυση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης σε 5 υποδόριους και 5 δερματικούς μαστοκυτταρικούς όγκους. Χρησιμοποιήθηκε δόση 0,5 mg ανά cm³ νεοπλασιακού όγκου (= 0,5 ml/cm³) σε ζώα με νεοπλασιασμούς όγκους μεγέθους από 0,1 έως 6,8 cm³. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν κυμάνθηκαν από 0,002 έως 0,145 mg/kg σωματικού βάρους (μέση τιμή: 0,071 mg/kg σωματικού βάρους).

Λόγω της διακύμανσης των δόσεων και των περιορισμών όσον αφορά τα χρονικά σημεία της δειγματοληψίας δεν κατέστη εφικτό να προσδιοριστούν με αξιοπιστία οι τιμές C_{max} και AUC. Σύμφωνα όμως με μετρήσεις, η μέση C_{max} ήταν 5,86 ng/ml (εύρος: 0,36—11,1 ng/ml), ενώ η μέση AUC_{last} ήταν 14,59 h*ng/ml (εύρος: 1,62—28,92 h*ng/ml). Μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων παρατηρήθηκε κατά τον προσδιορισμό του χρόνου ημίσειας ζωής μετά από ενδοογκική έγχυση, ο οποίος κυμάνθηκε από 1,24 έως 10,8 ώρες. Το tigilanol tiglate φαίνεται να παρουσιάζει κινητική flip-flop (συνεχή ρυθμό αποδέσμευσης), καθώς μετά από ενδοφλέβια έγχυση 0,075 mg/kg σε 12 σκύλους διαπιστώθηκε σημαντικά μικρότερος χρόνος ημίσειας ζωής, της τάξης των 0,54 ωρών.

Από τον *in vitro* έλεγχο των μεταβολικών στα ηπατικά μικροσώματα των σκύλων διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του tigilanol tiglate στα ηπατοκύτταρα ήταν 21,8 λεπτά, ενώ εντοπίστηκαν δεκατρείς συνολικά μεταβολίτες. Τα μεταβολικά προϊόντα ήταν πιο πολικά και οξυγονωμένα από ό,τι η αρχική ένωση. Όπως προκύπτει από μελέτες, ορισμένα τέτοιου είδους υποκατάστατα της δραστηκής

ομάδας επιφέρουν μειωμένη *in vitro* βιολογική δραστηριότητα (>60X μείωση της δραστηριότητας της PKC σε σύγκριση με την αρχική ένωση).

Η οδός απέκκρισης του tigilanol tiglate ή των μεταβολιτών του δεν προσδιορίστηκε. Η ανάλυση δειγμάτων ούρων, κοπράνων και σιέλου των σκύλων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν έδειξε την παρουσία tigilanol tiglate σε μεμονωμένα δείγματα, σε επίπεδα της τάξης των 11–44 ng/g (ml), χωρίς ωστόσο να διαπιστωθεί κάποια τάση ή συνεκτικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη
Οξικό νάτριο τριυδρικό
Παγόμορφο οξικό οξύ
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Κύριες ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 48 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: άμεση χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου, σφράγιση αλουμινίου και αποσπώμενο άνω καπάκι πολυπροπυλενίου, περιεκτικότητας 2 ml.

Μέγεθος συσκευασίας:

1 φιαλίδιο ανά χάρτινο κουτί.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός μη χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμμάτα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με την ισχύουσα εθνική νομοθεσία.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/2/19/248/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2020.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.ema.europa.eu/>).

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

Δεν απαιτείται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΕΝΔΕΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΑΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ (ΑΟΚ)**
- Δ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

Γ. ΕΝΔΕΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΑΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ (ΑΟΚ)

Δεν απαιτείται.

Δ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Για χρήση αποκλειστικά από χειρουργούς κτηνιάτρους.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STELFONTA 1 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για σκύλους
tigilanol tiglate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

2 ml

5. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Σκύλοι

6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοογκική χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Η εξ ατυχήματος έγχυση του προϊόντος είναι επικίνδυνη.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {μήνας/έτος}
Άμεση χρήση μετά το πρώτο άνοιγμα.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Απόρριψη: βλ. εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης.

13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση. Να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/2/19/248/001

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιαλίδιο 2 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STELFONTA 1 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για σκύλους
tigilanol tiglate



2. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤ' ΑΡΙΘΜΟ ΔΟΣΕΩΝ

2 ml

4. ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοογκική χρήση.

5. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

6. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {μήνας/έτος}
Άμεση χρήση μετά το πρώτο άνοιγμα.

8. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ:
STELFONTA 1 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για σκύλους

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων:

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

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STELFONTA 1 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για σκύλους
Tigilanol tiglate

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ) ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε ml περιέχει:

Δραστική ουσία:

Tigilanol tiglate 1 mg

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Για τη θεραπεία μη εξαιρέσιμων, μη μεταστατικών (σταδιοποίηση κατά ΠΟΥ) μαστοκυτταρικών όγκων των ακόλουθων τύπων σε σκύλους:

- Δερματικοί μαστοκυτταρικοί όγκοι (εντοπιζόμενοι σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος του σκύλου) και
- Υποδόριοι μαστοκυτταρικοί όγκοι εντοπιζόμενοι επί ή περιφερειακά του αγκώνα ή του ταρσού.

Οι νεοπλασίες πρέπει να έχουν όγκο μικρότερο ή ίσο με 8 cm³ και να είναι προσβάσιμες για ενδοογκική έγχυση του διαλύματος.

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Πρέπει να χρησιμοποιείται σε μαστοκυτταρικούς όγκους με ανέπαφη επιφάνεια, ώστε να ελαχιστοποιείται η διαρροή προϊόντος από την επιφάνεια του όγκου μετά την έγχυση. Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται απευθείας στα χειρουργικά όρια μετά από χειρουργική αφαίρεση όγκου.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η επέμβαση σε μαστοκυτταρικούς όγκους ενδέχεται να επιφέρει αποκοκκίωση των κυττάρων του όγκου. Η αποκοκκίωση ενδέχεται να προκαλέσει οίδημα και ερυθρότητα στο σημείο του όγκου και γύρω από αυτόν, καθώς και συστηματικά κλινικά συμπτώματα, όπως στομαχικές εξελκώσεις και αιμορραγία, καθώς και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, όπως υποογκαιμική καταπληξία και/ή συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Για να περιοριστεί η εμφάνιση τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση ισταμίνης, όλοι οι υπό θεραπεία σκύλοι πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονες υποστηρικτικές θεραπείες με κορτικοστεροειδή και αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2, τόσο πριν όσο και μετά από τη θεραπεία.

Ο σχηματισμός τραυμάτων είναι επιθυμητή αντίδραση στη θεραπεία και αναμενόμενη σε κάθε περίπτωση μετά από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Στη βασική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες, στους περισσότερους ασθενείς η μέγιστη επιφάνεια του τραύματος παρατηρήθηκε στις 7 ημέρες μετά από τη θεραπεία, παρόλο που υπήρξαν και ολιγάριθμα περιστατικά όπου το μέγεθος του τραύματος συνέχισε να αυξάνεται έως και 14 ημέρες μετά από τη θεραπεία. Τα περισσότερα τραύματα ανέπτυξαν νέο επιθηλιακό ιστό εντός 28 έως 42 ημερών από τη θεραπεία (σε μεμονωμένες περιπτώσεις η επούλωση ολοκληρώθηκε την ημέρα 84). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η περιοχή του τραύματος θα μεγαλώσει με την αύξηση του μεγέθους του όγκου. Ωστόσο, αυτό δεν αποτελεί αξιόπιστο παράγοντα πρόβλεψης για το μέγεθος ή τη σοβαρότητα του τραύματος και τη διάρκεια της επούλωσης. Τα τραύματα επουλώνονται κατά δεύτερο σκοπό με ελάχιστη παρέμβαση. Ο θεράπων κτηνίατρος μπορεί, εφόσον κρίνεται απαραίτητο, να χρησιμοποιήσει μέτρα διαχείρισης του τραύματος. Η ταχύτητα επούλωσης σχετίζεται με το μέγεθος του τραύματος.

Συχνά αναφερόμενες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πόνος, εκχύμωση/ερύθημα/οίδημα στο σημείο της έγχυσης, χωλότητα του υπό θεραπεία άκρου και σχηματισμός τραύματος, σχετίζονται με τοπική παθολογία. Τα τραύματα μπορεί να εξελιχθούν και να καλύπτουν σημαντικά μεγαλύτερη επιφάνεια από το αρχικό μέγεθος του όγκου.

Πολύ συχνές

Ήπιες έως μέτριες:

Πόνος μετά από την έγχυση.

Σχηματισμός τραύματος στο σημείο της έγχυσης, συνδεδεμένος με πόνο και χωλότητα.

Έμετος και ταχυκαρδία.

Συχνές

Σοβαρές:

Χωλότητα, πόνος, σχηματισμός τραύματος στο σημείο της έγχυσης και συρρίκνωση της ουλής.

Λήθαργος.

Ήπιες έως μέτριες:

Μεγέθυνση του λεμφαδένα παροχέτευσης, μόλυνση του τραύματος, εκχύμωση, ερύθημα και οίδημα.

Διάρροια, ανορεξία, απώλεια βάρους, ταχύπνοια, λήθαργος, πυρεξία, κυστίτιδα, μειωμένη όρεξη, δημιουργία νεοπλασιακής μάζας, αλλαγές στην προσωπικότητα/συμπεριφορά, κνησμός, τρόμος και δερματικές εξελκώσεις.

