

1. sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden ml tartalmaz:

Hatóanyag:

Tigilanol-tiglát 1 mg

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat fajok

Kutya.

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

A nem eltávolítható, áttétet nem képező (WHO staging) hízósejtes daganat alábbi típusainak kezelésére kutyáknál:

- kután hízósejtes daganat (bárhol helyezkedik el a kutyán)
és
- a könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól disztálisan elhelyezkedő szubkután hízósejtes daganat.

A daganat térfogata nem haladhatja meg a 8 cm³-t, és úgy kell elhelyezkednie, hogy az lehetővé tegye az intratumoralis injekció beadását.

4.3 Ellenjavallatok

Annak érdekében, hogy az injekció beadásakor minimalizálható legyen a készítmény daganat felszínéről történő szivárgása, ne alkalmazza nem ép felületű hízósejtes daganatok esetén.

A daganat sebészi eltávolítását követően ne adja be a készítményt közvetlenül a sebészi szélbe.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

A STELFONTA hízósejtekre kifejtett hatása az injekció beadásának helyére korlátozódik, mivel szisztémásan nem aktív. A STELFONTA ezért nem alkalmazható áttétes betegségeknél. A kezelés nem akadályozza meg a *de novo* hízósejtes daganatok kialakulását.

A kezelés megváltoztatja a szövet szerkezetét, ezért a kezelés után valószínűleg már nem végezhető el a tumor grade pontos szövettani meghatározása.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

A készítményt szigorúan intratumorálisan kell beadni, mivel az injekció egyéb beadási módjaihoz mellékhatások társulnak. A véletlen intravénás (iv.) beadást minden esetben kerülni kell, mivel ez várhatóan súlyos szisztémás hatásokat eredményez. A tigilanol-tiglát szubkután szövetekbe történő beadását követően még alacsony koncentrációk/dózisok esetén is a kezelt kutyáknál nyugtalanság és ugatás, valamint az injekció beadási helyén súlyos helyi reakciók jelentkeztek. A nem neoplasztikus szövetekbe történő beadás átmeneti, helyi reakciót válthat ki, amely helyi gyulladást, ödémát, vörösséget és fájdalmat eredményez. A tigilanol-tiglát szubkután beadását követően sebesedést figyeltek meg.

A kezelés jelentős helyi gyulladáshoz vezet, amely általában maximum 7 napig tart. A sebekkel kapcsolatos további információt lásd: 4.6 és 5.1 szakasz. Szükség esetén az állatorvosi vizsgálat alapján mérlegelni kell a kiegészítő fájdalomcsillapítást. A felhelyezett kötés ne legyen túl szoros, így teret engedhet a várható helyi ödémának.

A mukokután területeken (szemhéjak, vulva, fitymanyílás, anus, száj) és a végtagokon (pl. mancsok, farok) elhelyezkedő daganatok kezelése csökkentheti ezen területek működőképességét, továbbá a végtagokon a keringés lokalizált csökkenéséhez vezethet a kezelés helyénél fellépő gyulladáshoz. A reakció miatt, aminek következtében szövetvesztés léphet fel és amputáció válhat szükségessé.

A készítmény, irritatív hatású, ezért érzékeny szövetek, különösen a szem közelében történő alkalmazását kerülni kell.

A hízósejtek degranulációjával és a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos, helyi és szisztémás mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében minden kezelt kutyának egyidejűleg támogató kezelést kell adni a kezelés előtt és után is, amely kortikoszteroidokból, valamint H1- és H2-receptor-blokkoló szerekből áll (lásd 4.9 szakasz).

Fel kell hívni a tulajdonos figyelmét, hogy ügyeljen a lehetséges hízósejt degranulációs reakciók tüneteire. Ide tartozik, a hányás, az anorexia, a súlyos fájdalom, a levertség, az étvágytalanság vagy a kiterjedt duzzanat. Amennyiben degranuláció jeleit észlelik, haladéktalanul kapcsolatba kell lépni a kezelő állatorvossal, hogy azonnal el lehessen kezdeni a megfelelő kezelést.

A kezelés után folyamatosan rendelkezésre kell állnia itatóvíznek.

A készítmény ártalmatlanságát 12 hónaposnál fiatalabb kutyáknál nem igazolták.

Azon daganatok esetében, amelyek teljes egészében a szubkután rétegben helyezkednek el és nem érintik a dermiszt, nehézségbe ütközhet, hogy az elhalt szövet a kiürüléshez utat találjon. Ez bemetszést tehet szükségessé, hogy az elhalt szövet távozása lehetővé váljon.

A daganat maradványainak lenyelését meg kell akadályozni.

A készítményt kizárólag állatorvos adhatja be.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A felhasználó szakember (állatorvos) által követendő, különleges óvintézkedések:

Az állatorvosnak tájékoztatnia kell az állat tulajdonosát az otthon betartandó, különleges óvintézkedésekről.

A tiglianol-tiglát vagy a propilén-glikol iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell a készítménnyel való érintkezést. A készítmény irritáló hatású és potenciálisan a bőr túlérzékenységét okozhatja.

A véletlen öninjekciózás súlyos helyi gyulladásos reakciókat válthat ki, köztük fájdalmat, duzzanatot, vörösséget és potenciális sebesedést/szövetelhalást, amelynek gyógyulása több hónapig is eltarthat. A kezelés során az öninjekciózás elkerülése érdekében körültekintően kell eljárni. A készítménnyel kezelendő kutyákat megfelelő módon féken kell tartani, beleértve szükség esetén a szedálást is. A készítmény beadására Luer-záras fecskendőt kell alkalmazni. Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását.

Kerülni kell a bőrrel, a szemmel való érintkezést, illetve a lenyelést. A beadás után közvetlenül az injekció beadási helyén a készítmény szivárogni kezdhet. A készítmény alkalmazása és/vagy az injekció beadási helyének érintése esetén az alábbi egyéni védőfelszerelés viselése kötelező: egyszer használatos, ellenálló kesztyű és védőszemüveg. A készítmény szembe jutása vagy bőrre kerülése esetén egymás után többször vízzel le kell öblíteni az érintett bőrfelületet vagy szemet. Amennyiben tünetek – például a vörösség és duzzanat helyi panaszai – jelentkeznek, illetve ha véletlen lenyelés történt, orvoshoz kell fordulni bemutatva a használati utasítást.

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt terhesség és szoptatás idején. Várandós és szoptató nőknek figyelniük kell arra, hogy elkerüljék a véletlen öninjekciózást, illetve az injekció beadási helyének, a szivárgó készítménynek és a daganattörmeléknek az érintését.

