

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml съдържа:

Активна субстанция:

Tigilanol tiglate 1 mg

Експципенти:

За пълния списък на експципентите, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Кучета.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

За лечение на неподлежащи на хирургично отстраняване, не-метастатични (според класификацията на СЗО) мастно-клетъчни тумори от следните видове при кучета:

- подкожни мастно-клетъчни тумори (разположени където и да било по тялото на кучето) и
- подкожни мастно-клетъчни тумори, разположени в или дистално на лакътя или в скакателната става.

Туморите трябва да са с обем по-малък или равен на 8 cm³ и да са достъпни за интратуморно инжектиране.

4.3 Противопоказания

За да се ограничи до минимум изтичането на продукт от повърхността на тумора при инжектиране, да не се използва при мастно-клетъчни тумори с нарушена повърхност.

Не прилагайте продукта директно по раневите ръбове на операционната рана след хирургичното отстраняване на тумора.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

STELFONTA има ефект върху мастно-клетъчни тумори само в мястото на инжектиране, тъй като продуктът не е системно активен. Поради това STELFONTA не трябва да се използва при метастатично заболяване. Лечението не предотвратява развитието на *de novo* мастно-клетъчни тумори.

Лечението предизвиква промяна в тъканната структура. Поради това е малко вероятно да се получи точно хистологично изследване на туморите след лечение.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Продуктът трябва да се прилага стриктно интратуморно, тъй като другите начини на приложение се свързват с неблагоприятни реакции. Непреднамереното интравенозно (IV) приложение трябва да се избягва във всички случаи, тъй като се очаква това да доведе до тежки системни реакции. След инжектиране на тигиланол тиглат в подкожните тъкани дори при ниски концентрации/дозы, третираните кучета проявяват безпокойство и вокализация, както и тежки локални реакции в местата на приложение. Инжектирането в тъкани, които не са неопластични, може да предизвика преходен, локален отговор, водещ до локализирано възпаление, оток, зачервяване и болка. Наблюдавани са случаи на образуване на рана след подкожно инжектиране на тигиланол тиглат.

Третирането индуцира значителна локална възпалителна реакция, която обикновено продължава до около 7 дни. Повече информация за раните е предоставена в точки 4.6 и 5.1. Трябва да се обмисли осигуряване на допълнителна аналгезия, ако е необходимо, въз основа на клинична оценка от ветеринарния лекар. Всяка използвана превръзка трябва да е хлабава, за да позволява възможността за местен оток.

Третирането на тумори с мукокутанна локализация (клепачи, вулва, отвор на препуциума, анус, уста) и по крайниците (напр. лапи, опашка) може да повлияе върху функционалността на органите, а при локализация по крайниците може да доведе до локализирано нарушение на кръвообращението поради локална възпалителна реакция в мястото на третирането, което води до загуба на тъкан и евентуално до необходимост от ампутация.

Продуктът е дразнещ и поради това трябва да се избягва неговата употреба в близост до чувствителни тъкани, по-специално очите.

За да се намали появата на локални и системни неблагоприятни реакции, свързани с дегранулация на мастоцитите и освобождаването на хистамин, на всички третирани кучета трябва да се осигурят съпътстващи поддържащи терапии, състоящи се от кортикостероиди и средства за блокиране на H1 и H2 рецептори както преди, така и след третирането (вж. точка 4.9).

Собствениците трябва да бъдат посъветвани да проверяват за признаци на евентуални реакции на дегранулация на мастоцитите. Те включват повръщане, анорексия, силна болка, летаргия, загуба на апетит или подуване на по-обширна област. Ако наблюдават признаци на дегранулация, трябва веднага да се свържат с лекуващия ветеринарен лекар, за да се започне незабавно подходящо лечение.

След третирането винаги трябва да се осигурява наличие на вода за пиене.

Безопасността на продукта не е доказана при кучета на възраст под 12 месеца.

При тумори, които се намират изцяло в подкожната тъкан, без дермално участие, може да е затруднено създаването на място за изход от тялото за отстраняване на некротичните тъкани. Това може да изисква инцизия, за да се даде възможност за дренаж на некротичната тъкан.

Необходимо е да не се допуска поглъщане на туморни остатъци.

Продуктът трябва да се прилага само от ветеринарен лекар.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Специални предпазни мерки, които трябва да се предприемат от професионалния потребител (ветеринарен лекар):

Ветеринарните лекари трябва да информират собственика на домашния любимец за специалните предпазни мерки, които трябва да се предприемат у дома.

Хора с известна свръхчувствителност към тигиланол тиглат или към пропиленгликол трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт. Продуктът предизвиква дразнене и е потенциален кожен сенсibiliзатор.

Случайното самоинжектиране може да предизвика тежко проявени локални възпалителни реакции, включително болка, подуване, зачервяване и потенциално образуване на рана /некроза, отшумяването на които може да отнеме няколко месеца. По време на прилагането на продукта се изисква повишено внимание, за да се избегне самоинжектиране. Действията на кучетата, които са подложени на лечение с продукта, трябва да бъдат ограничени по подходящ начин, включително чрез седация, ако е необходимо. Използвайте Luer lock спринцовка за прилагане на продукта. При случайно самоинжектиране незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Трябва да се избягва случайният контакт на продукта с кожата, очите или поглъщането му. Непосредствено след прилагане може да се наблюдава изтичане на продукта от мястото на инжектиране. Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от непромокаеми ръкавици за еднократна употреба и предпазни очила, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт и/или се докосва мястото на инжектиране. При контакт с кожата или очите, ги измийте многократно с вода. Ако се появят реакции, като локално зачервяване и подуване, или е погълнат продуктът, да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация. Бременни или кърмещи жени трябва да избягват случайно самоинжектиране, контакт с мястото на инжектиране, изтичащ продукт и туморни остатъци.

