

**I PIELIKUMS**  
**VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

STELFONTA 1 mg/ml šķīdums injekcijām suņiem

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur:

### Aktīvās vielas:

Tigilanova tiiglāts 1 mg

### Palīgvielas:

Palīgvielu un citu sastāvdaļu kvalitatīvais sastāvs
Propilēnglikols
Nātrija acetāta trihidrāts
Etiķskābe, ledus
Ūdens injekcijām

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 3. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 3.1. Mērķsugas

Suņi.

### 3.2. Lietošanas indikācijas katrai mērķsugai

Neoperējamu, nemetastātisku (pēc Pasaules veselības organizācijas (WHO) klasifikācijas) turpmāk minēto tipu tuklo šūnu audzēju ārstēšanai suņiem:

- Ādas tuklo šūnu audzēji (atrodas jebkurā vietā uz suņa),
- Zemādas tuklo šūnu audzēji, kas atrodas uz elkoņa vai distāli no elkoņa vai elkoņa izauguma.

Audzējam jābūt 8 cm<sup>3</sup> lielam vai mazākam, un tam jābūt viegli pieejamā vietā intratumorālas injekcijas veikšanai.

### 3.3. Kontrindikācijas

Lai mazinātu šo veterināro zāļu izdalīšanos no audzēja virsmas pēc injekcijas, nelietot tuklo šūnu audzējiem ar traumētu virsmu.

Neievadīt šīs veterinārās zāles tieši operācijas laukā pēc audzēja ķirurģiskas izņemšanas.

### 3.4. Īpaši brīdinājumi

Šīs veterinārās zāles uz tuklo šūnu audzējiem iedarbojas tikai injekcijas vietā, jo šīs veterinārās zāles nedarbojas sistēmiski. Tāpēc nelietot šīs veterinārās zāles metastāžu gadījumā. Ārstēšana nenovērš *de novo* tuklo šūnu audzēju veidošanos.

Ārstēšana izraisa izmaiņas audu uzbūvē. Tāpēc ir maz ticams, ka pēc ārstēšanas histoloģiskajos izmeklējumos varēs precīzi noteikt audzēja pakāpi.

### 3.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

#### Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērksugām:

Ievadīt šīs veterinārās zāles tikai intratumorāli, jo citi injicēšanas veidi rada blakusparādības. Nepieļaut nejaušu intravenozu šo veterināro zāļu ievadīšanu, jo tas var izraisīt smagu sistēmisku iedarbību. Pēc tigilanolā tiglāta injicēšanas zemādas audos pat mazā koncentrācijā/devā ārstētajiem suņiem novēroja nemieru un vokalizāciju, kā arī smagas lokālas reakcijas injekcijas vietās. Injicēšana ne-neoplastiskajos audos var radīt pārejošu, lokālu reakciju, kas izraisa lokalizētu iekaisumu, tūsku, apsārtumu un sāpes. Pēc tigilanolā tiglāta subkutānas injicēšanas ir novēroti brūču veidošanās gadījumi.

Ārstēšana izraisa ievērojamu lokālu iekaisuma reakciju, kas parasti ilgst līdz apmēram 7 dienām. Plašāka informācija par brūcēm ir sniegta 3.6. un 4.2. apakšpunktā. Pamatojoties uz veterinārārsta klīnisko novērtējumu, jāapsver iespēja par papildu atsāpīnāšanas nepieciešamību. Lietojot pārsējus, tie jāuzliek vaļīgi, lai nodrošinātu vietu paredzamai lokālai tūskai.

Audzēju ārstēšana gļotādas-ādas rajonā (acu plakstiņos, vulvā, ādas kroku atverēs, ānūsā, mutē) un ekstremitātēs (piem., ķepās, astē) var ietekmēt to funkcionalitāti, un var attīstīties lokāla cirkulācijas disfunkcija ekstremitātēs, ko veicina lokāla iekaisuma atbildes reakcija ārstēšanas vietā, tāpēc var rasties audu zudums un iespējama nepieciešamība pēc amputācijas.

Šīs veterinārās zāles ir kairinošas, tāpēc nelietot tās jutīgu audu, jo īpaši acu, tuvumā.

Lai mazinātu ar tuklo šūnu degranulāciju un histamīna izdalīšanos saistītu lokālu un sistēmisku blakusparādību rašanos, visiem ārstētajiem suņiem gan pirms, gan pēc ārstēšanas jānodrošina palīgterapija, lietojot kortikosteroīdus un H1 un H2 receptoru blokatorus (skatīt 3.9. apakšpunktā).

Informēt suņu īpašniekus, ka dzīvnieks jānovēro uz iespējamo tuklo šūnu degranulācijas pazīmju rašanos. Tās ietver vemšanu, anoreksiju, spēcīgas sāpes, letarģiju, ēstgribas trūkumu vai plašu pietūkumu. Ja novērotas degranulācijas pazīmes, jāsaazinās ar ārstējošo veterinārārstu, lai varētu nekavējoties uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

Pēc šo veterināro zāļu lietošanas sunim vienmēr jābūt pieejamam dzeramajam ūdenim.

Nav noteikts šo veterināro zāļu drošums suņiem, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Audzējiem, kas pilnībā lokalizēti zemādas audos bez pazīmēm ādas slānī, var būt grūti izveidot izejas vietu nekrotisko audu izņemšanai. Tāpēc var būt nepieciešams iegriezums, lai nodrošinātu nekrotisko audu drenāžu.

Novērst iespēju, ka dzīvnieki varētu apēst audzēja atliekas.

Šīs veterinārās zāles drīkst ievadīt tikai praktizējošs veterinārārsts.

#### Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

##### *Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro profesionālim (veterinārārstam):*

Veterinārārstiem jāinformē dzīvnieku īpašnieki par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas jāveic mājās.

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret tigilanolā tiglātu vai propilēnglikolu jāizvairās no saskares

ar šīm veterinārajām zālēm. Šīs veterinārās zāles ir kairinošas un var potenciāli izraisīt ādas sensibilizāciju.

Pēc nejaušas pašinjicēšanas var rasties smagas, lokālas iekaisuma reakcijas, tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums un potenciāla brūces veidošanās/nekroze, ko var novērot vairākus mēnešus. Ārstēšanas laikā jāievēro piesardzība, lai izvairītos no pašinjicēšanas. Suņiem ārstēšanas laikā ar šīm veterinārajām zālēm ir atbilstoši jāierobežo kustības, tostarp ar sedāciju, ja nepieciešams. Šo veterināro zāļu ievadīšanai izmantot *Luer lock* tipa šļirci. Ja notikusi nejaūša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju ārstam.

Izvairīties no nejaušas saskares ar ādu, acīm vai nejaušas norīšanas. Uzreiz pēc ievadīšanas var notikt šo veterināro zāļu izdalīšanās no injekcijas vietas. Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm un/vai pieskaroties injekcijas vietai, izmantot individuālos aizsardzības līdzekļus, kas ietver vienreizlietojamus, necaurļaidīgus cimdus un aizsargbrilles. Ja šīs veterinārās zāles nonākušas uz ādas vai acīs, nekavējoties skalot skarto ādu vai acis ar ūdeni. Ja parādās tādi simptomi kā lokāls apsārtums un pietūkums vai šīs veterinārās zāles tikušas norītas, konsultēties ar ārstu un uzrādīt viņam lietošanas instrukciju.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāizvairās no nejaušas pašinjicēšanas, saskares ar injekcijas vietu, izplūdušajām veterinārajām zālēm un audzēja atmirušajām daļām.

*Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro dzīvnieka īpašniekam:*

Brūces atmirušās daļas var saturēt nelielu daudzumu tigitāna tigitāna. Ja no brūces spēcīgi izdalās atmirušās daļas, kas var notikt pirmajās nedēļās pēc šo veterināro zāļu ievadīšanas, brūce ir jānosedz. Ja brūces sadzīšanas laikā tās nosegšana ir kontraindicēta, jānovērš suņa saskare ar bērniem. Ar brūces atmirušajām daļām jārīkojas tikai aizsargapģērbā (vienreizlietojamās cimdās).

Pēc jebkādas saskares ar brūces atmirušajām daļām skartā(-s) ķermeņa vieta(-s) ir rūpīgi jānomazgā. Kontaminētās vietas vai guļvietas materiāli ir rūpīgi jānotīra/jānomazgā.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāuzmanās, lai nesaskartos ar injekcijas vietu, izplūdušajām veterinārajām zālēm un audzēja atliekām.

Īpaši piesardzības pasākumi vides aizsardzībai:

Nav piemērojami.