Az állat tulajdonosára vonatkozó különleges óvintézkedések:

A tiglianol-tiglát kis mennyiségben jelen lehet a sebtörmelékben. A készítmény beadását követő első hetekben a sebtörmelék jelentős szivárgása jelentkezhet, ez esetben a sebet le kell fedni. Ha azonban a gyógyulás miatt a seb befedése ellenjavallt, a kutyát gyermekektől távol kell tartani. A sebtörmeléket kizárólag védőfelszerelésben (egyszer használatos kesztyű) szabad kezelni.

A sebtörmelékkel történt bármilyen érintkezés esetén az érintett testfelülete(ke)t alaposan le kell öblíteni. A szennyezett területeket vagy fekhelyet alaposan ki kell tisztítani/mosni.

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt terhesség és szoptatás idején. Várandós és szoptató nőknek figyelniük kell arra, hogy kerüljék az injekció beadási helyének, a szivárgó készítménynek és a daganattörmeléknek az érintését.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

A hízósejtes daganatok manipulációja a daganatos sejtek degranulációját eredményezheti. A degranuláció duzzanatot és vörösséget eredményezhet a daganat helyén és körülötte, valamint szisztémás klinikai panaszokat – köztük gyomorfekélyt és -vérzést –, illetve potenciálisan életveszélyes szövődeményeket – beleértve a hipovolémiás sokkot és/vagy szisztémás gyulladásos reakciót – okozhat. A hízósejtek degranulációjával és a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos, helyi és szisztémás mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében minden kezelt kutyának egyidejűleg támogató kezelést kell adni a kezelés előtt és után is, amely kortikoszteroidokból, valamint H1- és H2-receptor-blokkoló szerekből áll.

A sebesedés a kezelésre adott, kívánatos és az állatgyógyászati készítmény alkalmazását követően minden esetben várható reakció. A pivotális terepvizsgálatban a maximális sebfelszín a legtöbb beteg esetében a kezelés után 7 nappal figyelték meg, bár kisszámú esetben a seb mérete a kezelés után akár 14 napig is növekedett. A legtöbb seb a kezelés után 28-42 napon belül teljes mértékben hámosodott (egyes esetek a 84. napra gyógyultak be). A legtöbb esetben a sebtörmület mérete összefügg a daganat méretével. Ez azonban nem megbízható előrejelzője a seb méretének vagy súlyosságának, valamint a gyógyulás időtartamának. Ezek a sebek minimális beavatkozással másodlagosan gyógyulnak. A kezelést végző állatorvos megítélése alapján sebkezelési intézkedésekre lehet szükség. A gyógyulás sebessége a seb méretével függ össze.

A gyakran jelentett, helyi mellékhatások – például a fájdalom, az injekció beadási helyén jelentkező véraláfutás/bőrvörösség/ödéma, a kezelt végtag sántasága és a sebesedés – az adott testtájra lokalizált kóros állapotokkal kapcsolatosak. Előfordulhat, hogy a sebek a daganat eredeti méreténél lényegesen nagyobb területeket fednek le.

Nagyon gyakori

Enyhe-középsúlyos:

Fájdalom az injekció beadásakor.

Sebesedés az injekció beadási helyén, amely fájdalommal és sántasággal társul.

Hányás és szapora szívverés.

Gyakori

Súlyos:

Sántaság, fájdalom, sebesedés az injekció beadási helyén és a heg összehúzódása.

Levertség.

Enyhe-középsúlyos:

A drenáló nyirokcsomó megnagyobbodása, sebfertőzés, véraláfutás, bőrvörösség és ödéma.

Hasmenés, étvágytalanság, súlycsökkenés, szapora légzés, levertség, magas láz, hólyaggyulladás, étvágycsökkenés, új neoplasticus elváltozás, személyiség/viselkedés változása, viszketés, remegés és a bőr fekélyesedése.

Vérszegénység, neutrofilia, megnövekedett stab neutrofil-szám, hypoalbuminémia, leukocitózis, monocitózis és emelkedett kreatinín-szint.

Nem gyakori

Súlyos:

Fertőzés/cellulitisz, pörkös seb.

Étvágytalanság, étvágycsökkenés, aluszékonyság, szapora szívverés, idegrendszeri megbetegedés és viszketés.

Leukocitózis, emelkedett stab neutrofil-szám, normál trombocitaszám csökkenése és emelkedett ALT-szint.

Görcsrohamok, csökkent vérkeringés és esszenciális szövet vesztese.

Enyhe-középsúlyos:

Átmeneti kis csomó képződése a seb mellett.

Kiszáradás, vérzés, epéangás, kóros szomjúságérzet, fokozott vizeletürítés, regurgitáció, véres bélsárürítés, flatulencia, húgyúti inkontinencia, nem megfelelő székletürítés, makulopapulák kiütés, felületes seb, bőrgyulladás, nyalogatás, nyugtalanság.

Fehérjevizelés, thrombocitózis, emelkedett ALT és ALP-szint, emelkedett bilirubinszint, emelkedett BUN-szint, emelkedett GGT-szint, emelkedett triglicerid-szint, valamint a vér káliumszintjének emelkedése.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)

gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)

nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)

ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)

nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb, mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség és laktáció idején, illetve tenyésztésre szánt kutyákon. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása ezért ezeknél az állatoknál nem javasolt.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem ismert.

Specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek az állatgyógyászati készítménnyel, azonban a terepvizsgálatokban nem figyeltek meg kölcsönhatásokat, amikor egyidejűleg kortikoszteroidokkal (prednizon/prednizolon), H1- és H2-receptor-blokkoló szerekkel (pl. difenhidramin/klorfeniramin és famotidin), illetve opioid analgetikumokkal (pl. tramadol-hidroklorid) együtt alkalmazták.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű alkalmazását nem tanulmányozták a pivotális klinikai vizsgálatban, mivel azok egyidejű alkalmazása kortikoszteroidokkal nem javasolt.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Intratumorális alkalmazásra.

A STELFONTA intratumorális injekcióhoz való, egyszeri alkalmazásra szolgáló injekciós üvegben kerül forgalomba.

A készítmény intratumorális beadását követő szivárgásának minimalizálása érdekében a kezelendő hízósejtes daganat felszínének épnek kell lennie.

Az állatgyógyászati készítmény beadását megelőzően elengedhetetlen, hogy megkezdjék ez egyidejű kezeléseket (kortikoszteroidok, H1- és H2-receptor-gátló szerek) a hízósejtek degranulációjának kockázata miatt. Lásd a lenti „Egyidejű kezelés” szakaszt.