Специални предпазни мерки, които трябва да се предприемат от собственика на животното:

В секретите от раната може да има ниско съдържание на остатъчни количества тигиланол тиглат. При сериозно секретирание от раната, което може да се случи през първите седмици след прилагане на продукта, раната трябва да бъде покрита. Ако обаче покриването на раната е противопоказано

предвид нейното зарастване, кучето трябва да се държи далеч от деца. Със секретите от раните трябва да се работи само с предпазно оборудване (ръкавици за еднократна употреба).

При контакт със секрети от раната, засегнатата(ите) област(и) на лицето трябва грижливо да се измият. Замърсените области или постелки трябва да бъдат грижливо почистени/измити/изпрани.

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация. Бременни или кърмещи жени трябва да избягват контакт с мястото на инжектиране, изтичащ продукт и туморни остатъци.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Манипулирането на мастно-клетъчните тумори може да причини дегрануляция на туморните клетки. Дегрануляцията може да доведе до подуване и зачервяване на и около мястото на тумора, както и до системни клинични реакции, включително стомашни язви и кървене и до потенциално животозастрашаващи усложнения, включително хиповолемичен шок и/или системен възпалителен отговор. За да се намали появата на локални и системни неблагоприятни реакции, свързани с дегрануляция на мастоцити и освобождаване на хистамин, на всички третирани кучета трябва да се приложи съпътстваща поддържаща терапия, включваща кортикостероиди и средства, блокиращи H1- и H2-рецепторите както преди, така и след лечението.

Образуването на рани е предвидена реакция вследствие на лечението и се очаква във всички случаи след прилагането на този ветеринарномедицински продукт. В основното полево проучване максималният размер на раната се наблюдава 7 дни след лечението при повечето пациенти, въпреки че в малък брой случаи размерът на раната се увеличава до 14 дни след третирането. Повечето рани напълно се епителизират в рамките на 28 до 42 дни след лечението (има случаи, при които зарастват до 84-ия ден). В повечето случаи размерът на раната се увеличава при увеличаване размера на тумора. Но това не е надежден прогнозен показател за размера на раната, тежестта на състоянието и за продължителността на зарастването ѝ. Тези рани заздравяват след прилагане на минимални интервенции. Според отговорния ветеринарен лекар може да е необходимо прилагането на мерки за третиране на раните. Скоростта на зарастването е свързана с размера на раната.

Често съобщаваните локални неблагоприятни реакции като болка, посиняване/еритема/оток в мястото на инжектиране, куцане с третирания крайник и поява на рана, са свързани с локализирана патология. Раните могат да се разраснат и да покрият значително по-големи площи в сравнение с първоначалния размер на тумора.

Много чести

Леки до умерени:

Болка при инжектиране.

Поява на рана в мястото на инжектиране, свързано с болка и куцота.

Повръщане и тахикардия.

Чести

Тежки:

Куцота, болка, поява на рана в мястото на инжектиране и контрактура на белега.

Летаргия.

Леки до умерени:

Уголемяване на дренирания лимфен възел, инфекция на раната, образуване на синини, еритема и оток.

Диария, анорексия, загуба на тегло, тахипнея, летаргия, пирексия, цистит, намален апетит, нова неопластична маса, промени на личностните характеристики/поведението, сърбеж, тремор и кожни улцерации.

Анемия, неутрофилия, повишен брой пръчкоядрени неутрофили, хипоалбуминемия, левкоцитоза, моноцитоза и повишени стойности на креатинкиназата.

Нечести

Тежки:

Инфекция/целулит, загнояване на раната.

Анорексия, намален апетит, сънливост, тахикардия, невропатия и сърбеж.

Левкоцитоза, повишен брой пръчкоядрени неутрофили, тромбоцитопения и повишени стойности на ALT.

Припадъци, нарушено кръвообращение и загуба на важни тъкани.

Леки до умерени:

Поява на преходно възелче около раната.

Дехидратация, хеморагия, холестаза, полидипсия, полиурия, регургитация, мелена, метеоризъм, инконтиненция на урината, нетипична дефекация, макулопапуларен обрив, абразия, дерматит, близане, безпокойство.

Протеинурия, тромбоцитоза, повишени нива на ALT и ALP, повишен билирубин, повишен BUN, повишена GGT, повишени триглицериди и хиперкалиемия.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана при кучета по време на бременност или лактация или при кучета, предназначени за разплод. Поради това не се препоръчва прилагането му при тези животни.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни.

Не са провеждани специфични проучвания на взаимодействията с ветеринарномедицинския продукт, но при полеви изпитвания не са наблюдавани взаимодействия при едновременно приложение с кортикостероиди (преднизон/преднизолон) и блокиращи H1 и H2 рецепторите средства (напр. дифенхидрамин/хлорфенирамин и фамотидин) или с опиоидни аналгетици (напр. трамадол хидрохлорид).

Съпътстващата употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) не е изследвана в основното клинично изпитване, тъй като те не се препоръчват за съпътстваща употреба с кортикостероиди.

4.9 Доза и начин на приложение

Интратуморно приложение.

STELFONTA се предлага под формата на флакон за еднократна употреба за интратуморно (IT) инжектиране.

Повърхността на мастно-клетъчния тумор (МКТ), която ще се третира, трябва да е интактна, за да се сведе до минимум изтичането на продукта след IT инжектиране.

Преди прилагане на този ветеринарномедицински продукт е необходимо да се предприеме съпътстваща терапия (кортикостероиди, средства, блокиращи H1- и H2-рецепторите), за да се преодолее рискът от дегранулация на мастоцитите. Вижте по-долу „Съпътстваща терапия“.

Приложете ветеринарномедицинския продукт като еднократна доза от 0,5 ml на cm³ от обема на тумора, както е определен в деня на дозирането (след започване на съпътстваща терапия), чрез уравненията по-долу:

Изчисляване на размера на тумора:
Обем на тумора (cm ³) = ½ (дължина (cm) x ширина (cm) x височина (cm))
Изчисляване на дозата:
Обем на дозата STELFONTA (ml) за инжектиране = обем на тумора (cm ³) x 0,5

Максималната доза на ветеринарномедицинския продукт е 0,15 ml/kg телесна маса (съответстваща на 0,15 mg тигиланол тиглат/kg телесна маса), като на куче се прилага не повече от 4 ml, независимо от броя на третираните тумори, обема на тумора или телесната маса на кучето.