### 3.6. Blakusparādības

Suņi:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam / 10 ārstētiem dzīvniekiem):	Tūlītējas sāpes pēc injekcijas <sup>3</sup> , sāpes injekcijas vietā <sup>3</sup> Brūce <sup>1,3</sup> , Klibums <sup>2,3</sup> , Vemšana <sup>3</sup> , Tahikardija <sup>3</sup>
Bieži (1 līdz 10 dzīvniekiem / 100 ārstētiem dzīvniekiem):	Eritēma injekcijas vietā <sup>3,6</sup> , infekcija injekcijas vietā <sup>3</sup> , pietūkums injekcijas vietā <sup>3,6</sup> , zilums injekcijas vietā <sup>3</sup> , tūska injekcijas vietā <sup>3</sup> , rēta uzklāšanas vietā <sup>4</sup> , ādas čūla <sup>3</sup> uzvedības traucējumi <sup>3</sup> , Palielināts limfmezgls (lokalizēts) <sup>3</sup> , Diareja <sup>3</sup>

	Anēmija <sup>3</sup> , neitrofilija <sup>3</sup> , paaugstināts neitrofilo leikocītu skaits <sup>3</sup> , hipoalbuminēmija <sup>3</sup> , leikocitoze <sup>3</sup> , monocitoze <sup>3</sup> , paaugstināts kreatīnkināzes līmenis <sup>3</sup> Klibums <sup>2, 4</sup> , Neoplāzija <sup>3</sup> , Trīce <sup>3</sup> , Cistīts <sup>3</sup> , Tahikardija <sup>3</sup> , Nieveze <sup>3</sup> , Letarģija <sup>3, 4</sup> , anoreksija <sup>3</sup> , samazināta ēstgriba <sup>3</sup> , svara zudums <sup>3</sup> , pireksija <sup>3</sup>
Retāk (1 līdz 10 dzīvniekiem / 1 000 ārstētiem dzīvniekiem):	Mezglīņu veidošanās injekcijas vietā (pārejoša) <sup>3</sup> , pirksta amputācija Ekstremitāšu amputācija; astes amputācija <sup>5</sup> Neatbilstoša defekācija <sup>3</sup> , nemiers <sup>3</sup> , Asiņošana <sup>3</sup> , Asinsrites traucējumi <sup>4, 5</sup> , tahikardija <sup>4</sup> , Regurgitācija <sup>3</sup> , flutalence <sup>3</sup> , melēna <sup>3</sup> , holestāze <sup>3</sup> , Hiperkalēmija <sup>3</sup> , proteinūrija <sup>3</sup> , leikocitoze <sup>4</sup> , palielināts stabīnkodolaino leikocītu skaits <sup>4</sup> , trombocitopēnija <sup>4</sup> , trombocitoze <sup>3</sup> , paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALT) līmenis <sup>4</sup> , paaugstināts sārmainās fosfatāzes (ALP) līmenis serumā <sup>3</sup> , paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis <sup>3</sup> , paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes (GGT) līmenis <sup>3</sup> , paaugstināts triglicerīdu līmenis <sup>3</sup> , paaugstināts urīnvielas slāpekļa (BUN) līmenis asinīs <sup>3</sup> , Miegainība <sup>4</sup> , neiropātija <sup>4</sup> , lēkme <sup>4</sup> , Poliūrija <sup>3</sup> , urīna nesaturēšana <sup>3</sup> , Flegmona (celulīts) <sup>4</sup> , lokāla ādas atdalīšanās (brūces lobīšanās) <sup>4</sup> , dermatīts <sup>3</sup> , Laizīšanās <sup>3</sup> , makululopapulāri izsitumi <sup>3</sup> , nieze <sup>4</sup> , Anoreksija <sup>4</sup> , nobrāzums <sup>3</sup> , samazināta ēstgriba <sup>4</sup> , dehidratācija <sup>3</sup> , polidipsija <sup>3</sup> , anafilaktiska tipa reakcija <sup>6</sup>
Nenoteikts biežums (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):	Kuņģa čūla <sup>6</sup> Asiņošana <sup>6</sup> , hipovolēmiskais šoks <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Brūču veidošanās ir paredzama reakcija uz ārstēšanu, un tā ir sagaidāma pēc šo veterināro zāļu lietošanas visos gadījumos. Galvenajā lauka pētījumā lielākajai daļai pacientu maksimālais brūces laukums tika novērots 7 dienas pēc ārstēšanas, lai gan nelielā skaitā gadījumu brūces izmērs palielinājās līdz pat 14 dienām pēc ārstēšanas. Lielākā daļa brūču pilnībā atjaunojās epitelizējoties 28 līdz 42 dienu laikā pēc ārstēšanas (atsevišķos gadījumos brūce sadzija līdz 84. dienai). Vairumā gadījumu brūces laukums palielināsies, palielinoties audzēja izmēram. Tomēr tas nav uzticams brūces lieluma vai smaguma pakāpes, kā arī dzišanas ilguma prognozētājs. Šīs brūces sadzīst pēc sekundāras dzišanas ar minimālu iejaukšanos. Ārstējošais veterinārārstis var pieprasīt veikt brūču aprūpes pasākumus, ja tos uzskata par nepieciešamiem. Dzišanas ātrums ir atkarīgs no brūces lieluma. Brūces var attīstīties, aptverot ievērojami lielākas platības nekā audzēja sākotnējais izmērs.

<sup>2</sup> ārstētajā ekstremitātē.

<sup>3</sup> vieglas līdz vidēji smagas

<sup>4</sup> smagas

<sup>5</sup> un svarīgu audu zudums

<sup>6</sup> audzēja šūnu degranulācijas rezultātā, manipulējot ar tuklo šūnu audzējiem. Lai samazinātu vietējo un sistēmisko blakusparādību, kas saistītas ar mastocītu degranulāciju un histamīna atbrīvošanos, rašanos, visiem

ārstētajiem suņiem jānodrošina vienlaicīga atbalsta terapija, kas sastāv no kortikosteroīdiem un H1 un H2 receptoru blokatoriem, gan pirms, gan pēc ārstēšanas.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ziņojumus vēlams nosūtīt ar veterinārārsta starpniecību vai nu tirdzniecības atļaujas turētājam vai tā vietējam pārstāvim vai valsts kompetentajai iestādei, izmantojot nacionālo ziņošanas sistēmu. Attiecīgo kontaktinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### 3.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums suņiem grūsnības vai laktācijas laikā, vai vaislai paredzētiem suņiem. Tādēļ šādiem dzīvniekiem nav ieteicams lietot šīs veterinārās zāles.

### 3.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināma.

Nav veikti īpaši mijiedarbības pētījumi ar šīm veterinārajām zālēm, bet lauka pētījumos nav novērota mijiedarbība, lietojot vienlaikus ar kortikosteroīdiem (prednizonu/prednizolonu) un H1 un H2 receptoru blokatoriem (piemēram, difenhidramīnu/hlorfeniramīnu un famotidīnu) vai ar opioīdu grupas pretsāpju līdzekļiem (piemēram, tramadola hidrohlorīdu).

Vienlaicīga lietošana ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) nav pētīta klīniskajā pamatpētījumā, jo tos nav ieteicams lietot vienlaikus ar kortikosteroīdiem.

### 3.9. Lietošanas veids un devas

Intratumorālai lietošanai.

Šīs veterinārās zāles ir pieejamas vienas devas flakonā un ir paredzētas intratumorālai injekcijai.

Ārstēšanai paredzētā tuklo šūnu audzēja (TŠA) virsmai jābūt neskartai, lai pēc intratumorālas injekcijas mazinātu šo veterināro zāļu izdalīšanos no audzēja virsmas.

Pirms šo veterināro zāļu ievadīšanas ir svarīgi, ka tiek uzsākta vienlaicīga ārstēšana (ar kortikosteroīdiem, H1 un H2 receptoru blokatoriem), lai mazinātu tuklo šūnu degranulācijas risku. Skatīt tālāk sadaļu "Vienlaicīga ārstēšana".

Ievadīt šīs veterinārās zāles vienā devā 0,5 ml uz 1 cm<sup>3</sup> audzēja tilpuma, aprēķinot dozēšanas dienā (pēc vienlaicīgās ārstēšanas uzsākšanas) saskaņā ar zemāk dotajiem vienādojumiem:

Audzēja lieluma aprēķins:

$$\text{Audzēja tilpums (cm}^3\text{)} = (\text{garums (cm)} \times \text{platums (cm)} \times \text{augstums (cm)}) \times \frac{1}{2}$$

Devas aprēķins:

$$\text{Injicēšanai paredzētā STELFONTA deva (ml)} = \text{audzēja tilpums (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Šo veterināro zāļu **maksimālā deva** ir 0,15 ml/kg ķermeņa svara (atbilst 0,15 mg tigilnola tiglāta/kg ķermeņa svara), vienam sunim ievadot ne vairāk kā 4 ml neatkarīgi no ārstējamo audzēju skaita, audzēja tilpuma vai suņa ķermeņa svara.

