

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

STELFONTA 1 mg/ml raztopina za injiciranje za pse

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

Učinkovine:

tigilanol tiglat 1 mg

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin
propilenglikol
natrijev acetat trihidrat
očetna kislina, koncentrirana; ledocet
voda za injicije

Bistra, brezbarvna raztopina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Za zdravljenje neresektibilnih, nemetastatskih (po staging sistemu WHO) mastocitomov naslednjih vrst pri psih:

- kožnih mastocitomov (ki se nahajajo kjer koli na psu), in
- mastocitomov podkožja, ki se nahajajo na ali distalno od komolca ali skočnega sklepa.

Prostornina tumorjev mora biti manjša ali enaka 8 cm³, pri čemer morajo biti tumorji dostopni za intratumoralno aplikacijo.

3.3 Kontraindikacije

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

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

3.4 Posebna opozorila

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

Zdravljenje ne preprečuje razvoja novih mastocitomov.

Zdravljenje povzroči spremembo v strukturi tkiva, z

zato ni verjetno, da bi po zdravljenju lahko natančno določili histološki gradus tumorja.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

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

Zdravljenje povzroči znatno lokalno vnetno reakcijo, ki običajno traja do sedem dni. Za več informacij glejte poglavji 3.6 in 4.2. Na podlagi klinične ocene, ki jo poda veterinar, je po potrebi treba razmisliti o dodatni analgeziji. Obveza mora biti dovolj ohlapna, saj se pričakuje lokalni edem.

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

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

Da bi zmanjšali možnost pojava lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, povezanih z degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina, morajo vsi psi pred zdravljenjem in po njem prejemati sočasno podporno terapijo, in sicer kortikosteroide ter antagonist receptorjev H1 in H2 (glejte poglavje 3.9).

Lastnike je treba opozoriti, naj bodo pozorni na znake morebitne degranulacije mastocitov. Ti vključujejo bruhanje, anoreksijo, hudo bolečino, letargijo, neješčnost ali močne otekline. Če opazijo znake degranulacije, morajo nemudoma kontaktirati lečečega veterinarja, da takoj začne z ustrežno terapijo.

Po zdravljenju mora biti psu vedno na voljo pitna voda.

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

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

Preprečiti je potrebno zaužitje tumorjevih ostankov. Zdravilo lahko daje samo veterinar.

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

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

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

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

Nenamerno samoinjiciranje lahko povzroči hude lokalne vnetne reakcije, vključno z bolečino, oteklino, rdečino in morebitnim nastankom ran ali nekroze, ki lahko trajajo nekaj mesecev. Pri uporabi zdravila je potrebna previdnost, da ne pride do samoinjiciranja. Pse, ki bodo prejeli zdravilo je treba

ustrezno zadržati, po potrebi tudi s sedacijo. Za injiciranje zdravila uporabite brizgo z Luerjevimi nastavki (Luer lock). V primeru nenamernega samoinjiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo.

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

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

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati lastnik živali:

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

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

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

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Psi:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	bolečina takoj po injiciranju ³ , bolečina na mestu injiciranja ³ rana ^{1,3} , šepanje ^{2,3} , bruhanje ³ , tahikardija ³
Pogosti (1 do 10 živali / 100 zdravljenih živali):	eritem na mestu injiciranja ^{3,6} , okužba na mestu injiciranja ³ , oteklina na mestu injiciranja ^{3,6} , podplutba na mestu injiciranja ³ , edem na mestu injiciranja ³ , brazgotina na mestu brazgotina na mestu aplikacije ⁴ , razjede kože ³ vedenjske motnje ³ , povečanje bezgavke (lokalizirano) ³ , driska ³ anemija ³ , nevtrofilija ³ , povišana vrednost paličastih nevtrofilcev ³ , hipoalbuminemija ³ , levkocitoza ³ , monocitoza ³ , povišana vrednost kreatin kinaze ³ šepanje ^{2,4} , neoplazija ³ , tremor ³ , cistitis ³ ,