Αναιμία, ουδετεροφιλία, αυξημένα ραβδοπύρρηνα ουδετερόφιλα, υποαλβουμιναιμία, λευκοκυττάρωση, μονοκυττάρωση και αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης.

Όχι συχνές

Σοβαρές:

Λοίμωξη/κυτταρίτιδα, σχηματισμός εσχάρας στο τραύμα.

Ανορεξία, μειωμένη όρεξη, υπνηλία, ταχυκαρδία, νευροπάθεια και κνησμός.

Λευκοκυττάρωση, αυξημένα ραβδοπύρρηνα ουδετερόφιλα, θρομβοπενία και αυξημένα επίπεδα ALT.

Σπασμοί, προβλήματα του κυκλοφορικού και απώλεια απαραίτητου ιστού.

Ήπιες έως μέτριες:

Σχηματισμός παροδικού περιτραυματικού οζιδίου.

Αφυδάτωση, αιμορραγία, χολόσταση, πολυδιψία, πολουρία, παλινδρόμηση, μέλαινα, μετεωρισμός, ακράτεια ούρων, αφόδευση σε ακατάλληλα σημεία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εκδορές, δερματίτιδα, λείξη, ανησυχία.

Πρωτεϊνουρία, θρομβοκυττάρωση, αυξημένα επίπεδα ALT και ALP, αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, αυξημένα επίπεδα BUN, αυξημένα επίπεδα GGT, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και υπερκαλιαιμία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερα από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες)
- συχνή (περισσότερα από 1 αλλά λιγότερα από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- όχι συχνή (περισσότερα από 1 αλλά λιγότερα από 10 ζώα στα 1.000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερα από 1 αλλά λιγότερα από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερα από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, περιλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών).

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ακόμα και αν δεν αναφέρεται στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή αμφιβάλλετε για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικά τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Σκύλοι



8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Το STELFONTA διατίθεται υπό μορφή φιαλιδίου μίας χρήσης για ενδοογκική έγχυση.

Η επιφάνεια του προς θεραπεία μαστοκυτταρικού όγκου πρέπει να είναι ανέπαφη, ώστε να ελαχιστοποιείται η διαρροή προϊόντος από την επιφάνεια του όγκου μετά την ενδοογκική έγχυση.

Πριν από τη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντικό να ξεκινήσει η χορήγηση ταυτόχρονων θεραπειών (κορτικοστεροειδή, αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2), ώστε να αντιμετωπιστεί ο κίνδυνος αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων. Βλ. παρακάτω «ταυτόχρονη θεραπεία».

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται ως εφάπαξ δόση των 0,5 ml ανά cm³ όγκου της νεοπλασίας, όπως προσδιορίζεται με βάση τις παρακάτω εξισώσεις την ημέρα χορήγησης της δόσης (μετά από την έναρξη ταυτόχρονων θεραπειών):

Υπολογισμός του μεγέθους του όγκου:

Όγκος νεοπλασίας (cm³) = ½ (μήκος (cm) x πλάτος (cm) x ύψος (cm))

Υπολογισμός της δόσης:

Όγκος της δόσης STELFONTA (ml) προς έγχυση = όγκος νεοπλασίας (cm³) x 0,5

Η **μέγιστη δόση** του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ανέρχεται σε 0,15 ml/kg σωματικού βάρους (που αντιστοιχεί σε 0,15 mg tigilanol tiglate/kg σωματικού βάρους) και δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 ml ανά σκύλο, ανεξαρτήτως του αριθμού των υπό θεραπεία όγκων, του όγκου της νεοπλασίας ή του σωματικού βάρους του σκύλου.

Η **ελάχιστη δόση** του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ανέρχεται σε 0,1 ml, ανεξαρτήτως του όγκου της νεοπλασίας ή του σωματικού βάρους του σκύλου.

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Πριν από τη θεραπεία πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα υγιεινής (όπως κούρεμα της υπό θεραπεία περιοχής).

Αφού προσδιοριστεί η κατάλληλη δόση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, η απαραίτητη ποσότητα μεταφέρεται σε αποστειρωμένη σύριγγα τύπου Luer lock με τη βοήθεια βελόνας διαμετρήματος 23-27.

Απαιτείται προσοχή κατά την επέμβαση στον όγκο ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αποκοκκίωσης. Για να πραγματοποιήσετε την έγχυση, εισάγετε τη βελόνα στη μάζα του όγκου μέσω ενός μόνο σημείου εισόδου. Εφαρμόζοντας ομοιόμορφα πίεση στο έμβολο της σύριγγας, μετακινήστε τη βελόνα πίσω και μπροστά διαχέοντας το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν περιστροφικά, ώστε να εγχυθεί σε διαφορετικά σημεία στο εσωτερικό του όγκου. Φροντίστε να περιορίσετε τις εγχύσεις μόνο στη μάζα του όγκου (αποφεύγοντας τα όρια ή την περιοχή έξω από την περιφέρεια του όγκου).