Минималната доза на ветеринарномедицинския продукт е 0,1 ml, независимо от обема на тумора или телесната маса на кучето.

Преди третиране трябва да се предприемат подходящи хигиенни мерки (напр. подстригване на третираната област).

След като определите правилната доза на ветеринарномедицинския продукт, изтеглете необходимия обем в стерилна луер лок спринцовка с игла размер 23 – 27 G.

Необходимо е повишено внимание, за да се избегне манипулиране на тумора, с цел свеждане до минимум на риска от дегранулация. За инжектиране иглата се вкарва в туморната маса през едно място за инжектиране. Докато прилагате равномерен натиск върху буталото на спринцовката, движете иглата назад и напред, за да инжектирате ветеринарномедицинския продукт на различни

места в рамките на тумора. Трябва да се внимава инжектирането да се ограничи само в туморната маса (без инжектиране по границите или извън периферията на тумора).

Когато приложите цялата доза на ветеринарномедицинския продукт, направете пауза за около 5 секунди, за да се даде възможност за разпространение в тъканта преди изваждане на иглата от тумора.

Мястото на прилагане трябва да бъде покрито през първия ден след третиране, за да се предотврати директен контакт с остатъчен или изтичащ продукт, както и близане на такъв продукт. Работете с превръзката с ръкавици, за да избегнете контакт с продукта. При сериозно секретирание от раната, което може да се случи през първите седмици след прилагане на продукта, раната трябва да бъде покрита.

Ако 4 седмици след първоначалното третиране все още има туморна тъкан, а повърхността на остатъчната маса е интактна, може да се приложи втора доза. Преди да се приложи втората доза, трябва да се измери размерът на остатъчния тумор и да се изчисли новата доза.

Съпътстваща терапия

При всяко третиране със STELFONTA трябва да се прилагат едновременно следните ветеринарномедицински продукти, за да се предотврати вероятността от дегранулация на мастоцитите:

Кортикостероиди (перорален преднизон или преднизолон): започнете лечение 2 дни преди третирането със STELFONTA с обща доза от 1 mg/kg, приложена по 0,5 mg/kg перорално, два пъти дневно (PO BID), и продължете всеки ден в продължение на 4 дни след третирането (т.е. общо 7 дни). След това намалете дозата на кортикостероидите на единична доза от 0,5 mg/kg перорално, веднъж дневно (PO OID) за още 3 дни.

Блокиращи H1 и H2 рецепторите средства: започнете третиране в деня на приложение на STELFONTA и го продължете за 8 дни (вж. точка 5.1).

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

В лабораторно проучване за безопасност, проведено при млади здрави кучета от породата бигъл, при предозиране се наблюдават признаци като повръщане, след 15-минутна интравенозна инфузия на 0,05 mg тигиланол тиглат/kg т.м. Допълнителни признаци, като олюляваща се походка, тахипнея и латерална позиция, възникват след 15-минутна интравенозна инфузия на ветеринарномедицинския продукт в доза 0,10 – 0,15 mg/kg. Тези признаци се проявяват в тежка степен, но се самоограничават. Наблюдават се апатия, мидриаза, припадъци и в крайна сметка смърт след 15-минутна интравенозна инфузия на ветеринарномедицинския продукт в доза 0,225 mg/kg.

Няма известен антидот при предозиране на STELFONTA. В случай на неблагоприятни реакции по време на или след предозиране трябва да се приложи поддържаща терапия по преценка на лекуващия ветеринарен лекар.

4.11 Карентен срок

Не е приложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – активатор на протеин киназа С, тигиланол тиглат

Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QL01XX91

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакодинамичните ефекти на тигиланол тиглат са изследвани в редица *in vitro* и *in vivo* проучвания с мишки; не са провеждани фармакодинамични проучвания при кучета или върху клетки на мастно-клетъчни тумори. В тези неклинични фармакологични проучвания е установено, че тигиланол тиглат активира сигналната каскада на протеин киназа С (РКС). Освен това се индуцира некроза в клетки, които са в пряк контакт с тигиланол тиглат.

Показано е, че еднократна интратуморна инжекция на тигиланол тиглат предизвиква бърза и локализирана възпалителна реакция чрез активиране на РКС, загуба на целостта на туморните кръвоносни съдове и предизвикване на смърт на туморните клетки. Тези процеси водят до хеморагична некроза и разрушаване на туморната маса.

При кучета, третирани с тигиланол тиглат, лечението води до остра възпалителна реакция с подуване и еритема, която се разпространява до границите на тумора и съседните области. Тази остра възпалителна реакция обикновено отшумява в рамките на 48 до 96 часа. Некротично разрушаване на тумора се наблюдава в рамките на 4 до 7 дни след лечението, но понякога отнема повече време. При кучетата това се характеризира с потъмняване, свиване и „омекване“ на тумора и изтичане на обилна маса, състояща се от туморни остатъци и изсъхнала кръв. Некротичната туморна маса ще започне да се отделя през исхемична повърхност, образуваща рана с „джоб“ или приличащ на кратер дефект. След това здравата грануляционна тъкан бързо запълва новосъздадената рана, като пълното ѝ затваряне обикновено се наблюдава в рамките на 4 до 6 седмици.

Ефикасността и безопасността на ветеринарномедицинския продукт са оценени в многоцентрово клинично проучване на 123 домашни кучета с един мастно-клетъчен тумор, размерът на който е до 10 cm³ към момента на първоначалното третиране.