	tahipneja ³ , pruritus ³ , letargija ^{3, 4} , anoreksija ³ , zmanjšan apetit ³ , izguba telesne mase ³ , povišana telesna temperatura ³
Občasni (1 do 10 živali / 1 000 zdravljenih živali):	nodul na mestu injiciranja (prehoden) ³ , amputacija prsta amputacija okončine; amputacija repa ⁵ neustrezno odvajanje blata ³ , nemir ³ , krvavitev ³ , motnje cirkulacije ^{4, 5} , tahikardija ⁴ , regurgitacija ³ , flatulenca ³ , melena ³ , holestaza ³ , hiperkaliemija ³ , proteinurija ³ , levkocitoza ⁴ , povišana vrednost paličastihnevtrofilcev ⁴ , trombocitopenija ⁴ , trombocitoza ³ , povišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT) ⁴ , povišana vrednost alkalne fosfataze v serumu (ALP) ³ , povišana vrednost celokupnega bilirubina ³ , povišana vrednost gama-glutamil transferaze (GGT) ³ , povišana vrednost trigliceridov ³ , povišana vrednost dušika sečnine v krvi (BUN) ³ , somniačenca ⁴ , nevropatija ⁴ , konvulzije ⁴ , poliurija ³ , urinska inkontinenca ³ , celulitis ⁴ , lokalna fibrinska obloga (rana s fibrinsko oblogo) ⁴ , dermatitis ³ , lizanje ³ , makulopapulozni izpuščaji ³ , pruritus ⁴ , anoreksija ⁴ , abrazija ³ , zmanjšanje apetita ⁴ , dehidracija ³ , polidipsija ³ , reakcija anafilaktičnega tipa ⁶
Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	želodčna razjeda ⁶ krvavitev ⁶ , hipovolemični šok ⁶

¹ Nastajanje ran je namerna reakcija po zdravljenju in se pričakuje v vseh primerih uporabe tega zdravila. V ključni terenski študiji je bila pri večini bolnih živali največja površina rane opažena 7 dni po zdravljenju, čeprav je v majhnem številu primerov velikost rane naraščala tudi do 14. dneva po dajanju zdravila. Pri večini ran se je epitelij povsem obnovil v 28 do 42 dneh po zdravljenju (v nekaterih posamičnih primerih je celjenje trajalo do 84. dneva). V večini primerov se bo rana povečevala povečanim obsegom tumorja. Vendar pa to ni zanesljiv napovedovalec za velikost rane ali njeno resnost ter trajanje celjenja. Tovrstne rane se pozdravijo s sekundarnim celjenjem z minimalnimi posegi. Ukrepi za oskrbo ran so lahko potrebni, če tako oceni odgovorni veterinar. Hitrost celjenja je povezana z velikostjo rane.

² v zdravljeni okončini.

³ blagi do zmerni

⁴ hudi

⁵ in izguba esencialnega tkiva

⁶ kot posledica degranulacije tumorskih celic zaradi manipulacije mastocitov. Da bi zmanjšali možnost pojava lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, povezanih z degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina, morajo vsi zdravljeni psi pred zdravljenjem in po njem prejemati sočasne podporne terapije, in sicer kortikosteroide ter antagoniste receptorjev H1 in H2.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z

zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavištvu, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

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

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

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

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

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Intratumorálna uporaba.

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

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

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

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

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

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

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

Pred zdravljenjem je treba izvesti ustrezne higienske ukrepe, kot je odstranitev dlake na zdravljenem predelu.

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

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

Ko je bil injiciran celotni odmerek zdravila, je treba počakati do 5 sekund, preden se odstrani iglo iz tumorja, da se omogoči razporeditev v tkivo.

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

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

Sočasno zdravljenje

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

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

Antagoniste receptorjev H1 in H2: zdravljenje začnite na dan injiciranja zdravila in nadaljujte 8 dni (glejte poglavje 4.2).

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

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

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

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Zdravilo lahko daje le veterinar.

3.12 Karenca

Ni smiselno.

4. FARMAKOLOŠKI IMUNOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet :

QL01XX91

4.2 Farmakodinamika

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

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

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

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

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

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

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

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

primerov tumor po 84 dneh še vedno odsoten. Od petih tumorjev s popolnim odzivom so bili trije potrjeni kot „visok gradus“, dva pa kot „domnevno visok gradus“.

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

4.3 Farmakokinetika

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

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

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

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

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

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

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 4 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

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

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Brezbarvna steklena viala s zamaškom iz klorobutilne gume, zaščitenim z aluminijasto zaporko in dvižno zaporko iz polipropilena, ki vsebuje 2 ml.

Velikost pakiranja:

1 viala na kartonsko škatlo.

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

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

QBiotics Netherlands B.V.

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/19/248/001

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 15. januar 2020

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

{MM/LLLL}

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept. Rp-Vet

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRILOGA II

DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jih ni.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

STELFONTA 1 mg/ml raztopina za injiciranje za pse

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tigilanol tiglat 1 mg/ml

3. VELIKOST PAKIRANJA

2 ml

4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

5. INDIKACIJE

6. POTI UPORABE

Intratumoralna uporaba.

7. KARENCA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite takoj.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

10. BESEDILO "PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO"

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

12. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

QBiotics Netherlands B.V.