Šo veterināro zāļu **minimālā deva** ir 0,1 ml neatkarīgi no audzēja tilpuma vai suņa ķermeņa svara.

Pirms ārstēšanas veikt atbilstošus higiēnas pasākumus (piemēram, noskūt ārstējamo vietu).

Kad noteikta pareizā šo veterināro zāļu deva, ievilkt vajadzīgo šo veterināro zāļu daudzumu sterilā *Luer lock* tipa šļircē ar 23-27 G adatu.

Izvairīties no liekām manipulācijām ar audzēju, lai mazinātu degranulācijas risku. Veicot injekciju, iedurt adatu audzēja masā caur vienu injekcijas vietu. Vienmērīgi spiežot šļirces virzuli, vēdekļveidā kustināt adatu uz priekšu un atpakaļ, lai injicētu šīs veterinārās zāles dažādās audzēja vietās. Uzmanīties, lai injekcijas tiktu veiktas tikai audzēja masā (injekciju nedrīkst veikt audzēja malās vai ārpus tām).

Kad ievadīta visa šo veterināro zāļu deva, nogaidīt 5 sekundes, lai zāles izkliedētos audos, un tikai tad izvilkst adatu no audzēja.

Pirmajā dienā pēc ārstēšanas brūce ir jānosiedz, lai novērstu tiešu saskari ar atlikušajām zālēm vai zālēm, kas izdalās no injekcijas vietas, kā arī šo veterināro zāļu laizīšanu. Rīkojoties ar brūces pārsēju, lietot cimdus, lai izvairītos no tiešas saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Ja pastiprināti izdalās brūces atmirušās daļas, kas var notikt pirmajās nedēļās pēc šo veterināro zāļu ievadīšanas, brūce ir jānosiedz.

Ja 4 nedēļas pēc sākotnējās ārstēšanas ir saglabājušies audzēja audi un atlikušās audzēja masas virsma ir vesela, var ievadīt otru devu. Pirms otrās devas ievadīšanas jāizmēra atlikušā audzēja lielums un jāaprēķina jauna deva.

### Vienlaicīga ārstēšana

Lai mazinātu tuklo šūnu degranulācijas iespējamību, ārstējot ar šīm veterinārajām zālēm, vienlaikus katru reizi papildus jālieto šādas zāles:

Kortikosteroīdi (iekšķīgi lietojams prednizons vai prednizolons): ārstēšana jāsāk 2 dienas pirms ārstēšanas ar šīm veterinārajām zālēm kopējā devā 1 mg/kg ķermeņa svara, lietojot iekšķīgi 0,5 mg/kg ķermeņa svara, divreiz dienā (*per os bis in die* (PO BID)) un jāturpina lietot katru dienu līdz 4 dienām pēc ārstēšanas ar STELFONTA (t.i., kopā 7 dienas). Pēc tam kortikosteroīdu deva jāsamazina līdz vienai devai 0,5 mg/kg ķermeņa svara iekšķīgi vienreiz dienā (*per os omne in die* (PO OID)) nākamās 3 dienas.

H1 un H2 receptoru blokatori: ārstēšana jāuzsāk vienā dienā ar šo veterināro zāļu ievadīšanu un jāturpina 8 dienas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **3.10. Pārdozēšanas simptomi (ārkārtas procedūras un antidoti, ja piemērojami)**

Laboratoriskajā drošuma pētījumā, ko veica ar jauniem, veselīgiem bīglu šķirnes vīrišķās kārtas suņiem, tika novērotas pārdozēšanas pazīmes, piemēram, vemšana, pēc 15 minūšu ilgās tigidanola tigidāna intravenozas infūzijas devā 0,05 mg/kg ķermeņa svara. Vēl citas pazīmes, piemēram, grīlošanās, tahipnoja un gulēšana uz sāniem, tika novērota pēc 15 minūšu ilgās šo veterināro zāļu intravenozas infūzijas devā 0,10-0,15 mg/kg ķermeņa svara. Šīs pazīmes bija smagas, bet pārgāja bez ārstēšanas. Pēc 15 minūšu ilgās intravenozas infūzijas devā 0,225 mg/kg ķermeņa svara tika novērota apātija, midriāze, krampji un tad nāve.

Šo veterināro zāļu pārdozēšanai antidots nav zināms. Ja pārdozēšanas laikā vai pēc tās rodas blakusparādības, piemērot atbalsta terapiju pēc ārstējošā veterinārārsta ieskatiem.

### **3.11. Īpaši lietošanas ierobežojumi un īpaši lietošanas nosacījumi, tostarp antimikrobiālo un pretparazītu veterināro zāļu lietošanas ierobežojumi, lai ierobežotu rezistences veidošanās risku**

Drīkst ievadīt tikai praktizējošs veterinārārsts.

### **3.12. Ierobežojumu periods**

Nav piemērojams.

## 4. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 4.1. ATĶvet kods:

QL01XX91

### 4.2. Farmakodinamiskās īpašības

Tigilanola tiglāta farmakodinamiskā iedarbība ir pētīta vairākos *in vitro* un *in vivo* pētījumos pelēm. Nav veikti farmakodinamiskie pētījumi suņiem vai uz tuklo šūnu audzēja šūnām. Šajos neklīniskajos farmakoloģiskajos pētījumos tika pierādīts, ka tigilanola tiglāts aktivizē proteīnkināzes C (PKC) signālu kaskādi. Turklāt šūnās, kas tieši saskaras ar tigilanola tiglātu, tika ierosināta audzēja šūnu nekroze.

Pierādīts, ka vienreizēja intratumorāla tigilanola tiglāta injekcija izraisa ātru un lokalizētu iekaisuma reakciju, aktivizējot PKC, izjaucot audzēja asinsvadu sistēmu un ierosinot audzēja šūnu nāvi. Šie procesi izraisa hemorāģisku nekrozi un audzēja masas sabrukšanu.

Ar tigilanola tiglātu ārstētajiem suņiem ārstēšana izraisa akūtu iekaisuma reakciju ar pietūkumu un eritēmu, kas plešas līdz audzēja malām un tuvākajam apvidum. Šāda akūta iekaisuma reakcija parasti pazūd 48 līdz 96 stundu laikā. Nekrotiska audzēja sabrukšana tiek novērota 4 līdz 7 dienu laikā pēc ārstēšanas, bet reizēm ilgāk. Suņiem tai ir raksturīga audzēja melnēšana, saraušanās un "mīkstināšanās", kā arī bieži izdalījumi, kas sastāv no audzēja atliekām un sakaltušām asinīm. Nekrotiskā audzēja masa sāks atdalīties caur išēmisko virsmu, veidojot brūci ar kabatu vai krāterveida defektu. Pēc tam veselie granulācijas audi ātri aizpilda jaunās brūces pamatni, un pilnīga brūces noslēgšanās parasti notiek 4 līdz 6 nedēļu laikā.

Šo veterināro zāļu iedarbīgumu un drošumu vērtēja daudzcentru klīniskajā pētījumā, iesaistot 123 klientiem piederošus suņus ar vienu tuklo šūnu audzēju, kura lielums sākotnējās ārstēšanas laikā bija līdz 10 cm<sup>3</sup>.

Pētījumā tika iekļauti vienu gadu veci vai vecāki suņi, kuriem bija diagnosticēts zemādas TŠA, kas atradās uz elkoņa vai distāli no elkoņa vai elkoņa izauguma, vai ādas TŠA Ia vai IIIa stadijā bez reģionālo limfmezglu iesaistes vai bez sistēmiskām slimības klīniskajām pazīmēm. Pētījumā iekļautajiem suņiem bija izmērāms audzējs, kas bija mazāks nekā 10 cm<sup>3</sup> un nebija noberzts vai nobrāzts, kā arī nebija atjaunojies pēc ķirurģiskas operācijas, staru terapijas vai sistēmiskas ārstēšanas.