Az állatgyógyászati készítményt tumortérfogat cm^3 -enként 0,5 ml-es, egyszeri adagban kell beadni az alábbi egyenlet alapján az alkalmazás napján meghatározottak szerint (az egyidejű kezelések megkezdését követően):

A daganat méretének kiszámítása:
$\text{Tumortérfogat (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{hossz (cm)} \times \text{szélesség (cm)} \times \text{magasság (cm)})$
A dózis kiszámítása:
$\text{A beadandó STELFONTA dózis térfogata (ml)} = \text{Tumortérfogat (cm}^3\text{)} \times 0,5$

Az állatgyógyászati készítmény **maximális adagja** 0,15 ml/testtömeg-kilogramm (amely testtömeg-kilogrammonként 0,15 mg tigilanol-tiglátnak felel meg). Egy kutyának legfeljebb 4 ml-t lehet beadni, függetlenül a kezelt daganatok számától, a daganat térfogatától, illetve a kutya testsúlyától.

Az állatgyógyászati készítmény **minimális adagja** 0,1 ml, függetlenül a daganat térfogatától vagy a kutya testsúlyától.

A kezelés előtt megfelelő higiénés intézkedéseket (például a kezelt terület szőrtelenítése) kell tenni.

Az állatgyógyászati készítmény megfelelő adagjának meghatározását követően a szükséges térfogatot egy steril, Luer-záras fecskendőbe 23-27G tű segítségével kell felszívni.

Körültekintően kell eljárni a daganat manipulációjának elkerülése érdekében, a degranuláció kockázatának minimalizálásáért. A beadáshoz egyetlen helyen kell beleszúrni a tűt a daganatba. A fecskendő dugattyújára gyakorolt egyenletes nyomással előre-hátra, legyező alakban kell mozgatni a tűt, hogy az állatgyógyászati készítmény a daganaton belül több különböző helyre eljusson. Körültekintően kell eljárni, az injekciót kizárólag a daganat területére kell korlátozni (ne jusson be a daganat szélébe vagy a perifériáján túlra).

Az állatgyógyászati készítmény teljes adagjának beadását követően 5 másodpercet kell várni a tű kihúzása előtt, hogy a készítménynek legyen ideje elterjedni a szövetekben.

A kezelés utáni első napon a beadás helyét le kell fedni a reziduális vagy szivárgó készítménnyel való közvetlen érintkezésnek és annak lenyalásának az elkerülése érdekében. A kötést kesztyűben kell megérinteni, hogy elkerülje a készítménnyel történő érintkezést. A készítmény beadását követő első hetekben a sebtörmelék jelentős szivárgása jelentkezhet, ez esetben a sebet le kell fedni.

Ha a kezdeti kezelés után 4 héttel maradt még daganatos szövet és a reziduális terime felszíne ép, egy második adag is beadható. A második injekció beadása előtt meg kell mérni a reziduális daganat méretét és ki kell számítani az új dózis mennyiségét.

Egyidejű kezelés

Minden egyes STELFONTA-kezelés esetén az alábbi gyógyszereket kell egyidejűleg beadni a hízósejtek lehetséges degranulációja ellen:

Kortikoszteroidok (orális prednizon vagy prednizolon): a kezelést a STELFONTA-kezelés előtt 2 nappal kell megkezdeni naponta kétszer (po.) 0,5 mg/kg orális dózisokban beadott összesen 1 mg/kg dózisban, majd a kezelés után 4 napig (vagyis összesen 7 napig) kell folytatni. Ezután a kortikoszteroid dózist napi egyszer 0,5 mg/kg-os egyszeri adagra (po.) kell csökkenteni, további 3 napon keresztül.

H1- és H2-receptor-blokkoló szerek: a kezelést a STELFONTA beadásának napján kell megkezdeni, majd 8 napig kell folytatni (lásd 5.1 szakasz).

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Egy fiatal, egészséges hím beagle kutyákkal végzett laboratóriumi ártalmatlansági vizsgálatban túladagolási tüneteket, például hányást figyeltek meg 0,05 mg tigilanol-tiglát/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően. További tünetek, például bizonytalan járás, szapora légzés és oldalfekvés jelentkezett 0,10 mg/ttkg–0,15 mg/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően. Ezek súlyos, de önkorlátozó tünetek voltak. Levertséget, pupilla-tágulatot, görcsöket, majd az állatok elpusztulását figyeltek meg 0,225 mg/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően.

A STELFONTA túladagolás esetén nincs ismert antidotum. A túladagolás során, vagy azt követően jelentkező, nemkívánatos események esetén kiegészítő kezelést kell alkalmazni a kezelést végző állatorvos megítélése alapján.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Nem értelmezhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek – Protein-kináz C aktivátor, tigilanol tiglát
Állatgyógyászati ATC kód: QL01XX91

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A tigilanol-tiglát farmakodinámiás hatásait számos *in vitro* és *in vivo* egérmodell vizsgálatokban tanulmányozták; kutyáknál vagy hízósejtes tumorsejteken farmakodinámiás vizsgálatokat nem végeztek. Ezekben a nem klinikai farmakológiai vizsgálatokban azt igazolták, hogy a tigilanol-tiglát aktiválja a protein-kináz C (PKC) szignál kaskádát. Ezen felül nekrózist vált ki azokban a sejtekben, amelyek közvetlenül érintkeznek a tigilanol-tigláttal.

Kimutatták, hogy egyetlen intratumorális tigilanol-tiglát-injekció gyors és helyi gyulladásos reakciót eredményez a PKC aktiválása, a daganatok integritásának elvesztése és a daganatos sejtek pusztulásának kiváltása révén. Ezek a folyamatok haemorrhagiás nekrozishoz és a daganat terime destruktíójához vezetnek.

A tigilanol-tigláttal kezelt kutyáknál a kezelés akut gyulladásos reakciót vált ki a daganat széleit és közvetlen környezetét érintő duzzanattal és bőrvörösséggel. Ez az akut gyulladásos reakció általában 48-96 órán belül oldódik. A daganat nekrotikus destruktója a kezelés után 4-7 napon belül alakul ki, azonban olykor több időt vesz igénybe. Kutyáknál ezt a daganat feketedése, zsugorodása és „felpuhulása”, valamint sűrű váladék szivárgása jellemzi, amely a daganat maradványaiból és alvadt vérből áll. A nekrotikus tumorszövet a hiányos vérellátású felületen keresztül elkezd csökkenni, és zseb- vagy kráter szerű szövethiánnyal járó sebet formál. Ezután az egészséges granulációs szövet gyorsan feltölti az újonnan kialakult sebágyat. A teljes sebzáródás jellemzően 4-6 héten belül következik be.

Az állatgyógyászati készítmény hatékonyságát és ártalmatlanságát egy multicentrikus klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 123, magántulajdonban lévő kutyát vontak be, amelyeknél a hízósejtes daganat legfeljebb 10 cm³-es volt a kezdeti kezelés időpontjában.