Кучета на възраст 1 година или повече се включват в проучването, ако са диагностицирани с подкожен МКТ, разположен или дистално на лакътя или в областта на скакателната става, или с кожен МКТ в I^{ви} или III^{ти} стадий на СЗО, без засягане на регионални лимфни възли или клинични признаци на системно заболяване. Включените кучета са имали тумор с размери под 10 cm³, чиято повърхност не е ожулена или охлузена и не представлява рецидив след хирургична операция, лъчетерапия или системна терапия.

Прилага се следната съпътстваща терапия. Преднизон или преднизолон се започват 2 дни преди третирането по проучването в доза от 0,5 mg/kg перорално два пъти дневно в продължение на 7 дни (2 дни преди, в деня на третирането и 4 дни след третирането), а след това в доза 0,5 mg/kg веднъж дневно за още 3 дни. Фамотидин (0,5 mg/kg перорално два пъти дневно) и дифенхидрамин (2 mg/kg перорално два пъти дневно) се започват в деня на третирането и се продължават за 7 дни. Приложението на ветеринарномедицинския продукт е еднократно в деня на третирането и отново 4

седмици по-късно, ако е открит остатъчен тумор. Повлияването на тумора се измерва чрез RECIST оценки: пълно повлияване (CR), частично повлияване (PR), стабилно заболяване (SD) или прогресиращо заболяване (PD).

Четири седмици след първото третиране 60/80 (75 %) постигат пълно повлияване (CR), а след още четири седмици CR се наблюдава при 8/18 (44,4 %) от останалите кучета, които са третирани два пъти. Следователно общо 68/78 (87,2 %) от кучетата постигат CR след една до две дози на ветеринарномедицинския продукт. От третираните кучета с CR, които са били на разположение за проследяване 8 и 12 седмици след последната инжекция, съответно 59/59 (100 %) и 55/57 (96 %) са нямали заболяване в мястото на третирания тумор.

Ефикасността на продукта при тумори с висока степен (определена чрез цитологично изследване) е оценена само в ограничен брой случаи. Десет от 13 тумора в проучването, които са категоризирани или като с „висока степен“, или като „със съмнение за висока степен“, са третирани със STELFONTA. От тях 5 са постигнали пълно повлияване след 1 или 2 третирания, като четири от тях още са били без тумор 84 дни след първоначалното им третиране. От 5-те случая на пълно повлияване за 3 е потвърдено, че са с „висока степен“, а 2 са „със съмнение за висока степен“.

В това многоцентрово клинично проучване 98 % от кучетата, третирани с ветеринарномедицинския продукт, развиват рана в мястото на третирания тумор (предвидена реакция на лечението). 56,5 % от тези рани зарастват напълно 28 дни след третирането. 42 дни след третирането 76,5 % от раните зарастват изцяло. 84 дни след лечението 96,5 % от раните зарастват изцяло.

5.2 Фармакокинетични особености

Фармакокинетичните параметри на тигиланол тиглат са оценени в едно проучване, което наблюдава системните плазмени нива на 10 кучета след интратуморна инжекция в 5 кожни и 5 подкожни МКТ с препоръчителната доза за лечение. Доза от 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) обем на тумора се използва при животни с обем на тумора, вариращ от 0,1 до 6,8 cm³, която води до нива на доза от 0,002 до 0,145 mg/kg телесна маса (средно 0,071 mg/kg телесна маса).

Поради вариращите дози и ограниченията във времето за пробовземане не може да се получи надеждно определяне на стойностите C_{max} и AUC, но измерванията посочват средна C_{max} 5,86 ng/ml (диапазон: 0,36 – 11,1 ng/ml) и средна AUC_{last} 14,59 час*ng/ml (диапазон: 1,62 – 28,92 час*ng/ml). Наблюдават се големи различия между отделните индивиди при определяне на полуживота след интратуморно инжектиране, който варира от 1,24 до 10,8 часа. Тигиланол тиглат показва flip-flop кинетика (устойчива скорост на освобождаване), тъй като полуживотът след интравенозна инфузия на 0,075 mg/kg при 12 кучета е по-кратък - 0,54 часа.

In vitro метаболитният скрининг в кучешки чернодробни микрозомни показва 21,8 минути полуживот на тигиланол тиглат в хепатоцитите и общо тринадесет метаболита. Метаболитните продукти са по-полярни и наситени с кислород, отколкото изходната субстанция. Проучванията показват някои замени на функционални групи от такова естество, които водят до намалена *in vitro* биологична активност (> 60X намаление на активността на РКС в сравнение с изходната субстанция).

Не е определен пътът на екскрецията на тигиланол тиглат и неговите метаболити. Анализът на проби от урина, фекалии и слюнка, взети от кучета, третиран с ветеринарномедицинския продукт, показват появата на тигиланол тиглат в изолирани проби, без наблюдаване на тенденция или последователност при нива от 11 – 44 ng/g (ml).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Пропиленгликол
Натриев ацетат трихидрат
Оцетна киселина, кристална
Вода за инжекции

6.2 Основни несъвместимости

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 48 месеца.
Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: използвайте незабавно.

6.4 Специални условия за съхранение на продукта

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка с цел предпазване от светлина.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Безцветен стъклен флакон с гумена запушалка с покритие от хлоробутил, алуминиево уплътнение и отчупваща се тапа от полипропилен, съдържащ 2 ml.

Опаковка:

1 флакон в картонена кутия.

6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

EU/2/19/248/001

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото издаване на лиценз за употреба: 15/януари/ 2020 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

ДД/месец/ГГГГ

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата (<http://www.ema.europa.eu/>).

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**
- В. СТАТУС НА МДСОК**
- Г. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите за продажба

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП,
ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

В. СТАТУС НА МДСОК

Не е приложимо.

Г. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

**· УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА МЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

За употреба само от ветеринарен лекар.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

А. ЕТИКЕТ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета
tigilanol tiglate

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

2 ml

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Интратуморно приложение.
Преди употреба прочети листовката.

8. КАРЕНТЕН СРОК

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Преди употреба прочети листовката.
Случайното инжектиране е опасно.

10. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до {месец/година}
След отваряне използвай незабавно.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка с цел предпазване от светлина.

12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Унищожаване: прочети листовката.

13. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

16. НОМЕР НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП

EU/2/19/248/001

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot {номер}

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ МАЛКИ
ОПАКОВКИ ВМП, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

Флакон 2 ml

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета
tigilanol tiglate



2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. СЪДЪРЖАНИЕ СПРЯМО МАСА, ОБЕМ ИЛИ БРОЙ НА ЕДИНИЧНИТЕ ДОЗИ

2 ml

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Интратуморно приложение.

5. КАРЕНТЕН СРОК

6. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot {номер}

7. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до {месец/година}
След отваряне използвай незабавно.

8. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“

Само за ветеринарномедицинска употреба.

В. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА:
STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета

1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

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

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

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

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета
Tigilanol tiglate

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Всеки ml съдържа:

Активна субстанция:

Tigilanol tiglate 1 mg

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За лечение на неподлежащи на хирургично отстраняване, не-метастатични (според класификацията на СЗО) мастно-клетъчни тумори от следните видове при кучета:

- подкожни мастно-клетъчни тумори (разположени където и да било по тялото на кучето) и
- подкожни мастно-клетъчни тумори, разположени или дистално на лакътя или в скакателната става.

Туморите трябва да са с обем по-малък или равен на 8 cm³ и да са достъпни за интратуморноинжектиране.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

За да се ограничи до минимум изтичането на продукт от повърхността на тумора при инжектиране, да не се използва при мастно-клетъчни тумори с нарушена повърхност.

Не прилагайте продукта директно по раневите ръбове на операционната рана след хирургичното отстраняване на тумора.

6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

Манипулирането на мастно-клетъчните тумори може да причини дегрануляция на туморните клетки. Дегрануляцията може да доведе до подуване и зачервяване на и около мястото на тумора, както и до системни клинични реакции, включително стомашни язви и кървене и до потенциално животозастрашаващи усложнения, включително хиповолемичен шок и/или системен възпалителен отговор. За да се намали появата на локални и системни неблагоприятни реакции, свързани с дегрануляция на мастоцити и освобождаване на хистамин, на всички третирани кучета трябва да се приложи съпътстваща поддържаща терапия, включваща кортикостероиди и средства, блокиращи H1- и H2- рецепторите както преди, така и след третирането.

Образуването на рани е предвидена реакция вследствие на лечението и се очаква във всички случаи след прилагането на този ветеринарномедицински продукт. В основното полево проучване максималният размер на раната се наблюдава 7 дни след лечението при повечето пациенти, въпреки че в малък брой случаи размерът на раната се увеличава до 14 дни след лечението. Повечето рани напълно се епителизират отново в рамките на 28 до 42 дни след лечението (има случаи, при които зарастват до 84-ия). В повечето случаи размерът на раната се увеличава при увеличаване размера на тумора. Но това не е надежден прогнозен показател за размера на раната, тежестта на състоянието и за продължителността на зарастване ѝ. Тези рани заздравяват след прилагане на минимални интервенции. Според ветеринарния лекар може да е необходимо прилагането на мерки за третиране на раните. Скоростта на зарастването е свързана с размера на раната.

Често съобщаваните локални неблагоприятни реакции като болка, посиняване/еритема/оток в мястото на инжектиране, куцане с третирания крайник и поява на рана, са свързани с локализирана патология. Раните могат да се разраснат и да покрият значително по-големи площи в сравнение с първоначалния размер на тумора.

Много чести

Леки до умерени:

Болка при инжектиране.

Поява на рана в мястото на инжектиране, свързано с болка и куцота.

Повръщане и тахикардия.

Чести

Тежки:

Куцота, болка, поява на рана в мястото на инжектиране и контрактура на белега.

Летаргия.

Леки до умерени

Уголемяване на дренирания лимфен възел, инфекция на раната, образуване на синини, еритема и оток.

Диария, анорексия, загуба на тегло, тахипнея, летаргия, пирексия, цистит, намален апетит, нова неопластична маса, промени на личностните характеристики/поведението, сърбеж, тремор и кожни улцерации.

Анемия, неутрофилия, повишен брой пръчкоядрени неутрофили, хипоалбуминемия, левкоцитоза, моноцитоза и повишени стойности на креатинкиназата.

Нечести

Тежки:

Инфекция/целулит, загнояване на раната.

Анорексия, намален апетит, сънливост, тахикардия, невропатия и сърбеж.

Левкоцитоза, повишен брой пръчкоядрени неутрофили, тромбоцитопения и повишени стойности на ALT.

Припадъци, нарушено кръвообращение и загуба на важни тъкани.

Леки до умерени:

Поява на преходно възелче около раната

Дехидратация, хеморагия, холестаза, полидипсия, полиурия, регургитация, мелена, метеоризъм, инконтиненция на урината, нетипична дефекация, макулопапуларен обрив, абразия, дерматит, близане, безпокойство.

Протеинурия, тромбоцитоза, повишени нива на ALT и ALP, повишен билирубин, повишен BUN, повишена GGT, повишени триглицериди и хиперкалиемия.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.



8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

STELFONTA се предлага под формата на флакон за еднократна употреба за интратуморно (IT) приложение.

Повърхността на мастно-клетъчния тумор (МКТ), която ще се третира, трябва да е интактна, за да се сведе до минимум изтичането на продукта след IT инжектиране.

Преди прилагане на този ветеринарномедицински продукт е необходимо да се предприеме съпътстваща терапия (кортикостероиди, средства, блокиращи H1- и H2- рецепторите), за да се преодолее рискът от дегрануляция на мастоцитите. Вижте по-долу „Съпътстваща терапия“.