Vienlaikus tika doti tālāk minētie medikamenti. Prednizona vai prednizolona lietošana tika uzsākta 2 dienas pirms ārstēšanas pētījuma laikā devā 0,5 mg/kg ķermeņa svara iekšķīgi divreiz dienā 7 dienas (2 dienas pirms ārstēšanas, ārstēšanas dienā un 4 dienas pēc ārstēšanas), pēc tam 0,5 mg/kg ķermeņa svara vienreiz dienā vēl 3 dienas. Famotidīna (0,5 mg/kg ķermeņa svara iekšķīgi divreiz dienā) un difenhidramīna (2 mg/kg ķermeņa svara iekšķīgi divreiz dienā) lietošanu uzsāka pētāmās terapijas dienā un turpināja 7 dienas. Ārstēšanu ar šīm veterinārajām zālēm veica vienreiz terapijas dienā un atkārtoti pēc 4 nedēļām, ja tika konstatētas audzēja paliekas. Audzēja reakcija tika mērīta pēc Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) skalas: pilnīga atbildes reakcija (PAR), daļēja atbildes reakcija (DAR), stabila slimība (SS) vai progresējoša slimība (PS).

Četras nedēļas pēc pirmās ārstēšanas 60/80 (75 %) suņu bija panākta pilnīga atbildes reakcija (PAR), un vēl pēc četrām nedēļām PAR novēroja 8/18 (44,4 %) pārējo suņu, kuri tika ārstēti divreiz. Līdz ar to kopumā 68/78 (87,2 %) suņu tika panākts PAR rezultāts pēc vienas vai divām šo veterināro zāļu devām. No ārstētajiem suņiem, kuriem bija PAR un kurus varēja apsekot 8 un 12 nedēļas pēc pēdējās injekcijas, attiecīgi 59/59 (100 %) un 55/57 (96 %) suņu joprojām nenovēroja slimības recidīvu ārstētajā vietā.

Šo veterināro zāļu iedarbība augstas pakāpes audzēju ārstēšanā (nosakot pēc citoloģiskās klasifikācijas) tika vērtēta tikai ierobežotā skaitā gadījumu. Pētījumā 10 no 13 audzējiem, kuri tika klasificēti kā “augstas pakāpes” vai “ar aizdomām par augstu pakāpi”, tika ārstēti ar šīm veterinārajām zālēm. No tiem 5 gadījumos tika panākta pilnīga atbildes reakcija pēc 1 vai 2 ārstēšanas reizēm, un četros no šiem gadījumiem audzējs joprojām nebija atgriezies 84 dienas pēc pēdējās ārstēšanas reizes. No 5 pilnīgas atbildes reakcijas gadījumiem 3 gadījumos tika apstiprināts, ka audzējs ir “augstas pakāpes”, un 2 gadījumos bija “aizdomas par augstu pakāpi”.

Šajā daudzcentru klīniskajā pētījumā 98 % suņu, kurus ārstēja ar šīm veterinārajām zālēm, ārstētā audzēja vietā izveidojās brūce (paredzama reakcija uz ārstēšanu). Šīs brūces 56,5 % gadījumu bija pilnībā sadzijušas 28. dienā pēc ārstēšanas. Līdz 42. dienai pēc ārstēšanas pilnībā sadzijuši bija 76,5 % brūču. Līdz 84. dienai pēc ārstēšanas pilnībā sadzijuši bija 96,5 % brūču.

### 4.3. Farmakokinētiskās īpašības

Tigilanova tiglāta farmakokinētiskie parametri tika vērtēti pētījumā, kurā uzraudzīja sistēmisko līmeni plazmā 10 suņiem pēc ieteicamās ārstēšanas devas intratumorālas injicēšanas 5 ādas un 5 zemādas TŠA. Dzīvniekiem, kuriem audzējs bija robežās no 0,1 līdz 6,8 cm<sup>3</sup>, tika lietota deva 0,5 mg/cm<sup>3</sup> (= 0,5 ml/cm<sup>3</sup>) audzēja tilpuma, un iegūtais devu lielums bija diapazonā no 0,002 līdz 0,145 mg/kg ķermeņa svara (vidēji 0,071 mg/kg ķermeņa svara).

Sakarā ar atšķirīgajām devām un paraugu ņemšanas laika ierobežojumiem nebija iespējams ticami noskaidrot C<sub>max</sub> un AUC vērtības, bet mērījumi liecina, ka vidējā C<sub>max</sub> vērtība bija 5,86 ng/ml (diapazons: 0,36 – 11,1 ng/ml) un vidējā AUC<sub>last</sub> vērtība bija 14,59 h\*ng/ml (diapazons: 1,62-28,92 h\*ng/ml). Liela variabilitāte starp indivīdiem tika novērota, nosakot eliminācijas pusperiodu pēc intratumorālas injekcijas, un tā svārstījās no 1,24 līdz 10,8 stundām. Iespējams, ka tigilanova tiglātam piemīt trigerveida kinētika (noturīgs izdalīšanās ātrums), jo tika konstatēts ievērojami īsāks pusperiods (0,54 stundas) pēc tā intravenozas infūzijas devā 0,075 mg/kg ķermeņa svara 12 suņiem.

*In vitro* metabolītu skrīningā suņu aknu mikrosomās tika pierādīts, ka tigilanova tiglāta eliminācijas pusperiods hepatocītos ir 21,8 minūtes un kopumā ir trīspadsmit metabolīti. Metabolisma produkti bija polārāki un ar augstāku oksidācijas pakāpi nekā pamatsavienojums. Pētījumos pierādīts, ka daži šāda veida funkcionālo grupu aizvietojumi izraisa samazinātu *in vitro* bioloģisko aktivitāti (> 60 reižu mazāku PKC aktivitāti nekā pamatsavienojumam).

Tigilanova tiglāta vai tā metabolītu izdalīšanās ceļš nav noteikts. Analizējot ar šīm veterinārajām zālēm ārstēto suņu urīna, fekāliju un siekalu paraugus, tigilanova tiglāta klātbūtne tika konstatēta atsevišķos paraugos 11 – 44 ng/g (ml) līmenī, nenovērojot īpašas tendences vai konsekvences.

## 5. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 5.1. Būtiska nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, nelietot šīs veterinārās zāles maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

### 5.2. Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētajā iepakojumā: 4 gadi.  
Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.

### 5.3. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).  
Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

#### **5.4. Tiešā iepakojuma veids un saturs**

Bezkrāsains stikla flakons ar hlorbutila gumijas aizbāzni, alumīnija vāciņu un noraujamu augšējo polipropilēna disku, kas satur 2 ml.

Iepakojuma lielums:

1 flakons kartona kastītē.

#### **5.5. Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai**

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm.

### **6. TIRDZniecības atļaujas turētājs**

QBiotics Netherlands B.V.

### **7. TIRDZniecības atļaujas numurs(-i)**

EU/2/19/248/001

### **8. Pirmās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas datums**

Pirmās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas datums: 2020. gada 15. janvāris

### **9. Veterināro zāļu apraksta pēdējās pārskatīšanas datums**

{MM/GGGG}

### **10. Veterināro zāļu klasifikācija**

Recepšu veterinārās zāles.

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **II PIELIKUMS**

### **CITI TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIEŠĶIRŠANAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

Nav.

**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMS**

**UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA****KARTONA KASTĪTE****1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

STELFONTA 1 mg/ml šķīdums injekcijām suņiem

**2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM**

tigilanol tiglāte 1 mg/ml

**3. IEPAKOJUMA LIELUMS**

2 ml

**4. MĒRĶSUGAS**

Suņi

**5. INDIKĀCIJAS****6. LIETOŠANAS VEIDI**

Intratumorālai lietošanai.

**7. IEROBEŽOJUMU PERIODI****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Exp. {mm/gggg}

Pēc caurduršanas izlietot nekavējoties.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasadēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. VĀRDI “PIRMS LIETOŠANAS IZLASIET LIETOŠANAS INSTRUKCIJU”**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**11. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”**

Lietošanai dzīvniekiem.

**12. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**13. TIRDZniecības atļaujas turētājs**

QBiotics Netherlands B.V.

**14. TIRDZniecības atļaujas numuri**

EU/2/19/248/001

**15. SĒRIJAS NUMURS**

Lot {numurs}

**UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA**

**FLAKONS 2 ml**

**1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

STELFONTA



**2. AKTĪVO VIELU KVANTITATĪVIE DATI**

tigilanol tiglāte 1 mg/ml

**3. SĒRIJAS NUMURS**

Lot {numurs}

**4. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Exp. {mm/gggg}

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

### 1. Veterināro zāļu nosaukums

STELFONTA 1 mg/ml šķīdums injekcijām suņiem

### 2. Sastāvs

Katrs ml satur:

**Aktīvā viela:**

Tigilanova tiglāts (tigilanol tiglāte) 1 mg

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

### 3. Mērķsugas

Suņi.