1 éves vagy annál idősebb kutyákat vontak be a vizsgálatba, ha a könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól disztálisan elhelyezkedő, WHO Ia vagy IIIa stádiumú szubkután hízósejtes daganatot, illetve kután hízósejtes daganatot diagnosztizáltak náluk regionális nyirokcsomó-érintettség vagy szisztémás betegség klinikai tünetei nélkül. A részt vevő kutyák daganata 10 cm³-nél kisebb volt, nem volt exkoriált vagy abradált, és a daganat nem műtét, sugárkezelés vagy szisztémás kezelés utáni kiújulás volt.

Az alábbi egyidejű kezeléseket alkalmazták. Prednizon vagy prednizolon, amelyet a vizsgálati kezelés előtt 2 nappal kezdtek meg szájon át naponta kétszer 0,5 mg/kg dózisban 7 napig (2 nap a kezelés előtt, a kezelés napján, és 4 napig a kezelés után), majd további 3 napon keresztül naponta egyszer 0,5 mg/kg dózisban. A famotidint (0,5 mg/kg szájon át naponta kétszer) és difenhidramint (2 mg/kg szájon át naponta kétszer) a vizsgálati kezelés napján kezdték meg és 7 napig folytatták. Az állatgyógyászati készítményt egyszeri alkalommal, a kezelés napján adták be, majd 4 héttel később, amennyiben reziduális daganatot észleltek. A tumorválaszt a RECIST pontszám alapján mérték: teljes remisszió (CR), részleges remisszió (PR), stabil betegség (SD) vagy betegség progresszió (PD).

Az első kezelés után 4 héttel 80 állatból 60 (75%) ért el teljes remissziót (CR), további 4 hét után a maradék 18, kétszer kezelt kutya közül 8 esetében (44,4%) figyeltek meg CR-t. Összességében tehát a 78 kutyából 68-nál (87,2%) történt teljes remisszió az állatgyógyászati készítmény egy vagy két adagjával történt kezelés után. Az utánpótlás számára 8, illetve 12 héttel az utolsó injekció után elérhető, teljes remissziót mutató 59, illetve 57 kutya közül 59 (100%), illetve 55 (96%) volt tumormentes a kezelt daganat régiójában.

A készítmény hatékonyságát (citológiai grading alapján) high grade (agresszívabb) daganatok esetében csupán korlátozott számú esetről értékelték. A vizsgálatban a 13 „high grade”-ként vagy „valószínűleg high grade”-ként besorolt daganatból tízet kezeltek STELFONTA-val. Ezek közül 5-nél alakult ki teljes remisszió 1 vagy 2 kezelés után, amelyből 4 még tumormentes volt az utolsó kezelés után 84 nappal. Az 5 teljes remisszió közül 3 volt „high grade”, 2 pedig „valószínűleg high grade”.

Ebben a multicentrikus klinikai vizsgálatban az állatgyógyászati készítménnyel kezelt kutyák 98%-ánál alakult ki seb a kezelt daganat helyén (a kezelésre adott kívánt reakció). A kezelés után 28 nappal ezen sebek 56,5%-a teljes mértékben gyógyult volt. A kezelés után 42 nappal 76,5% gyógyult meg teljesen. A kezelés után 84 nappal 96,5% gyógyult meg teljesen.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

A tigilanol-tiglát farmakokinetikai paramétereit egy vizsgálatban értékelték, amelyben 10 kutya szisztémás plazmaszintjét követték nyomon a javasolt terápiás adagban 5 kután és 5 szubkután hízósejtes daganatba adott intratumorális injekciót követően. Tumortérfogat cm^3 -enként 0,5 mg (= $0,5 \text{ ml/cm}^3$) adagot alkalmaztak olyan állatoknál, amelyeknél a daganat térfogata 0,1-6,8 cm^3 között volt, ami 0,002-0,145 mg/testtömeg-kg dózist eredményezett (átlag 0,071 mg/testtömeg-kg).

A változó dózis és a mintavételi időpontokban mutató korlátozottságok miatt a $C_{\max}$ és AUC értékeket nem lehetett megbízhatóan meghatározni, azonban a mérések alapján az átlagos $C_{\max}$ 5,86 ng/ml (tartomány: 0,36 ng/ml–11,1 ng/ml), az AUC_{last} pedig 14,59 h*ng/ml (tartomány: 1,62 h*ng/ml–28,92 h*ng/ml) volt. Az egyedek között nagymértékű variabilitást figyeltek meg az intratumorális injekció beadását követően a felezési idővonatkozásában, amely 1,24–10,8 óra között mozgott. A tigilanol-tiglát látszólag flip-flop kinetikát (nyújtott hatóanyag-leadás) mutat, mivel 12 kutyánál 0,075 mg/kg intravénás infúzió beadását követően jelentősen rövidebb felezési időt, 0,54 órát határoztak meg.

Nyúl máj mikroszómákban az *in vitro* metabolit szűrés szerint a tigilanol-tiglát felezési ideje a májsejtekben 21,8 perc volt, és összesen 13 metabolitot mutattak ki. A metabolikus termékek polárisabbak és nagyobb mértékben oxigenáltak, mint a szülővegyület. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az ilyen jellegű funkcionális csoport szubsztitúciók közül egyesek csökkent *in vitro* biológiai aktivitást eredményeztek (>60× aktivitáscsökkenés a PKC-n a szülővegyülettel összehasonlítva).

A tigilanol-tiglát és metabolitjainak kiürülési útvonalát nem határozták meg. Az állatgyógyászati készítménnyel kezelt kutyák vizeletének, székletének és nyálának elemzése a tigilanol-tiglát megjelenését mutatta izolált mintákban tendencia vagy konzisztencia nélkül, 11–44 ng/g (ml) mennyiségben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Propilén-glikol
Nátrium-acetát-trihidrát
Ecetsav, tömény
Víz, injekcióhoz való

6.2 Főbb inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 48 hónapig.
A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: azonnal felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható.

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

2 ml készítményt tartalmazó, színtelen injekciós üveg bevonatos klorbutil gumidugóval, alumínium zárófóliával és lepattintható polipropilén fedőkupakkal.

Kiszerelés:

1 injekciós üveg kartondobozonként.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/19/248/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. január 15.

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ hónap NN}>.

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK

Nem értelmezhető.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA**
- D. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA

Nem értelmezhető.

D. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

· **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

Kizárólag állatorvos által történő felhasználásra.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**Kartondoboz****1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE**

STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére
tigilanol tiglalte

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

tigilanol tiglalte 1 mg/ml

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

2 ml

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya

6. JAVALLAT(OK)**7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Intratumorális alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)**9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK), HA SZÜKSÉGESEK**

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!
A véletlen befecskendezés veszélyes.

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {hónap/év}
Felbontás után azonnal felhasználandó.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható.