Приложете ветеринарномедицинския продукт като еднократна доза от 0,5 ml на cm³ от обема на тумора, както е определен в деня на дозирането (след започване на съпътстваща терапия), чрез уравненията по-долу:

Изчисляване на размера на тумора: Обем на тумора (cm ³) = ½ (дължина (cm) x ширина (cm) x височина (cm))
Изчисляване на дозата: Обем на дозата STELFONTA (ml) за инжектиране = обем на тумора (cm ³) x 0,5

Максималната доза на ветеринарномедицинския продукт е 0,15 ml/kg телесна маса (съответстваща на 0,15 mg тигиланол тиглат/kg телесна маса), като на куче се прилага не повече от 4 ml, независимо от броя на третираните тумори, обема на тумора или телесната маса на кучето.

Минималната доза на ветеринарномедицинския продукт е 0,1 ml, независимо от обема на тумора или телесната маса на кучето.

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди третиране трябва да се предприемат подходящи хигиенни мерки (напр. подстригване на третираната област).

След като определите правилната доза на ветеринарномедицинския продукт, изтеглете необходимия обем в стерилна луер лок спринцовка с игла размер 23 – 27 G.

Необходимо е повишено внимание, за да се избегне манипулиране на тумора, с цел свеждане до минимум на риска от дегрануляция. За инжектиране иглата се вкарва в туморната маса през едно място за инжектиране. Докато прилагате равномерен натиск върху буталото на спринцовката, движете иглата назад и напред, за да инжектирате ветеринарномедицинския продукт на различни места в рамките на тумора. Трябва да се внимава инжектирането да се ограничи само в туморната маса (без инжектиране по границите или извън периферията на тумора).

Когато приложите цялата доза на ветеринарномедицинския продукт, направете пауза за около 5 секунди, за да се даде възможност за разпространение в тъканта преди изваждане на иглата от тумора.

Мястото на прилагане трябва да бъде покрито през първия ден след третиране, за да се предотврати директен контакт с остатъчен или изтичащ продукт, както и близане на такъв продукт. Работете с превръзката с ръкавици, за да избегнете контакт с продукта. При сериозно секретирание от раната, което може да се случи през първите седмици след прилагане на продукта, раната трябва да бъде покрита.

Ако 4 седмици след първоначалното третиране все още има туморна тъкан, а повърхността на остатъчната маса е интактна, може да се приложи втора доза. Преди да се приложи втората доза, трябва да се измери размерът на остатъчния тумор и да се изчисли новата доза.

Съпътстваща терапия

При всяко третиране със STELFONTA трябва да се прилагат едновременно следните ветеринарномедицински продукти, за да се предотврати вероятността от дегранулация на мастоцитите:

Кортикостероиди (перорален преднизон или преднизолон): започнете лечение 2 дни преди прилагането на STELFONTA с обща доза от 1 mg/kg, приложена по 0,5 mg/kg перорално, два пъти дневно (PO BID), и продължете всеки ден в продължение на 4 дни след лечението (т.е. общо 7 дни). След това намалете дозата на кортикостероидите на единична доза от 0,5 mg/kg перорално, веднъж дневно (PO OID) за още 3 дни.

Блокиращи H1 и H2 рецепторите средства: започнете третиране в деня на приложение на STELFONTA и го продължете за 8 дни.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Не е приложимо.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка с цел предпазване от светлина.

След отваряне използвайте незабавно.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху етикета или картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП:

STELFONTA има ефект върху мастно-клетъчни тумори само в мястото на инжектиране, тъй като продуктът не е системно активен. Поради това STELFONTA не трябва да се използва при метастатично заболяване. Лечението не предотвратява развитието на *de novo* мастно-клетъчни тумори.

Лечението предизвиква промяна в тъканната архитектура. Поради това е малко вероятно да се получи точно хистологично изследване на туморите след лечение.

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Продуктът трябва да се прилага стриктно интратуморно, тъй като другите начини на инжектиране се свързват с неблагоприятни реакции. Непреднамереното интравенозно (IV) приложение трябва да се избягва във всички случаи, тъй като се очаква това да доведе до тежки системни реакции.

След инжектиране на тигиланол тиглат в подкожните тъкани дори при ниски концентрации/дозы, третираните кучета проявяват безпокойство и вокализация, както и тежки локални реакции в местата на инжектиране. Инжектирането в тъкани, които не са неопластични, може да предизвика преходен, локален отговор, водещ до локализирано възпаление, оток, зачервяване и болка. Наблюдавани са случаи на образуване на рана след подкожно инжектиране на тигиланол тиглат.

Третирането индуцира значителна локална възпалителна реакция, която обикновено продължава до около 7 дни. Трябва да се обмисли осигуряване на допълнителна аналгезия, ако е необходимо, въз основа на клинична оценка от ветеринарния лекар. Всяка използвана превръзка трябва да е хлабава, за да позволява възможността за локален оток.

Третирането на тумори с мукокутанна локализация (клепачи, вулва, отвор на препуциума, анус, уста) и по крайниците (напр. лапи, опашка) може да повлияе върху функционалността на органите, а при локализация по крайниците може да доведе до локализирано нарушение на кръвообращението поради локална възпалителна реакция в мястото на третирането, което води до загуба на тъкан и евентуално до необходимост от ампутация.

Продуктът е дразнещ и поради това трябва да се избягва неговата употреба в близост до чувствителни тъкани, по-специално очите.

За да се намали появата на локални и системни неблагоприятни реакции, свързани с дегрануляция на мастоцитите и освобождаване на хистамин, на всички третираните кучета трябва да се осигурят съпътстващи поддържащи терапии, състоящи се от кортикостероиди и средства за блокиране на H1 и H2 рецептори както преди, така и след третирането.

Собствениците трябва да бъдат посъветвани да проверяват за признаци на евентуални реакции на дегрануляция на мастоцитите. Те включват повръщане, анорексия, силна болка, летаргия, загуба на апетит или подуване на по-обширна област. Ако наблюдават признаци на дегрануляция, трябва веднага да се свържат с лекуващия ветеринарен лекар, за да се започне незабавно подходяща терапия.