### 4. Lietošanas indikācijas

Neoperējamu, nemetastātisku (pēc Pasaules veselības organizācijas (WHO) klasifikācijas) turpmāk minēto tipu tuklo šūnu audzēju ārstēšanai suņiem:

- Ādas tuklo šūnu audzēji (atrodas jebkurā vietā uz suņa),
- Zemādas tuklo šūnu audzēji, kas atrodas uz elkoņa vai distāli no elkoņa vai elkoņa izauguma.

Audzējam jābūt 8 cm<sup>3</sup> lielam vai mazākam, un tam jābūt viegli pieejamā vietā, intratumorālas injekcijas veikšanai.

### 5. Kontrindikācijas

Lai mazinātu šo veterināro zāļu izdalīšanos no audzēja virsmas pēc injekcijas, nelietot tuklo šūnu audzējiem ar traumētu virsmu.

Neievadīt šīs veterinārās zāles tieši ķirurģiskajās robežās pēc audzēja ķirurģiskas izņemšanas.

### 6. Īpaši brīdinājumi

Īpaši brīdinājumi:

Šīs veterinārās zāles uz tuklo šūnu audzējiem iedarbojas tikai injekcijas vietā, jo šīs veterinārās zāles nedarbojas sistēmiski. Tāpēc nelietot šīs veterinārās zāles metastāžu gadījumā. Ārstēšana nenovērs *de novo* tuklo šūnu audzēju veidošanos.

Ārstēšana izraisa izmaiņas audu uzbūvē. Tāpēc ir maz ticams, ka pēc ārstēšanas histoloģiskajos izmeklējumos varēs precīzi noteikt audzēja pakāpi.

#### Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērksugām:

Ievadīt šīs veterinārās zāles tikai intratumorāli, jo citi injicēšanas veidi rada blakusparādības. Nepieļaut nejaušu intravenozu šo veterināro zāļu ievadīšanu, jo tas var izraisīt smagu sistēmisku iedarbību.

Pēc tigilanolā tiglāta injicēšanas zemādas audos pat mazā koncentrācijā/devā ārstētajiem suņiem novēroja nemieru un vokalizāciju, kā arī smagas lokālas reakcijas injekcijas vietās. Injicēšana ne-neoplastiskajos audos var radīt pārejošu, lokālu reakciju, kas veido lokalizētu iekaisumu, tūsku, apsārtumu un sāpes. Pēc tigilanolā tiglāta subkutānas injicēšanas ir novēroti brūču veidošanās gadījumi.

Ārstēšana izraisa ievērojamu lokālu iekaisuma reakciju, kas parasti ilgst līdz apmēram 7 dienām. Pamatojoties uz veterinārārsta klīnisko novērtējumu, jāapsver iespēja par papildu atsāpīnāšanas nepieciešamību. Lietojot pārsējus, tie jāuzliek vaļīgi, lai nodrošinātu vietu paredzamajai lokālai tūskai.

Audzēju ārstēšana gļotādas-ādas rajonā (acu plakstiņos, vulvā, ādas kroku atverēs, ānūsā, mutē) un ekstremitātēs (piem., ķepās, astē) var ietekmēt to funkcionalitāti, un var attīstīties lokāla cirkulācijas disfunkcija ekstremitātēs, ko veicina lokāla iekaisuma atbildes reakcija ārstēšanas vietā, tāpēc var rasties audu zudums un iespējama nepieciešamība pēc amputācijas.

Šīs veterinārās zāles ir kairinošas, tāpēc nelietot tās jutīgu audu, jo īpaši acu, tuvumā.

Lai mazinātu ar tuklo šūnu degranulāciju un histamīna izdalīšanos saistītu lokālu un sistēmisku blakusparādību rašanos, visiem ārstētajiem suņiem gan pirms, gan pēc ārstēšanas jānodrošina palīgterapija, kas sastāv no kortikosteroīdiem un H1 un H2 receptoru blokatoriem.

Informēt suņu īpašniekus, ka dzīvnieks jānovēro uz iespējamo tuklo šūnu degranulācijas pazīmju rašanos. Tās ietver vemšanu, anoreksiju, spēcīgas sāpes, letarģiju, ēstgribas trūkumu vai plašu pietūkumu. Ja novērotas degranulācijas pazīmes, uzreiz jāsazinās ar ārstējošo veterinārārstu, lai varētu nekavējoties uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

Pēc šo veterināro zāļu lietošanas sunim vienmēr jābūt pieejamam dzeramajam ūdenim.

Nav noteikts šo veterināro zāļu drošums suņiem, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Audzējiem, kas pilnībā lokalizēti zemādas audos bez pazīmēm ādas slānī, var būt grūti izveidot izejas vietu nekrotisko audu izņemšanai. Tāpēc var būt nepieciešams iegriezums, lai nodrošinātu nekrotisko audu drenāžu.

Novērst iespēju, ka dzīvnieki varētu apēst audzēja atliekas.

Šīs veterinārās zāles drīkst ievadīt tikai praktizējošs veterinārārsts.

#### Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

##### *Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro profesionālim (veterinārārstam):*

Veterinārārstiem jāinformē dzīvnieku īpašnieki par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas jāveic mājās.

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret tigilanolā tiglātu vai propilēnglikolu jāizvairās no saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Šīs veterinārās zāles ir kairinošas un var potenciāli izraisīt ādas sensibilizāciju.

Pēc nejaušanas pašinjicēšanas var rasties smagas, lokālas iekaisuma reakcijas, tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums un potenciāla brūces veidošanās/nekroze, kuru var novērot vairākus mēnešus. Ārstēšanas laikā jāievēro piesardzība, lai izvairītos no pašinjicēšanas. Suņiem ārstēšanas laikā ar šīm veterinārajām zālēm ir atbilstoši jāierobežo kustības, tostarp ar sedāciju, ja nepieciešams. Šo veterināro zāļu ievadīšanai izmantot *Luer lock* tipa šļirci. Ja notikusi nejauša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju ārstam.

Izvairīties no nejaušanas saskares ar ādu vai acīm vai nejaušanas norīšanas. Uzreiz pēc ievadīšanas var notikt šo veterināro zāļu izdalīšanās no injekcijas vietas. Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm un/vai pieskaroties injekcijas vietai, izmantot individuālos aizsardzības līdzekļus, kas ietver vienreizlietojamus, necaurlaidīgus cimdus un aizsargbrilles. Ja šīs veterinārās zāles nonākušas uz ādas vai acīs, nekavējoties skalot skarto ādu vai acis ar ūdeni. Ja parādās tādi simptomi kā lokāls apsārtums un pietūkums vai šīs veterinārās zāles tikušas norītas, konsultēties ar ārstu un uzrādīt viņam lietošanas instrukciju.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāizvairās, no nejaušanas pašinjicēšanas, saskares ar injekcijas vietu, izplūdušajām veterinārajām zālēm un audzēja atmirušajām daļām.

*Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro dzīvnieka īpašniekam:*

Brūces atmirušās daļas var saturēt nelielu daudzumu tigilanola tiglāta. Ja no brūces spēcīgi izdalās atmirušās daļas, kas var notikt pirmajās nedēļās pēc šo veterināro zāļu ievadīšanas, brūce ir jānosedz. Ja brūces sadzīšanas laikā tās noseģšana ir kontrindicēta, jānovērš suņa saskare ar bērniem. Ar brūces atmirušajām daļām jārīkojas tikai aizsargapģērbā (vienreizlietojamajos cimdos).

Pēc jebkādas saskares ar brūces atmirušajām daļām skartā(-s) ķermeņa vieta(-s) ir rūpīgi jānomazgā. Apraiņotās vietas vai guļvieta ir rūpīgi jānotīra/jānomazgā.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāuzmanās, lai nesaskartos ar injekcijas vietu, izplūdušajām veterinārajām un audzēja atliekām.

#### Grūsnība un laktācija:

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums suņiem grūsnības vai laktācijas laikā, vai vaislai paredzētiem suņiem. Tādēļ šādiem dzīvniekiem nav ieteicams lietot šīs veterinārās zāles.

#### Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Nav zināma.

Nav veikti īpaši mijiedarbības pētījumi ar šīm veterinārajām zālēm, bet lauka pētījumos nav novērota mijiedarbība, lietojot vienlaikus ar kortikosteroīdiem (prednizonu/prednizolonu) un H1 un H2 receptoru blokatoriem (piemēram, difenhidramīnu/hlorfeniramīnu un famotidīnu) vai ar opioīdu grupas pretsāpju līdzekļiem (piemēram, tramadola hidrochlorīdu).

Vienlaicīga lietošana ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) nav pētīta klīniskajā pamatpētījumā, jo tos nav ieteicams lietot vienlaikus ar kortikosteroīdiem.