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/2/19/248/001

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA 2 ML

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

STELFONTA



2. KOLIČINA UČINKOVIN

tigilanol tiglata 1 mg/ml

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/lilll}

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

STELFONTA 1 mg/ml raztopina za injiciranje za pse

2. Sestava

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tigilanol tiglát (tigilanol tiglát) 1 mg

Bistra, brezbarvna raztopina.

3. Ciljne živalske vrste

Psi.



4. Indikacije

Za zdravljenje neresektabilnih, nemetastatskih (po staging sistemu WHO) mastocitomov naslednjih vrst pri psih:

- kožnih mastocitomov pri psih (ki se nahajajo kjer koli na telesu), in
- mastocitomov podkožja, ki se nahajajo na ali distalno od komolca ali skočnega sklepa.

Prostornina tumorjev mora biti manjša ali enaka 8 cm³, pri čemer morajo biti tumorji dostopni za intratumoralno aplikacijo.

5. Kontraindikacije

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

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

6. Posebna opozorila

Posebna opozorila:

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

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

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Zdravilo je treba injicirati izključno v tumor, saj so druge poti injiciranja povezane z neželenimi učinki. Izogibati se je treba nenamernemu intravenskemu injiciranju, saj se pri tem lahko pojavijo hudi sistemski učinki.

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

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

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

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

Da bi zmanjšali možnost pojava lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, povezanih z degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina, morajo vsi psi pred zdravljenjem in po njem prejemati sočasno podporno terapijo, in sicer kortikosteroide ter antagonist receptorjev H1 in H2.

Lastnike je treba opozoriti, naj bodo pozorni na znake morebitne degranulacije mastocitov. Ti vključujejo bruhanje, anoreksijo, hudo bolečino, letargijo, neješčnost ali močne otekline. Če opazijo znake degranulacije, morajo nemudoma kontaktirati lečečega veterinarja, da lahko takoj začne z ustrežno terapijo.

Po zdravljenju mora biti psu vedno na voljo pitna voda.

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

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

Preprečiti je potrebno zaužitje tumorjevih ostankov.

Zdravilo lahko daje samo veterinar.

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

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

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

Osebe z znano preobčutljivostjo za tiglianol tiglata ali propilenglikol naj se izogibajo stiku z zdravilom. Zdravilo je dražeča snov in lahko povzroča preobčutljivost kože.

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

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

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

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

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati lastnik živali:

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

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

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

Brejost in laktacija:

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Niso znane.

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

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

Preveliko odmerjanje:

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

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

Glavne inkompatibilnosti:

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

7. Neželeni dogodki

Psi:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
bolečina takoj po injiciranju ³ , bolečina na mestu injiciranja ³ , rana ^{1,3} , šepanje ^{2,3} , bruhanje ³ , tahikardija ³ ,
Pogosti (1 do 10 živali / 100 zdravljenih živali):
eritem na mestu injiciranja ^{3,6} , okužba na mestu injiciranja ³ , podplutba na mestu injiciranja ^{2,3} , edem na mestu injiciranja ^{2,3} , brazgotina na mestu aplikacije ⁴ , razjede kože ³ , vedenjska motnja ³ , povečanje bezgavke (lokalizirano) ³ , driska ³ , anemija ³ , nevtrofilija ³ , povišana vrednost paličastih nevtrofilcev ³ , hipoalbuminemija ³ , levkocitoza ³ , monocitoza ³ , povišana vrednost kreatin kinaze ³ , šepavost ^{2,4} , neoplazija ³ , tremor ³ , cistitis ³ , tahipneja ³ , pruritus ³ , letargija ^{3,4} , anoreksija ³ , zmanjšan apetit ³ , izguba telesne mase ³ , povišana telesna temperatura ³ ,
Občasni (1 do 10 živali / 1 000 zdravljenih živali):
nodul na mestu injiciranja (prehoden) ³ , amputacija prsta, amputacija okončine; amputacija repa ⁵ , neustrezno odvajanje blata ³ , nemir ³ , krvavitev ³ , motnja cirkulacije ^{4,5} , tahikardija ⁴ , regurgitacija ³ , flatulenca ³ , melena ³ , holestaza ³ , hiperkaliemija ³ , proteinurija ³ , levkocitoza ⁴ , povišana vrednost paličastih nevtrofilcev ⁴ , trombocitopenija ⁴ , trombocitoza ³ , povišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT) ^{3,4} , povišana vrednost alkalne fosfataze v serumu (ALP) ³ , povišana vrednost celokupnega bilirubina ³ , povišana vrednost gama-glutamil transferaze (GGT) ³ , povišana vrednost trigliceridov ³ , povišana vrednost dušika sečnine v krvi (BUN) ³ , somnolenca, nevropatija ⁴ , konvulzije ⁴ , poliurija ³ , urinska inkontinenca ³ , celulitis ⁴ , lokalna fibrinska obloga (rana s fibrinsko oblogo) ⁴ , dermatitis ³ , lizanje ³ , makulopapulozni izpuščaji ³ , pruritus ⁴ , anoreksija ⁴ , abrazija ³ , zmanjšanje apetita ⁴ , dehidracija ³ , polidipsija ³ , reakcija anafilaktičnega tipa ⁶
Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):
želodčna razjeda ⁶ , krvavitev ⁶ , hipovolemični šok ⁶