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

15. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

16. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/19/248/001

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

2 ml-es injekciós üveg

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció **kutyák részére**
tigilanol tiglate



2. A HATÓANYAG(OK) MENNYISÉGE

tigilanol tiglate **1 mg/ml**

3. A TARTALOM TÖMEGE, TÉRFOGATA VAGY ADAGSZÁMA

2 ml

4. ALKALMAZÁSI MÓD(OK)

Intratumorális alkalmazásra.

5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

7. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {hónap/év}
Felbontás után azonnal felhasználandó.

8. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS
STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére

1. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

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

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

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

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére
Tigilanol-tiglát (tigilanol tiglát)

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Minden ml tartalmaz:

Hatóanyag:

Tigilanol-tiglát (tigilanol tiglát) 1 mg

4. JAVALLAT(OK)

A nem operálható, nem áttétes (WHO staging) hízósejtes daganat alábbi típusainak kezelésére kutyáknál:

- cutan hízósejtes daganat (bárhol helyezkedik el a kutyán) és
- a könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól távolabb elhelyezkedő subcutan hízósejtes daganat.

A daganat térfogata nem haladhatja meg a 8 cm³-t, és úgy kell elhelyezkednie, hogy az lehetővé tegye az intratumoralis injekció beadását.

5. ELLENJAVALLATOK

Annak érdekében, hogy az injekció beadásakor minimalizálható legyen a készítmény daganat felszínéről történő szívárgása, ne alkalmazza nem ép felületű hízósejtes daganatok esetén. A daganat sebészi eltávolítását követően ne adja be a készítményt közvetlenül a sebészi szélbe.

6. MELLÉKHATÁSOK

A hízósejtes daganatok manipulációja a daganatos sejtek degranulációját eredményezheti. A degranuláció duzzanatot és vörösséget eredményezhet a daganat helyén és körülötte, valamint szisztémás klinikai panaszokat – köztük gyomorfekélyt és -vérzést –, illetve potenciálisan

életveszélyes szövődményeket – beleértve a hipovolémiás sokkot és/vagy szisztémás gyulladásos reakciót – okozhat. A hízósejtek degranulációjával és a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos, helyi és szisztémás mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében minden kezelt kutyanak egyidejűleg támogató kezelést kell adni a kezelés előtt és után is, amely kortikoszteroidokból, valamint H1- és H2-receptor-blokkoló szerekből áll.

A sebesedés a kezelésre adott, kívánatos és az állatgyógyászati készítmény alkalmazását követően minden esetben várható reakció. A pivotális terepvizsgálatban a maximális sebfelszínt a legtöbb beteg esetében a kezelés után 7 nappal figyelték meg, bár kis számú esetben a seb mérete a kezelés után akár 14 napig is növekedett. A legtöbb seb a kezelés után 28-42 napon belül teljes mértékben hámosodott (egyes esetek a 84. napra gyógyultak be). A legtöbb esetben a seajterület mérete összefügg a daganat méretével. Ez azonban nem megbízható előrejelzője a seb méretének vagy súlyosságának, valamint a gyógyulás időtartamának. Ezek a sebek minimális beavatkozással másodlagosan gyógyulnak. A kezelést végző állatorvos megítélése alapján sebkezelési intézkedésekre lehet szükség. A gyógyulás sebessége a seb méretével függ össze.

A gyakran jelentett, helyi mellékhatások – például a fájdalom, az injekció beadási helyén jelentkező véraláfutás/bőrvörösség/ ödéma, a kezelt végtag sántasága és a sebesedés – az adott testtájra lokalizált kóros állapotokkal kapcsolatosak. Előfordulhat, hogy a sebek a daganat eredeti méreténél lényegesen nagyobb területeket fednek le.

Nagyon gyakori

Enyhe-középsúlyos:

Fájdalom az injekció beadásakor.

Sebesedés az injekció beadási helyén, amely fájdalommal és sántasággal társul.

Hányás és szapora szívverés.

Gyakori

Súlyos:

Sántaság, fájdalom, sebesedés az injekció beadási helyén és a heg összehúzódása.

Elesettség.

Enyhe-középsúlyos:

A drenáló nyirokcsomó megnagyobbodása, sebfertőzés, véraláfutás, bőrvörösség és ödéma.

Hasmenés, étvágytalanság, súlycsökkenés, szapora légzés, levertség, magas láz, hólyaggyulladás, étvágycsökkenés, új neoplasticus elváltozás, személyiség/viselkedés változása, viszketés, remegés és a bőr fekélyesedése.

Vérszegénység, neutrofilia, megnövekedett stab neutrofil-szám, hypoalbuminémia, leukocitózis, monocitózis és emelkedett kreatinín-szint.

Nem gyakori

Súlyos:

Fertőzés/cellulitisz, pörkös seb.

Étvágytalanság, étvágycsökkenés, aluszékonyság, szapora szívverés, idegrendszeri megbetegedés és viszketés.

Leukocitózis, emelkedett stab neutrofil-szám, normál trombocitaszám csökkenése és emelkedett ALT-szint.

Görcsrohamok. Csökkent keringés és esszenciális szövet vesztese.

Enyhe-középsúlyos:

Átmeneti kis csomó képződése a seb mellett.

Kiszáradás, vérzés, ep pangás, kóros szomjúságérzet, fokozott vizeletürítés, regurgitáció, véres bélsárürítés, flatulencia, húgyúti inkontinencia, nem megfelelő székletürítés, makulopapulás kiütés, felületes seb, bőrgyulladás, nyalogatás, nyugtalanság.

Fehérjevizelés, thrombocitózis, emelkedett ALT és ALP-szint, emelkedett bilirubinszint, emelkedett BUN-szint, emelkedett GGT-szint, emelkedett triglicerid-szint, valamint a vér káliumszintjének emelkedése.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya



8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

A STELFONTA intratumoralis injekcióhoz (IT) való, egyszeri alkalmazásra szolgáló injekciós üvegben kerül forgalomba..

A kezelendő hízósejtes daganat felszínének épek kell lennie, a készítmény minimális szivárgása várható a daganat felszínéből az intratumorális injekció beadása után.

Az állatgyógyászati készítmény beadását megelőzően elengedhetetlen, hogy megkezdjék az egyidejű kezeléseket (kortikoszteroidok, H1- és H2-receptor-gátló szerek) a hízósejtek degranulációjának kockázata miatt. Lásd a lenti „Egyidejű kezelés” szakaszt.