#### Pārdozēšana:

Laboratoriskajā drošuma pētījumā, ko veica ar jauniem, veselīgiem bīglu šķirnes vīrišķās kārtas suņiem, tika novērotas pārdozēšanas pazīmes, piemēram, vemšana, pēc 15 minūšu ilgas tigilanola tiglāta intravenozas infūzijas devā 0,05 mg/kg ķermeņa svara. Vēl citas pazīmes, piemēram, grīlošanās, tahipnoja un gulēšana uz sāniem, radās pēc 15 minūšu ilgas šo veterināro zāļu intravenozas infūzijas devā 0,10-0,15 mg/kg ķermeņa svara. Šīs pazīmes bija smagas, bet pārgāja bez ārstēšanas. Pēc 15

minūšu ilgas intravenozas infūzijas devā 0,225 mg/kg ķermeņa svara tika novērota apātija, midriāze, krampji un tad nāve.

Šo veterināro zāļu pārdozēšanai antidots nav zināms. Ja pārdozēšanas laikā vai pēc tās rodas blakusparādības, piemērot atbalsta terapiju pēc ārstējošā veterinārārsta ieskatiem.

#### Būtiska nesaderība:

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, nelietot šīs veterinārās zāles maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

## **7. Blakusparādības**

Suņi:

<b>Ļoti bieži (&gt;1 dzīvniekam / 10 ārstētiem dzīvniekiem):</b>
Tūlītējas sāpes pēc injekcijas <sup>3</sup> , sāpes injekcijas vietā <sup>3</sup> , brūce <sup>1,3</sup> , klibums <sup>2,3</sup> , vemšana <sup>3</sup> , tahikardija <sup>3</sup> ,
<b>Bieži (1 līdz 10 dzīvniekiem / 100 ārstētiem dzīvniekiem):</b>
Eritēma injekcijas vietā <sup>3,6</sup> , infekcija injekcijas vietā <sup>3</sup> , pietūkums injekcijas vietā <sup>3,6</sup> , zilums injekcijas vietā <sup>3</sup> , tūska injekcijas vietā <sup>3</sup> , rēta uzklāšanas vietā <sup>4</sup> , ādas čūlas <sup>3</sup> , uzvedības traucējumi <sup>3</sup> , palielināts limfmezgls (lokalizēts) <sup>3</sup> , diareja <sup>3</sup> , anēmija <sup>3</sup> , neitrofilija <sup>3</sup> , paaugstināts neitrofilo leukocītu skaits <sup>3</sup> , hipoalbuminēmija <sup>3</sup> , leukocitoze <sup>3</sup> , monocitoze <sup>3</sup> , paaugstināts kreatīnkināzes līmenis <sup>3</sup> , klibums <sup>2,4</sup> , neoplāzija <sup>3</sup> , trīce <sup>3</sup> , cistīts <sup>3</sup> , tahipnoja <sup>3</sup> , nieze <sup>3</sup> , letarģija <sup>3,4</sup> , anoreksija <sup>3</sup> , samazināta ēstgriba <sup>3</sup> , svara zudums <sup>3</sup> , pireksija <sup>3</sup>
<b>Retāk (1 līdz 10 dzīvniekiem / 1 000 ārstētiem dzīvniekiem):</b>
Mezglīņu veidošanās injekcijas vietā (pārejoša) <sup>3</sup> , pirksta amputācija, ekstremitāšu amputācija, astes amputācija <sup>5</sup> , neatbilstoša defekācija <sup>3</sup> , nemiers <sup>3</sup> , asiņošana <sup>3</sup> , asinsrites traucējumi <sup>4,5</sup> , tahikardija <sup>4</sup> , regurgitācija <sup>3</sup> , vēdera pūšanās <sup>3</sup> , melēna <sup>3</sup> , holestāze <sup>3</sup> , hiperkalēmija <sup>3</sup> , proteinūrija <sup>3</sup> , leukocitoze <sup>4</sup> , palielināts stabīķodolaino leukocītu skaits <sup>4</sup> , trombocitopēnija <sup>4</sup> , trombocitoze <sup>3</sup> , paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALT) līmenis <sup>4</sup> , paaugstināts sārmainās fosfatāzes (ALP) līmenis serumā <sup>3</sup> , paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis <sup>3</sup> , paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes (GGT) līmenis <sup>3</sup> , paaugstināts triglicerīdu līmenis <sup>3</sup> , paaugstināts urīnvielas slāpekļa (BUN) līmenis asinīs <sup>3</sup> , miegainība <sup>4</sup> , neiropātija <sup>4</sup> , lēkme <sup>4</sup> , poliūrija <sup>3</sup> , urīna nesaturēšana <sup>3</sup> , flegmona (celulīts) <sup>4</sup> , lokāla ādas atdalīšanās (brūces lobīšanās) <sup>4</sup> , dermatīts <sup>3</sup> , laizīšanās <sup>3</sup> , makulopapulāri izsitumi <sup>3</sup> , nieze <sup>4</sup> , anoreksija <sup>4</sup> , nobrāzums <sup>3</sup> , samazināta ēstgriba <sup>4</sup> , dehidratācija <sup>3</sup> , polidipsija <sup>3</sup> , anafilaktiska tipa reakcija <sup>6</sup>
<b>Nenoteikts biežums (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):</b>
Kuņģa čūla <sup>6</sup> , asiņošana <sup>6</sup> , hipovolēmiskais šoks <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Brūču veidošanās ir paredzama reakcija uz ārstēšanu, un tā ir sagaidāma pēc šo veterināro zāļu lietošanas visos gadījumos. Galvenajā lauka pētījumā lielākajai daļai pacientu maksimālais brūces laukums tika novērots 7 dienas pēc ārstēšanas, lai gan nelielā skaitā gadījumu brūces izmērs palielinājās līdz pat 14 dienām pēc ārstēšanas. Lielākā daļa brūču pilnībā atjaunojās epitelizējoties 28 līdz 42 dienu laikā pēc ārstēšanas (atsevišķos gadījumos brūce sadzija līdz 84. dienai). Vairumā gadījumu brūces laukums palielināsies, palielinoties audzēja izmēram. Tomēr tas nav uzticams brūces lieluma vai smaguma pakāpes, kā arī dzišanas ilguma prognozētājs. Šīs brūces sadzīst pēc sekundāras dzišanas ar minimālu iejaukšanos. Ārstējošais veterinārārsts var pieprasīt veikt

brūču aprūpes pasākumus, ja tos uzskata par nepieciešamiem. Dzišanas ātrums ir atkarīgs no brūces lieluma. Brūces var atstāties, aptverot ievērojami lielākas platības nekā audzēja sākotnējais izmērs.

<sup>2</sup> ārstētajā ekstremitātē.

<sup>3</sup> vieglas līdz vidēji smagas

<sup>4</sup> smagas

<sup>5</sup> un svarīgu audu zudums

<sup>6</sup> audzēja šūnu degranulācijas rezultātā, manipulējot ar tuklo šūnu audzējiem. Lai samazinātu vietējo un sistēmisko blakusparādību, kas saistītas ar mastocītu degranulāciju un histamīna atbrīvošanos, rašanos, visiem ārstētajiem suņiem jānodrošina vienlaicīga atbalsta terapija, kas sastāv no kortikosteroīdiem un H1 un H2 receptoru blokatoriem, gan pirms, gan pēc ārstēšanas.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai domājat, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu. Jūs varat ziņot par jebkuras blakusparādībām arī tirdzniecības atļaujas turētājam vai tā vietējam pārstāvim, izmantojot kontaktinformāciju šīs instrukcijas beigās vai nacionālo ziņošanas sistēmu: {informācija par nacionālo ziņošanas sistēmu}

## 8. Deva katrai dzīvnieku sugai, lietošanas veids un metode

Šīs veterinārās zāles ir pieejamas vienas devas flakonā un ir paredzētas intratumorālai injekcijai.

Ārstēšanai paredzētā tuklo šūnu audzēja (TŠA) virsmai jābūt neskartai, lai pēc intratumolāras injekcijas mazinātu šo veterināro zāļu izdalīšanos no audzēja virsmas.

Pirms šo veterināro zāļu ievadīšanas ir svarīgi, ka tiek uzsākta vienlaicīga ārstēšana (ar kortikosteroīdiem, H1 un H2 receptoru blokatoriem), lai mazinātu tuklo šūnu degranulācijas risku. Skatīt tālāk sadaļu "Vienlaicīga ārstēšana".