След третирането винаги трябва да се осигурява наличие на вода за пиене.

Безопасността на продукта не е доказана при кучета на възраст под 12 месеца.

При тумори, които се намират изцяло в подкожната тъкан, без дермално участие, може да е затруднено създаването на място за изход от тялото за отстраняване на некротичните тъкани. Това може да изисква инцизия, за да се даде възможност за дренаж на некротичната тъкан.

Необходимо е да не се допуска поглъщане на туморни остатъци.

Продуктът трябва да се прилага само от ветеринарен лекар.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Специални предпазни мерки, които трябва да се предприемат от професионалния потребител (ветеринарен лекар):

Ветеринарните лекари трябва да информират собственика на домашния любимец за специалните предпазни мерки, които трябва да се предприемат у дома.

Хора с известна свръхчувствителност към тигиланол тиглат или към пропиленгликол трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт. Продуктът предизвиква дразнене и е потенциален кожен сенсibiliзатор.

Случайното самоинжектиране може да предизвика тежко протичащи локални възпалителни реакции, включително болка, подуване, зачервяване и потенциално образуване на рана/некроза, отшумяването на които може да отнеме няколко месеца. По време на прилагането на продукта се изисква повишено внимание, за да се избегне самоинжектиране. Действията на кучетата, които са подложени на лечение с продукта, трябва да бъдат ограничени по подходящ начин, включително чрез седация, ако е необходимо. Използвайте Luer lock спринцовка за прилагане на продукта. При случайно самоинжектиране незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Трябва да се избягва случайният контакт на продукта с кожата, очите или поглъщането му. Непосредствено след прилагане може да се наблюдава изтичане на продукта от мястото на инжектиране. Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от непромокаеми ръкавици за еднократна употреба и предпазни очила, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт и/или се докосва мястото на инжектиране. При контакт с кожата или очите, ги измийте многократно с вода. Ако се появят реакции, като локално зачервяване и подуване, или е погълнат продуктът, да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация. Бременни или кърмещи жени трябва да избягват случайно самоинжектиране, контакт с мястото на инжектиране, изтичащ продукт и туморни остатъци.

Специални предпазни мерки, които трябва да се предприемат от собственика на животното:

В секретите от раната може да има ниско съдържание на остатъчни количества тигиланол тиглат. При сериозно секретирание от раната, което може да се случи през първите седмици след прилагане на продукта, раната трябва да бъде покрита. Ако обаче покриването на раната е противопоказано предвид нейното зарастване, кучето трябва да се държи далеч от деца. Със секретите от раните трябва да се работи само с предпазно оборудване (ръкавици за еднократна употреба).

При контакт със секрети от раната, засегнатата(ите) област(и) на лицето трябва грижливо да се измият. Замърсените области или постелки трябва да бъдат грижливо почистени/измити/изпрани.

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация. Бременни или кърмещи жени трябва да избягват контакт с мястото на инжектиране, изтичащ продукт и туморни остатъци.

Бременност, лактация и фертилитет:

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация или при кучета, предназначени за разплод. Поради това не се препоръчва прилагането на ветеринарномедицинския продукт при тези животни.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Не са известни.

Не са провеждани специфични проучвания на взаимодействията с ветеринарномедицинския продукт, но при полеви изпитвания не са наблюдавани взаимодействия при едновременно приложение с кортикостероиди (преднизон/преднизолон) и блокиращи H1 и H2 рецепторите средства (напр. дифенхидрамин/хлорфенирамин и фамотидин) или с опиоидни аналгетици (напр. трамадол хидрохлорид).

Съпътстващата терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) не е изследвана в основното клинично изпитване, тъй като те не се препоръчват за съпътстваща терапия с кортикостероиди.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

В лабораторно проучване за безопасност, проведено при млади здрави кучета от породата бийгъл, при предозиране се наблюдават признаци като повръщане, след 15-минутна интравенозна инфузия на 0,05 mg тигиланол тиглат/kg. Допълнителни признаци, като олюляваща се походка, тахипнея и латерална позиция, възникват след 15-минутна интравенозна инфузия на ветеринарномедицинския продукт в доза 0,10 – 0,15 mg/kg. Тези признаци се проявяват в тежка степен, но се самоограничават. Наблюдават се апатия, мидриаза, припадъци и в крайна сметка смърт след 15-минутна интравенозна инфузия на ветеринарномедицинския продукт в доза 0,225 mg/kg.

Няма известен антидот при предозиране на STELFONTA. В случай на неблагоприятни реакции по време на или след предозиране трябва да се приложи поддържаща терапия по преценка на лекуващия ветеринарен лекар.

13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

15/01/2020

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Опаковка: 2 ml флакон

Механизъм на действие

Фармакодинамичните ефекти на тигиланол тиглат са изследвани в редица *in vitro* и *in vivo* проучвания с миши; не са провеждани фармакодинамични проучвания при кучета или върху клетки на мастно-клетъчни тумори. В тези неклинични фармакологични проучвания е установено, че тигиланол тиглат активира сигналната каскада на протеин киназа C (PKC). Освен това се индуцира некроза в клетки, които са в пряк контакт с тигиланол тиглат.

Показано е, че еднократна интратуморна инжекция на тигиланол тиглат предизвиква бърза и локализирана възпалителна реакция чрез активиране на PKC, загуба на целостта на туморните кръвоносни съдове и предизвикване на смърт на туморните клетки. Тези процеси водят до хеморагична некроза и разрушаване на туморната маса.

При кучета, третирани с тигиланол тиглат, терапията води до остра възпалителна реакция с подуване и еритема, която се разпространява до границите на тумора и съседните области. Тази остра възпалителна реакция обикновено отшумява в рамките на 48 до 96 часа. Некротично разрушаване на тумора се наблюдава в рамките на 4 до 7 дни след лечението, но понякога отнема повече време. При кучетата това се характеризира с потъмняване, свиване и „омекване“ на тумора и изтичане на обилна маса, състояща се от туморни остатъци и изсъхнала кръв. Некротичната туморна маса ще започне да се отделя през исхемична повърхност, образуваща рана с „джоб“ или приличащ на кратер дефект. След това здравата грануляционна тъкан бързо запълва новосъздадената рана, като пълното ѝ затваряне обикновено се наблюдава в рамките на 4 до 6 седмици.