Az állatgyógyászati készítményt tumortérfogat cm^3 -enként 0,5 ml-es, egyszeri adagban kell beadni az alábbi egyenlet alapján az alkalmazás napján meghatározottak szerint (az egyidejű kezelések megkezdését követően):

A daganat méretének kiszámítása:

Tumortérfogat (cm^3) = $\frac{1}{2}$ (hossz (cm) $\times$ szélesség (cm) $\times$ magasság (cm))

A dózis kiszámítása:

A beadandó STELFONTA dózis térfogata (ml) = Tumortérfogat (cm^3) $\times$ 0,5

Az állatgyógyászati készítmény **maximális adagja** 0,15 ml/testtömeg-kilogramm (amely testtömeg-kilogrammonként 0,15 mg tigilanol-tiglátnak felel meg). Egy kutyának legfeljebb 4 ml-t lehet beadni, függetlenül a kezelt daganatok számától, a daganat térfogatától, illetve a kutya testsúlyától.

Az állatgyógyászati készítmény **minimális adagja** 0,1 ml, függetlenül a daganat térfogatától vagy a kutya testsúlyától.

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

A kezelés előtt megfelelő higiénés intézkedéseket (például a kezelt terület szőrtelenítése) kell tenni.

Az állatgyógyászati készítmény megfelelő adagjának meghatározását követően a szükséges térfogatot egy steril, Luer-záras fecskendőbe 23-27G tű segítségével kell felszívni.

Körültekintően kell eljárni a daganat manipulációjának elkerülése érdekében, a degranuláció kockázatának minimalizálásáért. A beadáshoz egyetlen helyen kell beleszúrni a tűt a daganatba. A fecskendő dugattyújára gyakorolt egyenletes nyomással előre-hátra, legyező alakban kell mozgatni a tűt, hogy az állatgyógyászati készítmény a daganaton belül több különböző helyre eljusson. Körültekintően kell eljárni, az injekciót kizárólag a daganat területére kell korlátozni (ne jusson be a daganat szélébe vagy a perifériáján túlra).

Az állatgyógyászati készítmény teljes adagjának beadását követően 5 másodpercet kell várni a tű kihúzása előtt, hogy a készítménynek legyen ideje elterjedni a szövetekben.

A kezelés utáni első napon a beadás helyét le kell fedni a reziduális vagy szivárgó készítménnyel való közvetlen érintkezésnek és annak lenyalásának az elkerülése érdekében. A kötést kesztyűben kell megérinteni, hogy elkerülje a készítménnyel történő érintkezést. A készítmény beadását követő első hetekben a sebtörmelék jelentős szivárgása jelentkezhet, ez esetben a sebet le kell fedni.

Ha a kezdeti kezelés után 4 héttel maradt még daganatos szövet és a reziduális terime felszíne ép, egy második adag is beadható. A második injekció beadása előtt meg kell mérni a reziduális daganat méretét és ki kell számítani az új dózis mennyiségét.

Egyidejű kezelés

Minden egyes STELFONTA-kezelés esetén az alábbi gyógyszereket kell egyidejűleg beadni a hízósejtek lehetséges degranulációja ellen:

Kortikoszteroidok (orális prednizon vagy prednizolon): a kezelést a STELFONTA-kezelés előtt 2 nappal kell megkezdeni naponta kétszer (po.) 0,5 mg/kg orális dózisokban beadott összesen 1 mg/kg dózisban, majd a kezelés után 4 napig (vagyis összesen 7 napig) kell folytatni. Ezután a kortikoszteroid dózist napi egyszer 0,5 mg/kg-os egyszeri adagra (po.) kell csökkenteni, további 3 napon keresztül.

H1- és H2-receptor-blokkoló szerek: a kezelést a STELFONTA beadásának napján kell megkezdeni, majd 8 napig kell folytatni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Nem értelmezhető.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható.

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

Felnyitás után azonnal felhasználandó.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a címkén vagy dobozon az EXP után feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni! A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

A STELFONTA hízósejtekre kifejtett hatása az injekció beadásának helyére korlátozódik, mivel szisztémásan nem aktív. A STELFONTA ezért nem alkalmazható áttétes betegségeknel. A kezelés nem akadályozza meg a *de novo* hízósejtes daganatok kialakulását.

A kezelés megváltoztatja a szövet szerkezetét, ezért a kezelés után valószínűleg már nem végezhető el a tumor grade pontos szövettani meghatározása.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

A készítményt szigorúan intratumorálisan kell beadni, mivel az injekció egyéb beadási módjaihoz mellékhatások társulnak. A véletlen intravénás (iv.) beadást minden esetben kerülni kell, mivel ez várhatóan súlyos szisztémás hatásokat eredményez.

A tiglianol-tiglát szubkután szövetekbe történő beadását követően még alacsony koncentrációk/dózisok esetén is a kezelt kutyáknál nyugtalanság és ugatás, valamint az injekció beadási helyén súlyos helyi reakciók jelentkeztek. A nem neoplasztikus szövetekbe történő beadás átmeneti, helyi reakciót válthat ki, amely helyi gyulladást, ödémát, vörösséget és fájdalmat eredményez. A tiglianol-tiglát szubkután beadását követően sebesedést figyeltek meg.

A kezelés jelentős helyi gyulladáshoz vezet, amely általában 7 napig tart. Szükség esetén az állatorvos klinikai értékelése alapján mérlegelni kell a kiegészítő fájdalomcsillapítást. A felhelyezett kötés ne legyen túl szoros, így teret engedhet a várható helyi ödémának.

A mukokután területeken (szemhéjak, vulva, fitymanyílás, anus, száj) és a végtagokon (pl. mancsok, farok) elhelyezkedő daganatok kezelése csökkentheti ezen területek működőképességét, továbbá a végtagokon a keringés lokalizált csökkenéséhez vezethet a kezelés helyénél fellépő gyulladáshoz reakció miatt, aminek következtében szövetvesztés léphet fel és amputáció válhat szükségessé.

A készítmény irritatív hatású, ezért érzékeny szövetek, különösen a szem közelében történő alkalmazását kerülni kell.

A hízósejtek degranulációjával és a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos, helyi és szisztémás mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében minden kezelt kutyának egyidejűleg kiegészítő kezelést kell adni a kezelés előtt és után is, amely kortikoszteroidokból, valamint H1- és H2-receptor-blokkoló szerekből áll.

Fel kell hívni a tulajdonos figyelmét, hogy ügyeljen a lehetséges hízósejt degranulációs reakciók tüneteire. Ide tartozik a hányás, az anorexia, a súlyos fájdalom, a levertség, az étvágytalanság vagy a kiterjedt duzzanat. Amennyiben degranuláció jeleit észlelik, haladéktalanul kapcsolatba kell lépni a kezelő állatorvossal, hogy azonnal el lehessen kezdeni a megfelelő kezelést.

A kezelés után folyamatosan rendelkezésre kell állnia itatóvíznek.

A készítmény ártalmatlanságát 12 hónaposnál fiatalabb kutyáknál nem igazolták.

Azon daganatok esetében, amelyek teljes egészében a szubkután rétegben helyezkednek el és nem érintik a dermiszt, nehézségbe ütközhet, hogy az elhalt szövet a kiürüléshez utat találjon. Ez bemetszést tehet szükségessé, hogy az elhalt szövet távozása lehetővé váljon.