Ievadīt šīs veterinārās zāles vienā devā 0,5 ml uz 1 cm<sup>3</sup> audzēja tilpuma, aprēķinot dozēšanas dienā (pēc vienlaicīgu terapiju uzsākšanas) saskaņā ar zemāk norādītajiem vienādojumiem:

Audzēja lieluma aprēķins:

$$\text{Audzēja tilpums (cm}^3\text{)} = (\text{garums (cm)} \times \text{platums (cm)} \times \text{augstums (cm)}) \times \frac{1}{2}$$

Devas aprēķins:

$$\text{Injicēšanai paredzētā STELFONTA deva (ml)} = \text{audzēja tilpums (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Šo veterināro zāļu **maksimālā deva** ir 0,15 ml/kg ķermeņa svara (atbilst 0,15 mg tigilnola tiglāta/kg ķermeņa svara), vienam sunim ievadot ne vairāk kā 4 ml neatkarīgi no ārstējamo audzēju skaita, audzēja tilpuma vai suņa ķermeņa svara.

Šo veterināro zāļu **minimālā deva** ir 0,1 ml neatkarīgi no audzēja tilpuma vai suņa ķermeņa svara.

## 9. Ieteikumi pareizai lietošanai

Pirms ārstēšanas veikt atbilstošus higiēnas pasākumus (piemēram, noskūt ārstējamo vietu).

Kad noteikta pareizā šo veterināro zāļu deva, ievilkiet vajadzīgo šo veterināro zāļu daudzumu sterilā *Luer lock* tipa šļircē ar 23-27 G adatu.

Izvairīties no liekām manipulācijām ar audzēju, lai mazinātu degranulācijas risku. Veicot injekciju, iedurt adatu audzēja masā caur vienu injekcijas vietu. Vienmērīgi spiežot šļirces virzuli, vēdekļveidā kustināt adatu uz priekšu un atpakaļ, lai injicētu šīs veterinārās zāles dažādās audzēja vietās. Uzmanīties, lai injekcijas tiktu veiktas tikai audzēja masā (injekciju nedrīkst veikt audzēja malās vai ārpus tām).

Kad ievadīta visa šo veterināro zāļu deva, nogaidīt 5 sekundes, lai zāles izkliedētos audos, un tikai tad izvilkst adatu no audzēja.

Pirmajā dienā pēc ārstēšanas brūce ir jānosedz, lai novērstu tiešu saskari ar atlikušajām veterinārajām zālēm vai zālēm, kas izdalās no injekcijas vietas, kā arī šo veterināro zāļu laizīšanu. Rīkojoties ar brūces pārsēju, lietot cimdus, lai izvairītos no tiešas saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Ja pastiprināti izdalās brūces atmirušās daļas, kas var notikt pirmajās nedēļās pēc šo veterināro zāļu ievadīšanas, brūce ir jānosedz.

Ja 4 nedēļas pēc sākotnējās ārstēšanas ir saglabājušies audzēja audi un atlikušās audzēja masas virsma ir vesela, var ievadīt otru devu. Pirms otrās devas ievadīšanas jāizmēra atlikušā audzēja lielums un jāapprēķina jauna deva.

### Vienlaicīga ārstēšana

Lai mazinātu tuklo šūnu degranulācijas iespējamību, ārstējot ar šīm veterinārajām zālēm, vienlaikus katru reizi papildus jālieto šādas zāles:

**Kortikosteroīdi (iekšķīgi lietojams prednizons vai prednizolons):** ārstēšana jā sāk 2 dienas pirms ārstēšanas ar šīm veterinārajām zālēm kopējā devā 1 mg/kg ķermeņa svara, lietojot iekšķīgi 0,5 mg/kg ķermeņa svara, divreiz dienā (*per os bis in die* (PO BID)) un jāturpina lietot katru dienu līdz 4 dienām pēc ārstēšanas ar šīm veterinārajām zālēm (t.i., kopā 7 dienas). Pēc tam kortikosteroīdu deva jāsamazina līdz vienai devai 0,5 mg/kg ķermeņa svara iekšķīgi vienreiz dienā (*per os omne in die* (PO OID)) nākamās 3 dienas.

**H1 un H2 receptoru blokatori:** ārstēšana jā uzsāk vienā dienā ar šo veterināro zāļu ievadīšanu un jāturpina 8 dienas.

## **10. Ierobežojumu periods**

Nav piemērojams.

## **11. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2 C–8°C).

Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā vai uz kastītes pēc Exp. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

## **12. Īpaši norādījumi atkritumu iznīcināšanai**

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm.

### **13. Veterināro zāļu klasifikācija**

Recepšu veterinārās zāles.

### **14. Tirdzniecības atļaujas numuri un iepakojuma lielumi**

EU/2/19/248/001

Iepakojuma lielums: 2 ml flakons.

### **15. Datums, kad lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Kontaktinformācija:**

Tirdzniecības atļaujas turētājs:

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Virbac  
1<sup>ère</sup> avenue  
2065m L I D  
06516 Carros  
Francija

Vietējie pārstāvji un kontaktinformācija, lai ziņotu par iespējamām blakusparādībām:

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar tirdzniecības atļaujas turētāja vietējo pārstāvi.

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

**Lietuva**  
VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prancūzija  
Tel: +372 56480207

**Република България**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Франция  
Тел: +359 2 810 0173

**Česká republika**

VIRBAC Czech Republic s.r.o.  
Žitavského 496  
CZ-156 00  
Praha 5  
Tel.: +420 608 836 529

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prantsusmaa  
Tel: +372 56480207

**Ελλάδα**

VIRBAC HELLAS Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
13<sup>ο</sup> 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<sup>e</sup> rue LID  
FR-06517 Carros  
Tél : +33 805 05 55 55

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

VIRBAC HUNGARY KFT  
Dózsa György út 84. B épület  
HU-1068 Budapest  
Tel: +36703387177

**Malta**

QBiotics Netherlands B.V.  
Prinses Margrietplantsoen 33  
2595 AM The Hague  
Netherlands  
Tel: (+61) 7 3870 8933

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA  
Ruado Centro Empresarial  
Edif.13-Piso 1- Escrit.3  
Quinta da Beloura  
PT-2710-693 Sintra  
Tel: + 351 219 245 020

**Hrvatska**

Centralna Veterinarska Agencija d.o.o. (CVA)  
Prve Ravnice 2e  
HR-10000 Zagreb  
Tel: + 385 91 46 55 115

**Ireland**

McInerney & Saunders  
38, Main Street  
Swords, Co Dublin  
K67 E0A2  
Ireland  
Tel: 44 (0)-1359 243243

**Ísland**

QBiotics Netherlands B.V.  
Prinses Margrietplantsoen 33  
2595 AM The Hague  
Netherlands  
Sími: (+61) 7 3870 8933

**Italia**

VIRBAC SRL  
Via Ettore Bugatti, 15  
IT-20142 Milano  
Tel: + 39 02 40 92 47 1

**Κύπρος**

VIRBAC HELLAS Μονοπρωσωπη SA  
13<sup>ο</sup> χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,  
EL-14452, Μεταμόρφωση  
Ελλάδα  
Τηλ. : +30 2106219520

**Latvija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francija  
Tel: +372 56480207

**România**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Franța  
Tel: +40 21 310 88 80

**Slovenija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francija  
Tel: +386 1 2529 113

**Slovenská republika**

VIRBAC Czech Republic s.r.o.  
Žitavského 496  
156 00 Praha 5  
Česká republika  
Tel.: +420 608 836 529

**Suomi/Finland**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Ranska  
Puh/Tel: +358-9-225 2560

**Sverige**

Box 1027  
VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige  
SE-171 21 Solna  
Sverige  
Tel: +45 75521244

**United Kingdom (Northern Ireland)**

McInerney & Saunders  
38, Main Street  
Swords, Co Dublin  
K67 E0A2  
Ireland  
Tel: 44 (0)-1359 243243

**17. Cita informācija****Darbības mehānisms**

Tigilanola tiglāta farmakodinamiskā iedarbība ir pētīta vairākos *in vitro* un *in vivo* pētījumos pelēm. Nav veikti farmakodinamiskie pētījumi suņiem vai uz tuklo šūnu audzēja šūnām. Šajos neklīniskajos farmakoloģiskajos pētījumos tika pierādīts, ka tigilanola tiglāts aktivizē proteīnkināzes C (PKC) signālu kaskādi. Turklāt šūnās, kas tieši saskaras ar tigilanola tiglātu, tika ierosināta audzēja šūnu nekroze.