Ефикасност

Ефикасността и безопасността на ветеринарномедицинския продукт са оценени в многоцентрово клинично проучване на 123 домашни кучета с един мастно-клетъчен тумор, размерът на който е до 10 cm³ към момента на първоначалното лечение.

Кучета на възраст 1 година или повече се включват в проучването, ако са диагностицирани с подкожен МКТ, разположен в или дистално на лакътя или в областта на скакателната става, или с кожен МКТ в I^{ви} или III^{ти} стадий на СЗО, без засягане на регионални лимфни възли или клинични признаци на системно заболяване. Включените кучета са имали тумор с размери под 10 cm³, чиято повърхност не е ожулена или охлузена и не представлява рецидив след хирургична операция, лъчетерапия или системна терапия.

Прилага се следната съпътстваща терапия. Преднизон или преднизолон се започват 2 дни преди третирането по проучването в доза от 0,5 mg/kg перорално два пъти дневно в продължение на 7 дни (2 дни преди, в деня на третирането и 4 дни след третирането), а след това в доза 0,5 mg/kg веднъж дневно за още 3 дни. Фамотидин (0,5 mg/kg перорално два пъти дневно) и дифенхидрамин (2 mg/kg перорално два пъти дневно) се започват в деня на третирането и се продължават за 7 дни. Ветеринарномедицинския продукт се прилага еднократно в деня на третирането и отново 4 седмици по-късно, ако е открит остатъчен тумор. Повлияването на тумора се измерва чрез RECIST оценки: пълно повлияване (CR), частично повлияване (PR), стабилно заболяване (SD) или прогресиращо заболяване (PD).

Четири седмици след първото третиране 60/80 (75 %) постигат пълно повлияване (CR), а след още четири седмици CR се наблюдава при 8/18 (44,4 %) от останалите кучета, които са третирани два пъти. Следователно общо 68/78 (87,2 %) от кучетата постигат CR след една до две дози на ветеринарномедицинския продукт. От третираните кучета с CR, които са били на разположение за проследяване 8 и 12 седмици след последната инжекция, съответно 59/59 (100 %) и 55/57 (96 %) са нямали заболяване в мястото на третирания тумор.

Ефикасността на продукта при тумори с висока степен (определена чрез цитологично изследване) е оценена само в ограничен брой случаи. Десет от 13 тумора в проучването, които са категоризирани или като с „висока степен“, или като „със съмнение за висока степен“, са третирани със STELFONTA. От тях 5 са постигнали пълно повлияване след 1 или 2 третирания, като четири от тях още са били без тумор 84 дни след първоначалното им третиране. От 5-те случая на пълно повлияване за 3 е потвърдено, че са с „висока степен“, а 2 са „със съмнение за висока степен“.

В това многоцентрово клинично проучване 98 % от кучетата, третирани с ветеринарномедицинския продукт, развиват рана в мястото на третирания тумор (предвидена реакция на лечението). 56,5 % от тези рани зарастват напълно 28 дни след третирането. 42 дни след лечението 76,5 % от раните зарастват изцяло. 84 дни след терапията 96,5 % от раните зарастват изцяло.

Фармакокинетика

Фармакокинетичните параметри на тигиланол тиглат са оценени в едно проучване, което наблюдава системните плазмени нива на 10 кучета след интратуморна инжекция в 5 кожни и 5 подкожни МКТ с препоръчителната доза за лечение. Доза от 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) обем на тумора се използва при животни с обем на тумора, вариращ от 0,1 до 6,8 cm³, която води до нива на доза от 0,002 до 0,145 mg/kg телесна маса (средно 0,071 mg/kg телесна маса).

Поради вариращите дози и ограниченията във времето за пробовземане не може да се получи надеждно определяне на стойностите C_{max} и AUC, но измерванията посочват средна C_{max} 5,86 ng/ml (диапазон: 0,36-11,1 ng/ml) и средна AUC_{last} 14,59 час*ng/ml (диапазон: 1,62 – 28,92 час*ng/ml). Наблюдават се големи различия между отделните индивиди при определяне на полуживота след интратуморно инжектиране, който варира от 1,24 до 10,8 часа. Тигиланол тиглат показва flip-flop кинетика (устойчива скорост на освобождаване), тъй като полуживотът след интравенозна инфузия на 0,075 mg/kg при 12 кучета е по-кратък - 0,54 часа.

In vitro метаболитният скрининг в кучешки чернодробни микросоми показва 21,8 минути полуживот на тигиланол тиглат в хепатоцитите и общо тринадесет метаболита. Метаболитните

продукти са по-полярни и наситени с кислород, отколкото изходната субстанция. Проучванията показват някои замени на функционални групи от такова естество, които водят до намалена *in vitro* биологична активност (> 60X намаление на активността на РКС в сравнение с изходната субстанция).

Не е определен пътът на екскрецията на тигиланол тиглат и неговите метаболити. Анализът на проби от урина, фекалии и слюнка, взети от кучета, третирани с ветеринарномедицинския продукт, показват появата на тигиланол тиглат в изолирани проби, без наблюдаване на тенденция или последователност при нива от 11 – 44 ng/g (ml).

За всяка информация относно този ветеринарномедицински продукт, моля, свържете се с териториалния представител на притежателя на лиценз за употреба.

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
Profilvervej 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
тел.: +31-(0)342 427 127

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

VIRBAC France
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

Ирландия

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**Norge**

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
R.do Centro Empresarial
Edp13-Piso 1- Emsc.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 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

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

Sverige
VIRBAC Danmark A/S Firial Sverige
SE-171 21 Solna
Швеция
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