A daganat maradványainak lenyelését meg kell akadályozni.

A készítményt kizárólag állatorvos adhatja be.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A felhasználó szakember (állatorvos) által követendő, különleges óvintézkedések:

Az állatorvosnak tájékoztatnia kell az állat tulajdonosát az otthon betartandó, különleges óvintézkedésekről.

A tiglianol-tiglát vagy a propilén-glikol iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell a készítménnyel való érintkezést. A készítmény irritatív hatása és potenciálisan a bőr túlérzékenységét okozhatja.

A véletlen öninjekciózás súlyos helyi gyulladásos reakciókat válthat ki, köztük fájdalmat, duzzanatot, vörösséget és potenciális sebesedést/szövetelhalást, amelynek gyógyulása több hónapig is eltarthat. A kezelés során az öninjekciózás elkerülése érdekében körültekintően kell eljárni. A készítménnyel kezelendő kutyákat megfelelő módon féken kell tartani, beleértve szükség esetén a szedálást is. A készítmény beadására Luer-záras fecskendőket kell alkalmazni. Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatóva a készítmény használati utasítását.

Kerülni kell a bőrrel, a szemmel való érintkezést, illetve a lenyelést. A beadás után közvetlenül az injekció beadási helyén a készítmény szivárogni kezdhet. A készítmény alkalmazása és/vagy az injekció beadási helyének érintése esetén az alábbi egyéni védőfelszerelés viselése kötelező: egyszer használatos, ellenálló kesztyű és védőszemüveg. A készítmény szembe jutása vagy bőrre kerülése esetén egymás után többször vízzel át le kell öblíteni az érintett bőrfelületet vagy szemet. Amennyiben tünetek – például a vörösség és duzzanat helyi panaszai – jelentkeznek, illetve ha véletlen lenyelés történt, orvoshoz kell fordulni bemutatóva a használati utasítást.

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt terhesség és szoptatás idején. Várandós és szoptató nőknek figyelniük kell arra, hogy elkerüljék a véletlen öninjekciózást, illetve az injekció beadási helyének, a szivárgó készítménynek és a daganattörmeléknek az érintését.

Az állat tulajdonosára vonatkozó különleges óvintézkedések:

A tiglianol-tiglát kis mennyiségben jelen lehet a sebtörmelékben. A készítmény beadását követő első hetekben a sebtörmelék jelentős szivárgása jelentkezhet, ez esetben a sebet le kell fedni. Ha azonban a gyulladás miatt a seb befedése ellenjavallt, a kutyát gyermekektől távol kell tartani. A sebtörmeléket kizárólag védőfelszerelésben (egyszer használatos kesztyű) szabad kezelni.

A sebtörmelékkel történt bármilyen érintkezés esetén az érintett testfelülete(ke)t alaposan le kell öblíteni. A szennyezett területeket vagy fekhelyet alaposan ki kell tisztítani/mosni.

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt terhesség és szoptatás idején. Várandós és szoptató nőknek figyelniük kell arra, hogy kerüljék az injekció beadási helyének, a szivárgó készítménynek és a daganattörmeléknek az érintését.

Vemhesség, laktáció és termékenység:

Az állatgyógyászati készítmény biztonságossága nem igazolt vemhesség és laktáció idején, illetve tenyésztésre szánt kutyákon. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása ezért ezeknél az állatoknál nem javasolt.

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók:

Nem ismert.

Specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek az állatgyógyászati készítménnyel, azonban a terepvizsgálatokban nem figyeltek meg kölcsönhatásokat, amikor egyidejűleg kortikoszteroidokkal (prednizon/prednizolon), H1- és H2-receptor-blokkoló szerekkel (pl. difenhidramin/klorfeniramin és famotidin), illetve opioid analgetikumokkal (pl. tramadol-hidroklorid) együtt alkalmazták.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű alkalmazását nem tanulmányozták a pivotális klinikai vizsgálatban, mivel azok egyidejű alkalmazása kortikoszteroidokkal nem javasolt.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

Egy fiatal, egészséges hím beagle kutyákkal végzett laboratóriumi ártalmatlansági vizsgálatban túladagolási tüneteket, például hányást figyeltek meg 0,05 mg tigilanol-tiglát/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően. További tünetek, például bizonytalan járás, szapora légzés és oldalfekvés jelentkezett 0,10 mg/ttkg–0,15 mg/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően. Ezek súlyos, de önkorlátozó tünetek voltak. Levertséget, t, a pupilla tágulatát, görcsrohamokat, majd az állatok elpusztulását figyelték meg 0,225 mg/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően.

A STELFONTA túladagolás esetén nincs ismert antidotum. A túladagolás során vagy azt követően jelentkező, nemkívánatos események esetén kiegészítő kezelést kell alkalmazni a kezelést végző állatorvos megítélése alapján.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Kiszerelés: 2 ml-es injekciós üveg

Hatásmechanizmus

A tigilanol-tiglát farmakodinámiás hatásait számos *in vitro* és *in vivo* egérmodell vizsgálatokban tanulmányozták; kutyáknál vagy hízósejtes tumorsejteken farmakodinámiás vizsgálatokat nem végeztek. Ezekben a nem klinikai farmakológiai vizsgálatokban azt igazolták, hogy a tigilanol-tiglát aktiválja a protein-kináz C (PKC) szignál kaskádát. Ezen felül nekrozist vált ki azokban a sejtekben, amelyek közvetlenül érintkeznek a tigilanol-tigláttal.

Kimutatták, hogy egyetlen intratumoralis tigilanol-tiglát-injekció gyors és helyi gyulladásos reakciót eredményez a PKC aktiválása, a daganatok integritásának elvesztése és a daganatos sejtek pusztulásának kiváltása révén. Ezek a folyamatok haemorrhagiás nekrozishoz és a daganat terime destruktíójához vezetnek.

A tigilanol-tigláttal kezelt kutyáknál a kezelés akut gyulladásos reakciót vált ki a daganat széleit és közvetlen környezetét érintő duzzanattal és bőrvörösséggel. Ez az akut gyulladásos reakció általában 48-96 órán belül oldódik. A daganat nekrotikus destrukciója a kezelés után 4-7 napon belül alakul ki, azonban olykor több időt vesz igénybe. Kutyáknál ezt a daganat feketedése, zsugorodása és „felpuhulása”, valamint sűrű váladék szivárgása jellemzi, amely a daganat maradványaiból és alvadt vérből áll. A nekrotikus tumorszövet a hiányos vérellátású felületen keresztül elkezd csökkenni, és zseb- vagy kráteryszerű szövethiánnyal járó sebet formál. Ezután az egészséges granulációs szövet gyorsan feltölti az újonnan kialakult sebágyat. A teljes sebzáródás jellemzően 4-6 héten belül következik be.