Αφού εγχύσετε το σύνολο της δόσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, περιμένετε έως και 5 δευτερόλεπτα προτού απομακρύνετε τη βελόνα από τον όγκο, ώστε να επιτρέψετε τη διασπορά του προϊόντος στον ιστό.

Την πρώτη ημέρα μετά τη θεραπεία, η θέση εφαρμογής πρέπει να παραμείνει καλυμμένη, ώστε να αποφεύγεται η άμεση επαφή με προϊόν, καθώς και η λείξη προϊόντος, που έχει εναπομείνει ή διαρρεύσει. Χρησιμοποιείτε γάντια κάθε φορά που ακουμπάτε το κάλυμμα, ώστε να αποφύγετε τυχόν επαφή με το προϊόν. Σε περίπτωση σοβαρής διαρροής υπολειμμάτων από το τραύμα κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά από τη χορήγηση του προϊόντος, το τραύμα πρέπει να παραμένει καλυμμένο.

Αν ο νεοπλασιαστικός ιστός εξακολουθεί να υφίσταται 4 εβδομάδες μετά από την αρχική θεραπεία και η επιφάνεια της υπολειπόμενης μάζας παραμένει ανέπαφη, μπορεί να χορηγηθεί και δεύτερη δόση. Πριν από τη χορήγηση της δεύτερης δόσης πρέπει να μετρηθεί το μέγεθος του υπολειπόμενου όγκου και να υπολογιστεί η νέα δόση.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Κάθε θεραπεία με STELFONTA πρέπει να συνοδεύεται από ταυτόχρονη χορήγηση των παρακάτω φαρμακευτικών αγωγών, προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανότητα μαστοκυτταρικής αποκοκκίωσης:

Κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη από το στόμα): ξεκινήστε 2 ημέρες πριν από τη θεραπεία με STELFONTA με συνολική δόση 1 mg/kg, ως 0,5 mg/kg χορηγούμενα από το στόμα, δύο φορές την ημέρα (PO BID), και συνεχίστε καθημερινά μέχρι την τέταρτη ημέρα μετά τη θεραπεία (ήτοι για συνολικά 7 ημέρες). Στη συνέχεια μειώστε τη δόση του κορτικοστεροειδούς σε εφάπαξ δόση 0,5 mg/kg από το στόμα, μία φορά την ημέρα (PO OID), για 3 ακόμη ημέρες.

Αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2: ξεκινήστε τη θεραπεία την ημέρα χορήγησης του STELFONTA και συνεχίστε για 8 ημέρες.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Δεν απαιτείται.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά το πρώτο άνοιγμα άμεση χρήση.

Να μην χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα ή στο κουτί μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξεως συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου:

Η επίδραση του STELFONTA στους μαστοκυτταρικούς όγκους περιορίζεται στο σημείο της ένεσης, διότι το φάρμακο δεν έχει συστηματική δράση. Κατά συνέπεια, το STELFONTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση μεταστατικής νόσου. Η θεραπεία δεν προλαμβάνει την ανάπτυξη *de novo* μαστοκυτταρικών όγκων.

Η θεραπεία επιφέρει αλλαγές στην αρχιτεκτονική του ιστού. Ως εκ τούτου, δεν είναι εύκολο να γίνει ακριβής ιστολογική ταξινόμηση του όγκου μετά τη θεραπεία.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα:

Το προϊόν χορηγείται αυστηρά ενδοοφθαλμικά, καθώς η έγχυση μέσω άλλων οδών έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Αποφύγετε σε κάθε περίπτωση τυχόν ακούσια ενδοφλέβια χορήγηση, διότι συνδέεται με σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις.

Οι σκύλοι που έλαβαν θεραπεία με tigilanol tiglate στους υποδόριους ιστούς, ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις/δόσεις, εκδήλωσαν μετά την έγχυση του φαρμάκου ανησυχία, παραγωγή ήχων και σοβαρές τοπικές αντιδράσεις στα σημεία της έγχυσης. Η έγχυση σε μη νεοπλασματικούς ιστούς ενδέχεται να επιφέρει παροδική τοπική αντίδραση και να προκαλέσει τοπική φλεγμονή, οίδημα, ερυθρότητα και πόνο. Μετά από υποδόρια έγχυση tigilanol tiglate παρατηρήθηκαν περιστατικά σχηματισμού τραυμάτων.

Η θεραπεία προκαλεί σημαντική τοπική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία σε γενικές γραμμές διαρκεί έως 7 ημέρες. Εφόσον είναι απαραίτητο, ο κτηνίατρος μπορεί να χορηγήσει συμπληρωματική αναλγησία μετά από κλινική αξιολόγηση. Η όποια χρησιμοποιούμενη επίδεση πρέπει να είναι χαλαρή, ώστε να υπάρχει ελεύθερος χώρος για το τοπικό οίδημα που αναμένεται να εμφανιστεί.