Pierādīts, ka vienreizēja intratumorāla tigilanolā tiglāta injekcija izraisa ātru un lokalizētu iekaisuma reakciju, aktivizējot PKC, izjaucot audzēja asinsvadu sistēmu un ierosinot audzēja šūnu nāvi. Šie procesi izraisa hemorāģisku nekrozi un audzēja masas sabrukšanu.

Ar tigilanolā tiglātu ārstētajiem suņiem ārstēšana izraisa akūtu iekaisuma reakciju ar pietūkumu un eritēmu, kas plešas līdz audzēja malām un tuvākajam apvidum. Šāda akūta iekaisuma reakcija parasti pazūd 48 līdz 96 stundu laikā. Nekrotiska audzēja sabrukšana tiek novērota 4 līdz 7 dienu laikā pēc ārstēšanas, bet reizēm ilgāk. Suņiem tai ir raksturīga audzēja melnēšana, saraušanās un "mīkstināšanās", kā arī bieži izdalījumi, kas sastāv no audzēja atliekām un sakaltušām asinīm. Nekrotiskā audzēja masa sāks atdalīties caur išēmisko virsmu, veidojot brūci ar kabatu vai krāterveida defektu. Pēc tam veselie granulācijas audi ātri aizpilda jaunās brūces pamatni, un pilnīga brūces noslēgšanās parasti notiek 4 līdz 6 nedēļu laikā.

### **Iedarbīgums**

Šo veterināro zāļu iedarbīgumu un drošumu vērtēja daudzcentru klīniskajā pētījumā, iesaistot 123 klientiem piederošus suņus ar vienu tuklo šūnu audzēju, kura lielums sākotnējās ārstēšanas laikā bija līdz 10 cm<sup>3</sup>.

Pētījumā tika iekļauti vienu gadu veci vai vecāki suņi, kuriem bija diagnosticēts zemādas TŠA, atradās uz elkoņa vai distāli no elkoņa vai elkoņa izauguma, vai ādas TŠA Ia vai IIIa stadijā bez reģionālo limfmezglu iesaistes vai bez sistēmiskām slimības klīniskajām pazīmēm. Pētījumā iekļautajiem suņiem bija izmērāms audzējs, kas bija mazāks nekā 10 cm<sup>3</sup> un nebija noberzts vai nobrāzts, kā arī nebija atjaunojies pēc ķirurģiskas operācijas, staru terapijas vai sistēmiskas ārstēšanas.

Vienlaikus tika doti tālāk minētie medikamenti. Prednizona vai prednizolona lietošana tika uzsākta 2 dienas pirms ārstēšanas pētījuma laikā devā 0,5 mg/kg ķermeņa svara iekšķīgi divreiz dienā 7 dienas (2 dienas pirms ārstēšanas, ārstēšanas dienā un 4 dienas pēc ārstēšanas), pēc tam 0,5 mg/kg ķermeņa svara vienreiz dienā vēl 3 dienas. Famotidīna (0,5 mg/kg ķermeņa svara iekšķīgi divreiz dienā) un difenhidramīna (2 mg/kg ķermeņa svara iekšķīgi divreiz dienā) lietošanu uzsāka pētāmās terapijas dienā un turpināja 7 dienas. Ārstēšanu ar šīm veterinārajām zālēm veica vienreiz terapijas dienā un atkārtoti pēc 4 nedēļām, ja tika konstatētas audzēja paliekas. Audzēja reakcija tika mērīta pēc Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) skalas: pilnīga atbildes reakcija (PAR), daļēja atbildes reakcija (DAR), stabila slimība (SS) vai progresējoša slimība (PS).

Četrās nedēļas pēc pirmās ārstēšanas 60/80 (75 %) suņu bija panākta pilnīga atbildes reakcija (PAR), un vēl pēc četrām nedēļām PAR novēroja 8/18 (44,4 %) pārējo suņu, kuri tika ārstēti divreiz. Līdz ar to kopumā 68/78 (87,2 %) suņu tika panākts PAR rezultāts pēc vienas vai divām šo veterināro zāļu devām.

No ārstētajiem suņiem, kuriem bija PAR un kurus varēja apsekot 8 un 12 nedēļas pēc pēdējās injekcijas, attiecīgi 59/59 (100 %) un 55/57 (96 %) suņu joprojām nenovēroja slimības recidīvu ārstētajā vietā.

Šo veterināro zāļu iedarbība augstas pakāpes audzēju ārstēšanā (nosakot pēc citoloģiskās klasifikācijas) tika vērtēta tikai ierobežotā skaitā gadījumos. Pētījumā 10 no 13 audzējiem, kuri tika klasificēti kā "augstas pakāpes" vai "ar aizdomām par augstu pakāpi", tika ārstēti ar šīm veterinārajām zālēm. No tiem 5 gadījumos tika panākta pilnīga atbildes reakcija pēc 1 vai 2 ārstēšanas reizēm, un četros no šiem gadījumiem audzējs joprojām nebija atgriezies 84 dienas pēc pēdējās ārstēšanas reizes. No 5 pilnīgas atbildes reakcijas gadījumiem 3 gadījumos tika apstiprināts, ka audzējs ir "augstas pakāpes", un 2 gadījumos bija "aizdomas par augstu pakāpi".

Šajā daudzcentru klīniskajā pētījumā 98 % suņu, kurus ārstēja ar šīm veterinārajām zālēm, ārstētā audzēja vietā izveidojās brūce (paredzama reakcija uz ārstēšanu). Šīs brūces 56,5 % gadījumu bija pilnībā sadzijušas 28. dienā pēc ārstēšanas. Līdz 42. dienai pēc ārstēšanas pilnībā sadzijuši bija 76,5 % brūču. Līdz 84. dienai pēc ārstēšanas pilnībā sadzijuši bija 96,5% brūču.

### **Farmakokinētika**

Tigilanola tiġlāta farmakokinētiskie parametri tika vĕrtĕti pĕtĭjumā, kurā uzraudzĭja sistĕmisko lĭmeni plazmā 10 suņiem pĕc ieteicamās ārstēšanas devas intratumorālas injicēšanas 5 ādas un 5 zemādas TŠA. Dzĭvniekiem, kuriem audzĕjs bija robežās no 0,1 līdz 6,8 cm<sup>3</sup>, tika lietota deva 0,5 mg/cm<sup>3</sup> (= 0,5 ml/cm<sup>3</sup>) audzĕja tilpuma, un iegūtais devu lielums bija diapazonā no 0,002 līdz 0,145 mg/kg ķermeņa svara (vidĕji 0,071 mg/kg ķermeņa svara).

Sakarā ar atšķirĭgajām devām un paraġu ņemšanas laika ierobežojumiem nebija iespĕjams ticami noskaidrot C<sub>max</sub> un AUC vĕrtĭbas, bet mĕrĭjumi liecina, ka vidĕjā C<sub>max</sub> vĕrtĭba bija 5,86 ng/ml (diapazons: 0,36-11,1 ng/ml) un vidĕjā AUC<sub>last</sub> vĕrtĭba bija 14,59 h\*ng/ml (diapazons: 1,62-28,92 h\*ng/ml). Liela variabilitāte starp indivĭdiem tika novĕrota, nosakot eliminācijas pusperiodu pĕc intratumorālas injekcijas, un tās svārstĭjās no 1,24 līdz 10,8 stundām. Iespĕjams, ka tiġilanola tiġlātātam piemĭt trigerveida kinĕtika (noturĭgs izdalĭšanās ātrums), jo tika konstatĕts ievĕrojami ĭsāks pusperiods (0,54 stundas) pĕc tā intravenozas infūzĭjas devā 0,075 mg/kg ķermeņa svara 12 suņiem.

*In vitro* metabolĭtu skrĭningā suņu aknu mikrosomās tika pierādĭts, ka tiġilanola tiġlāta eliminācijas pusperiods hepatocĭtos ir 21,8 minūtes un kopumā ir trĭspadsmĭt metabolĭti. Metabolisma produkti bija polārāki un ar augstāku oksidācijas pakāpi nekā pamatsavienojums. Pĕtĭjumos pierādĭts, ka daži šāda veida funkcionālo grupu aizvietoġumi izraisa samazinātu *in vitro* bioloġisko aktivitāti (> 60 reižu mazāku PKC aktivitāti nekā pamatsavienojumam).

Tigilanola tiġlāta vai tā metabolĭtu izdalĭšanās ceļš nav noteikts. Analizĕjot ar šĭm veterinārajām zālĕm ārstĕto suņu urĭna, fekāliju un siekalu paraġus, tiġilanola tiġlāta klātbūtne tika konstatĕta atsevišķos paraġos 11-44 ng/g (ml) lĭmenĭ nenovĕrojot ĭpašas tendences vai konsekvences.