¹ Nastajanje ran je namerna reakcija po zdravljenju in se pričakuje v vseh primerih uporabe tega zdravila. V ključni terenski študiji je bila pri večini bolnih živali največja površina rane opažena 7 dni po zdravljenju, čeprav je v majhnem številu primerov velikost rane naraščala tudi do 14. dneva po dajanju zdravila. Pri večini ran se je epitelij povsem obnovil v 28 do 42 dneh po zdravljenju (v nekaterih posamičnih primerih je celjenje trajalo do 84. dneva). V večini primerov se bo rana povečevala povečanim obsegom tumorja. Vendar pa to ni zanesljiv napovedovalec za velikost rane ali njeno resnost ter trajanje celjenja. Tovrstne rane se pozdravijo s sekundarnim celjenjem z minimalnimi posegi. Ukrepi za oskrbo ran so lahko potrebni, če tako oceni odgovorni veterinar. Hitrost celjenja je povezana z velikostjo rane.

² v zdravljeni okončini.

³ blagi do zmerni

⁴ hudi

⁵ in izguba esencialnega tkiva

⁶ kot posledica degranulacije tumorskih celic zaradi manipulacije mastocitov. Da bi zmanjšali možnost pojava lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, povezanih z degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina, morajo vsi zdravljeni psi pred zdravljenjem in po njem prejemati sočasne podporne terapije, in sicer kortikosteroide ter antagoniste receptorjev H1 in H2.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavniku, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: {podatki nacionalnega sistema}

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

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

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

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

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

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

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

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

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

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

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

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

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

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

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

Sočasno zdravljenje

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

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

Antagoniste receptorjev H1 in H2: zdravljenje začnite na dan dajanja zdravila in nadaljujte 8 dni.

10. Karenca

Ni smiselno.

11. Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

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

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

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

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami

oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept. Rp-Vet.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranj

EU/2/19/248/001

Velikost pakiranja: 2 ml viala

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih dogodkov:

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prancūzija
Tel: +372 56480207

Република България

VIRBAC
1^{ère} 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
Tel: +45 75521244

Deutschland

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

Eesti

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prantsusmaa
Tel: +372 56480207

Ελλάδα

VIRBAC HELLAS Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

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^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: +372 56480207

România

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Franța
Tel: +40 21 310 88 80

Slovenija

VIRBAC
1^{ère} 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^{ère} 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. Druge informacije**Mehanizem delovanja**

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

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

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

Učinkovitost

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetika

Farmakokinetični parametri tigilanol tiglata so bili ocenjeni v študiji, ki je spremljala sistemske plazemske ravni po injiciranju priporočenih odmerkov v tumor pri desetih psih, in sicer v pet kožnih in pet podkožnih mastocitomov. Pri živalih s tumorjem s prostornino od 0,1 do 6,8 cm³ je bil uporabljen

odmerek $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($= 0,5 \text{ ml/cm}^3$), kar je pomenilo razpon odmerjanja od 0,002 do 0,145 mg/kg telesne mase (povprečno 0,071 mg/kg telesne mase).

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

Presejalni pregled metabolitov *in vitro* v jetrnih mikrosomih pri psih je pokazal razpolovno dobo učinkovine tigilanol tiglat pri hepatocitih 21,8 minute in skupno trinajst metabolitov. Metabolni produkti so bili bolj polarni in oksigenirani od izhodne spojine. Študije so pokazale, da so nekatere tovrstne substitucije funkcionalnih skupin povzročile zmanjšanje biološke aktivnosti *in vitro* (> 60 -kratno zmanjšanje aktivnosti PKC v primerjavi z izhodno spojino). Pot izločanja tigilanol tiglata ali njegovih metabolitov ni bila določena. Analiza vzorcev urina, iztrebkov in sline psov, zdravljenih z zdravilom, kaže prisotnost tigilanol tiglata v posamičnih vzorcih brez trenda ali konsistentnosti pri vrednostih 11–44 ng/g (ml).