Η θεραπεία όγκων σε βλεννογονοδερματικές περιοχές (βλέφαρα, αιδόιο, στόμιο της ακροποσθίας, πρωκτός, στόμα) και στα άκρα (π.χ. πόδια, ουρά) θα μπορούσε να επηρεάσει τη λειτουργικότητα και σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε τοπική δυσλειτουργία της κυκλοφορίας λόγω τοπικής φλεγμονώδους απόκρισης στο σημείο της θεραπείας που οδηγεί σε απώλεια ιστού και πιθανή ανάγκη για ακρωτηριασμό.

Το προϊόν είναι ερεθιστικό και συνεπώς, η χρήση του κοντά σε ευαίσθητους ιστούς, ιδίως στα μάτια, πρέπει να αποφεύγεται.

Για να περιοριστεί η εμφάνιση τοπικών και συστημικών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση ισταμίνης, όλοι οι υπό θεραπεία σκύλοι πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονες υποστηρικτικές θεραπείες με κορτικοστεροειδή και αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2, τόσο πριν όσο και μετά από τη θεραπεία.

Οι ιδιοκτήτες πρέπει να ενημερώνονται ότι οφείλουν να ελέγχουν τους σκύλους τους για συμπτώματα πιθανών αντιδράσεων οφειλόμενων στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, οι οποίες περιλαμβάνουν έμετο, ανορεξία, έντονο πόνο, λήθαργο, απώλεια όρεξης ή εκτεταμένο οίδημα. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν συμπτώματα αποκοκκίωσης θα πρέπει να ενημερωθεί άμεσα ο κτηνίατρος, ώστε να χορηγήσει αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

Μετά τη θεραπεία πρέπει να υπάρχει πάντα διαθέσιμο πόσιμο νερό.

Η ασφάλεια του προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε σκύλους ηλικίας κάτω των 12 μηνών.

Στην περίπτωση όγκων που βρίσκονται εξ ολοκλήρου στον υποδόριο ιστό και δεν έχουν επαφή με το δέρμα ενδέχεται να υπάρξει δυσκολία στη δημιουργία σημείου εξόδου για την απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού. Στην περίπτωση αυτή ενδέχεται να χρειαστεί η δημιουργία τομής που θα επιτρέψει την παροχέτευση του νεκρωτικού ιστού.

Η κατάποση υπολειμμάτων του όγκου θα πρέπει να αποφεύγεται.

Το προϊόν χορηγείται μόνο από κτηνίατρο.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τον επαγγελματία χρήστη (κτηνίατρο):

Ο κτηνίατρος πρέπει να ενημερώνει τους ιδιοκτήτες για τις ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται στο σπίτι.

Τα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στο tigilanol tiglate ή στην προπυλενογλυκόλη πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το προϊόν. Το προϊόν είναι ερεθιστικό και δυνητικά ευαισθητοποιητικό του δέρματος.

Σε περίπτωση τυχαίας αυτοένεσης ενδέχεται να προκληθούν σοβαρές τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, μεταξύ άλλων πόνος, οίδημα, ερυθρότητα και πιθανός τραυματισμός/νέκρωση, οι οποίες ενδέχεται να χρειαστούν αρκετούς μήνες για την αποκατάστασή τους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται προσοχή, ώστε να αποφεύγεται η πιθανότητα αυτοένεσης. Οι σκύλοι που υποβάλλονται σε θεραπεία με το προϊόν πρέπει να είναι ακινητοποιημένοι, ακόμη και με καταστολή, εφόσον κριθεί απαραίτητο. Χορηγήσετε το προϊόν χρησιμοποιώντας σύριγγα τύπου Luer lock. Σε περίπτωση τυχαίας αυτοένεσης, αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια και επιδείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών της συσκευασίας.

Αποφύγετε την τυχαία έκθεση με το δέρμα, τα μάτια ή τη γαστρεντερική οδό. Αμέσως μετά τη χορήγηση του προϊόντος ενδέχεται να υπάρξει διαρροή από το σημείο της έγχυσης. Κατά τον χειρισμό του προϊόντος και/ή κατά την επαφή με το σημείο της έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται εξοπλισμός ατομικής προστασίας αποτελούμενος από αδιάβροχα γάντια μίας χρήσης και προστατευτικά γυαλιά. Σε περίπτωση έκθεσης με το δέρμα ή με τα μάτια, ξεπλύνετε πολλές φορές την εκτεθειμένη περιοχή με νερό. Αν εμφανίσετε τοπικά συμπτώματα ερυθρότητας και οιδήματος ή αν καταπιείτε το προϊόν, αναζητήστε ιατρική συμβουλή και δείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας. Οι έγκυες γυναίκες και οι γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να προσέχουν ώστε να αποφύγουν την τυχαία αυτοένεση, την επαφή με το σημείο της έγχυσης, με προϊόν που έχει διαρρεύσει και με υπολείμματα όγκου.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τον ιδιοκτήτη του ζώου:

Στα υπολείμματα του τραύματος ενδέχεται να υπάρχουν χαμηλά επίπεδα καταλοίπων tigilanol tiglate. Σε περίπτωση σοβαρής διαρροής υπολειμμάτων από το τραύμα κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά από τη χορήγηση του προϊόντος, το τραύμα πρέπει να παραμένει καλυμμένο. Αν ωστόσο η κάλυψη του τραύματος αντενδείκνυται για λόγους επώλωσης, ο σκύλος πρέπει να παραμένει μακριά από παιδιά. Ο χειρισμός των υπολειμμάτων του τραύματος πρέπει να γίνεται μόνο με τη βοήθεια προστατευτικού εξοπλισμού (γαντιών μίας χρήσης).

Σε περίπτωση επαφής με υπολείμματα του τραύματος, ξεπλύνετε καλά την εκτεθειμένη περιοχή / τις εκτεθειμένες περιοχές. Καθαρίστε /πλύνετε σχολαστικά τα σημεία ή τις στρωμένες που έχουν μολυνθεί.

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας. Οι έγκυες γυναίκες και οι γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να προσέχουν ώστε να αποφύγουν την επαφή με το σημείο της έγχυσης, με προϊόν που έχει διαρρεύσει και με υπολείμματα όγκου.

Κύηση, γαλουχία και γονιμότητα::

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας ή σε σκύλους αναπαραγωγής. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στα ζώα αυτά.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Καμία γνωστή.

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλα προϊόντα. Ωστόσο, στο πλαίσιο δοκιμών υπό πραγματικές συνθήκες δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του προϊόντος με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη / πρεδνιζολόνη) και αποκλειστές των υποδοχέων H1 και H2 (π.χ. διφαινυδραμίνη / χλωρφαϊνιραμίνη και φαμοτιδίνη) ή με οπιοειδή αναλγητικά (π.χ. υδροχλωρική τραμαδόλη).

Η ταυτόχρονη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων δεν εξετάστηκε στο πλαίσιο της βασικής κλινικής μελέτης, δεδομένου ότι δεν ενδείκνυνται για ταυτόχρονη χρήση με κορτικοστεροειδή.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα):

Σε εργαστηριακή μελέτη ασφαλείας που διενεργήθηκε σε υγιείς αρσενικούς σκύλους της φυλής Beagle, συμπτώματα υπερδοσολογίας όπως έμετος παρατηρήθηκαν μετά από δεκαπεντάλεπτη ενδοφλέβια έγχυση 0,05 mg tigilanol tiglate/kg σωματικού βάρους. Περαιτέρω συμπτώματα όπως τρέκλισμα, ταχύπνοια και πλευρική στάση του σώματος παρατηρήθηκαν μετά από δεκαπεντάλεπτη ενδοφλέβια έγχυση δόσης 0,10-0,15 mg/kg σωματικού βάρους. Τα συμπτώματα ήταν σοβαρά, αλλά αυτοπεριοριζόμενα. Απάθεια, μυδρίαση, σπασμοί και εν τέλει θάνατος παρατηρήθηκαν μετά από δεκαπεντάλεπτη ενδοφλέβια έγχυση δόσης 0,225 mg/kg σωματικού βάρους.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας STELFONTA. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά τη διάρκεια ή κατόπιν υπερδοσολογίας πρέπει να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία κατά την κρίση του θεράποντος κτηνιάτρου.

13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με την ισχύουσα εθνική νομοθεσία.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Μέγεθος συσκευασίας: Φιαλίδιο των 2 ml

Μηχανισμός δράσης

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του tigilanol tiglate διερευνήθηκαν στο πλαίσιο αρκετών *in vitro* και *in vivo* μελετών σε μοντέλα ποντικών. Δεν πραγματοποιήθηκαν φαρμακοδυναμικές μελέτες σε σκύλους ούτε σε κύτταρα μαστοκυτταρικών όγκων. Στις εν λόγω μη κλινικές φαρμακολογικές μελέτες καταδείχθηκε ότι το tigilanol tiglate ενεργοποιεί αλληλουχία αντιδράσεων της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Επιπλέον, το tigilanol tiglate προκαλεί νέκρωση των κυττάρων που έρχονται σε άμεση επαφή με αυτό.

Μία και μόνο ενδοογκική έγχυση tigilanol tiglate πυροδότησε ταχεία τοπική φλεγμονώδη αντίδραση μέσω ενεργοποίησης της PKC, επέφερε πλήγμα στα αγγεία του όγκου και θανάτωσε κύτταρά του. Οι διαδικασίες αυτές είχαν ως αποτέλεσμα την αιμορραγική νέκρωση και την καταστροφή της νεοπλασιακής μάζας.