Hatékonyság

Az állatgyógyászati készítmény hatékonyságát és ártalmatlanságát egy multicentrikus klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 123, magántulajdonban lévő kutyát vontak be, amelyeknél a hízósejtes daganat legfeljebb 10 cm³-es volt a kezdeti kezelés időpontjában.

1 éves vagy annál idősebb kutyákat vontak be a vizsgálatba, ha a könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól lábvégek felé elhelyezkedő, WHO Ia vagy IIIa stádiumú szubkután hízósejtes daganatot, illetve kután hízósejtes daganatot diagnosztizáltak náluk regionális nyirokcsomó-érintettség vagy szisztémás betegség klinikai tünetei nélkül. A részt vevő kutyák daganata 10 cm³-nél kisebb volt, nem volt exkoriált vagy abradált, és a daganat nem műtét, sugárkezelés vagy szisztémás kezelés utáni kiújulás volt.

Az alábbi egyidejű kezeléseket alkalmazták. Prednizon vagy prednizolon, amelyet a vizsgálati kezelés előtt 2 nappal kezdtek meg szájon át naponta kétszer 0,5 mg/kg dózisban 7 napig (2 nap a kezelés előtt, a kezelés napján, és 4 napig a kezelés után), majd további 3 napon keresztül naponta egyszer 0,5 mg/kg dózisban. A famotidint (0,5 mg/kg szájon át naponta kétszer) és difenhidramint (2 mg/kg szájon át naponta kétszer) a vizsgálati kezelés napján kezdték meg és 7 napig folytatták. Az állatgyógyászati készítményt egyszeri alkalommal, a kezelés napján adták be, majd 4 héttel később, amennyiben reziduális daganatot észleltek. A tumorválaszt a RECIST pontszám alapján mérték: teljes remisszió (CR), részleges remisszió (PR), stabil betegség (SD) vagy betegség progresszió (PD).

Az első kezelés után 4 héttel 80 állatból 60 (75%) ért el teljes remissziót (CR), további 4 hét után a maradék 18, kétszer kezelt kutya közül 8 esetében (44,4%) figyeltek meg CR-t. Összességében tehát a 78 kutyából 68-nál (87,2%) történt teljes remisszió az állatgyógyászati készítmény egy vagy két adagjával történt kezelés után. Az utánpótlás számára 8, illetve 12 héttel az utolsó injekció után elérhető, teljes remissziót mutató 59, illetve 57 kutya közül 59 (100%), illetve 55 (96%) volt tumormentes a kezelt daganat régiójában.

A készítmény hatékonyságát (citológiai grading alapján) high grade (agresszívabb) daganatok esetében csupán korlátozott számú esetről értékelték. A vizsgálatban a 13 „high grade”-ként vagy „valószínűleg high grade”-ként besorolt daganatból tízet kezeltek STELFONTA-val. Ezek közül 5-nél alakult ki teljes remisszió 1 vagy 2 kezelés után, amelyből 4 még tumormentes volt az utolsó kezelés után 84 nappal. Az 5 teljes remisszió közül 3 volt „high grade”, 2 pedig „valószínűleg high grade”.

Ebben a multicentrikus klinikai vizsgálatban az állatgyógyászati készítménnyel kezelt kutyák 98%-ánál alakult ki seb a kezelt daganat helyén (a kezelésre adott kívánt reakció). A kezelés után 28 nappal ezen sebek 56,5%-a teljes mértékben gyógyult volt. A kezelés után 42 nappal 76,5% gyógyult meg teljesen. A kezelés után 84 nappal 96,5% gyógyult meg teljesen.

Farmakokinetika

A tigilanol-tiglát farmakokinetikai paramétereit egy vizsgálatban értékelték, amelyben 10 kutya szisztémás plazmaszintjét követték nyomon a javasolt terápiás adagban 5 kután és 5 szubkután hízósejtes daganatba adott intratumorális injekciót követően. Tumortérfogat cm³-enként 0,5 mg (=

0,5 ml/cm³) adagot alkalmaztak olyan állatoknál, amelyeknél a daganat térfogata 0,1-6,8 cm³ között volt, ami 0,002-0,145 mg/testtömeg-kg dózist eredményezett (átlag 0,071 mg/testtömeg-kg).

A változó dózis és a mintavételi időpontokban mutatkozó korlátozottságok miatt a C_{max} és AUC értékeket nem lehetett megbízhatóan meghatározni, azonban a mérések alapján az átlagos C_{max} 5,86 ng/ml (tartomány: 0,36 ng/ml – 11,1 ng/ml), az AUC_{utolsó} pedig 14,59 h*ng/ml (tartomány: 1,62 h*ng/ml – 28,92 h*ng/ml) volt. Az egyedek között nagymértékű variabilitást figyeltek meg az intratumorális injekció beadását követően a felezési idő vonatkozásában, amely 1,24 óra – 10,8 óra között mozgott. A tigilanol-tiglát látszólag flip-flop kinetikát (nyújtott hatóanyag-leadás) mutat, mivel 12 kutyánál 0,075 mg/kg intravénás infúzió beadását követően jelentősen rövidebb felezési időt, 0,54 órát határoztak meg.

Nyúl máj mikroszómákban az *in vitro* metabolit szűrés szerint a tigilanol-tiglát féléletideje a májsejtekben 21,8 perc volt, és összesen 13 metabolitot mutattak ki. A metabolikus termékek polárisabbak és nagyobb mértékben oxigenáltak, mint a szülővegyület. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az ilyen jellegű funkcionális csoport szubsztitúciók közül egyesek csökkent *in vitro* biológiai aktivitást eredményeztek (>60× aktivitáscsökkenés a PKC-n a szülővegyülettel összehasonlítva).

A tigilanol-tiglát és metabolitjainak kiürülési útvonalát nem határozták meg. Az állatgyógyászati készítménnyel kezelt kutyák vizeletének, székletének és nyálának elemzése a tigilanol-tiglát megjelenését mutatta izolált mintákban tendencia vagy konzisztencia nélkül, 11 ng/g (ml) – 44 ng/g (ml) mennyiségben.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Република България

VIRBAC
1^{re} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Франция
Тел.: +33-(0)4 92 08 73 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

VIRBAC HUNGARY KFT
Szent István krt.11.II/21.
HU-1055 Budapest
Tel.: +36703387177

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Franciaország

VIRBAC France
13^e rue LID
FR-06517 Carros
Tél : +33 805 05 55 55

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Portugália

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
R.do Centro Empresarial
Ed13-Piso 1- Esc.3
Quinta da Beloura
PT-2710-693 Sintra
Tel.: + 351 219 245 020

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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