Στους σκύλους που λαμβάνουν tigilanol tiglate, η θεραπεία προκαλεί οξεία φλεγμονώδη αντίδραση με οίδημα και ερύθημα που εκτείνεται στα όρια του όγκου και στο άμεσο περιβάλλον του. Η εν λόγω οξεία φλεγμονώδης αντίδραση υποχωρεί γενικά εντός 48 έως 96 ωρών. Νεκρωτική καταστροφή του όγκου παρατηρείται εντός 4 έως 7 ημερών από τη θεραπεία αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η διαδικασία διαρκεί περισσότερο. Στους σκύλους, χαρακτηριστική της διαδικασίας είναι η μελάνωση, η συρρίκνωση και η αποσκλήρυνση του όγκου, καθώς και η διαρροή πηχτών εκκρίσεων αποτελούμενων από υπολείμματα του όγκου και αποξηραμένο αίμα. Η νεκρωτική νεοπλασιακή μάζα αποπίπτει όταν η ισχαιμική επιφάνεια σχηματίζει ένα τραύμα σε σχήμα θύλακα ή κρατήρα. Στη συνέχεια, υγιής κοκκιώδης ιστός γεμίζει ταχύτατα το νεοσχηματισμένο υπόστρωμα του τραύματος, το οποίο επουλώνεται πλήρως συνήθως σε 4 έως 6 εβδομάδες.

Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική κλινική μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 123 σκύλοι ιδιοκτητών με έναν μόνο μαστοκυτταρικό όγκο μεγέθους έως 10 cm³ κατά την αρχική θεραπεία.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν σκύλοι ηλικίας 1 έτους και άνω με διαγνωσμένο υποδόριο μαστοκυτταρικό όγκο εντοπιζόμενο επί ή περιφερειακά του αγκώνα ή του ταρσού ή με δερματικό μαστοκυτταρικό όγκο σταδίου Ια ή ΙΙα του ΠΟΥ, χωρίς εμπλοκή επιχώριων λεμφαδένων ή κλινικά συμπτώματα συστηματικής νόσου. Το μέγεθος του όγκου στους σκύλους που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ήταν μικρότερο των 10 cm³, χωρίς αμυχές ή εκδορές, και ο όγκος δεν αποτελούσε υποτροπή μετά από χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία ή συστηματική θεραπεία.

Χορηγήθηκε η παρακάτω ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή: Πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 2 ημέρες πριν από την υπό μελέτη θεραπεία σε δόση 0,5 mg/kg από το στόμα δύο φορές την ημέρα για διάστημα 7 ημερών (2 ημέρες πριν από τη θεραπεία, την ημέρα της θεραπείας και 4 ημέρες μετά τη θεραπεία) και στη συνέχεια, σε δόση 0,5 mg/kg μία φορά την ημέρα για 3 επιπλέον ημέρες. Φαμοτιδίνη (0,5 mg/kg από το στόμα δύο φορές την ημέρα) και διφαινυδραμίνη (2 mg/kg από το στόμα δύο φορές την ημέρα) την ημέρα της υπό μελέτη θεραπείας και για τις επόμενες 7 ημέρες. Η θεραπεία με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε μία φορά την ημέρα της θεραπείας και ξανά μετά από 4 εβδομάδες, εφόσον ανιχνεύθηκαν υπολείμματα όγκου. Η απόκριση του όγκου μετρήθηκε με κριτήρια RECIST: πλήρης υποχώρηση, μερική υποχώρηση, σταθερή νόσος ή εξελισσόμενη νόσος.

Τέσσερις εβδομάδες μετά την πρώτη θεραπεία επετεύχθη πλήρης υποχώρηση σε 60 από τους 80 σκύλους (75%), ενώ τέσσερις βδομάδες αργότερα παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση σε 8 από τους 18 εναπομείναντες σκύλους (44,4%) που έλαβαν δεύτερη θεραπεία. Ως εκ τούτου, συνολικά 68 από τους 78 σκύλους (87,2%) παρουσίασαν πλήρη υποχώρηση μετά από μία ή δύο δόσεις του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Από τους σκύλους που παρουσίασαν πλήρη υποχώρηση και ήταν διαθέσιμοι για μεταπαρακολούθηση 8 και 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση, 59 στους 59 (100%) και 55 στους 57 (96%), αντίστοιχα, δεν παρουσίασαν υποτροπή στο σημείο του θεραπευμένου όγκου.

Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος σε όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας (βάσει κυτταρολογικής ταξινόμησης) αξιολογήθηκε σε περιορισμένο αριθμό περιστατικών. Δέκα από τους 13 όγκους της μελέτης που κατηγοριοποιήθηκαν ως «υψηλού βαθμού κακοήθειας» ή «ύποπτοι για υψηλού βαθμού κακοήθεια» υποβλήθηκαν σε θεραπεία με STELFONTA. Από αυτούς, οι 5 παρουσίασαν πλήρη απόκριση μετά από 1 ή 2 θεραπείες, εκ των οποίων οι τέσσερις δεν παρουσίασαν υποτροπή 84 ημέρες μετά την τελευταία θεραπεία. Από τα 5 περιστατικά πλήρους απόκρισης, 3 επιβεβαιώθηκαν ως «υψηλού βαθμού κακοήθειας» και 2 ως «ύποπτα για υψηλού βαθμού κακοήθεια».

Στη συγκεκριμένη πολυκεντρική κλινική μελέτη, το 98% των σκύλων που έλαβαν το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ανέπτυξαν τραύμα στο σημείο του υπό θεραπεία όγκου (επιθυμητή αντίδραση στη θεραπεία). Το 56,5% των τραυμάτων επουλώθηκε πλήρως 28 ημέρες μετά τη θεραπεία. Στις 42 ημέρες μετά τη θεραπεία επουλώθηκε πλήρως το 76,5% των τραυμάτων. Στις 84 ημέρες μετά τη θεραπεία επουλώθηκε πλήρως το 96,5% των τραυμάτων.

Φαρμακοκινητική

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tigilanol tiglate αξιολογήθηκαν βάσει μελέτης η οποία εξέτασε τα συστημικά επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος στο πλάσμα 10 σκύλων μετά από ενδοογκική έγχυση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης σε 5 υποδόριους και 5 δερματικούς μαστοκυτταρικούς όγκους. Χρησιμοποιήθηκε δόση 0,5 mg ανά cm³ νεοπλασιακού όγκου (= 0,5 ml/cm³) σε ζώα με νεοπλασιατικούς όγκους μεγέθους από 0,1 έως 6,8 cm³. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν κυμάνθηκαν από 0,002 έως 0,145 mg/kg σωματικού βάρους (μέση τιμή: 0,071 mg/kg σωματικού βάρους).

Λόγω της διακύμανσης των δόσεων και των περιορισμών όσον αφορά τα χρονικά σημεία της δειγματοληψίας δεν κατέστη εφικτό να προσδιοριστούν με αξιοπιστία οι τιμές C_{max} και AUC. Σύμφωνα όμως με μετρήσεις, η μέση C_{max} ήταν 5,86 ng/ml (εύρος: 0,36-11,1 ng/ml), ενώ η μέση AUC_{last} ήταν 14,59 h*ng/ml (εύρος: 1,62 -28,92 h*ng/ml). Μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων παρατηρήθηκε κατά τον προσδιορισμό του χρόνου ημίσειας ζωής μετά από ενδοογκική έγχυση, ο οποίος κυμάνθηκε από 1,24 έως 10,8 ώρες. Το tigilanol tiglate φαίνεται να παρουσιάζει κινητική flip-flop (συνεχή ρυθμό αποδέσμευσης), καθώς μετά από ενδοφλέβια έγχυση 0,075 mg/kg σε 12 σκύλους διαπιστώθηκε σημαντικά μικρότερος χρόνος ημίσειας ζωής, της τάξης των 0,54 ωρών.

Από τον *in vitro* έλεγχο των μεταβολιτών στα ηπατικά μικροσώματα των σκύλων διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του tigilanol tiglate στα ηπατοκύτταρα ανήλθε στα 21,8 λεπτά, ενώ εντοπίστηκαν δεκατρείς συνολικά μεταβολίτες. Τα μεταβολικά προϊόντα ήταν πιο πολικά και

οξυγονωμένα από ό,τι η αρχική ένωση. Όπως προκύπτει από μελέτες, ορισμένα τέτοιου είδους υποκατάστατα της δραστικής ομάδας επιφέρουν μειωμένη *in vitro* βιολογική δραστηριότητα (>60X μείωση της δραστηριότητας της PKC σε σύγκριση με την αρχική ένωση).

Η οδός απέκκρισης του tigilanol tiglate ή των μεταβολιτών του δεν προσδιορίστηκε. Η ανάλυση δειγμάτων ούρων, κοπράνων και σίελου των σκύλων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν έδειξε την παρουσία tigilanol tiglate σε μεμονωμένα δείγματα, σε επίπεδα της τάξης των 11 -44 ng/g (ml), χωρίς ωστόσο να διαπιστωθεί κάποια τάση ή συνεκτικότητα.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Österreich

VIRBAC Österreich GmbH
Hildebrandgasse 27
A-1180 Wien

Τηλ. : +30-2106219520

España

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

France

VIRBAC France
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: +43-(0)1 21 834 260

Polska

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
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
Sουηδία
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

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