

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

STELFONTA 1 mg/ml injekčný roztok pre psy

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje:

Účinné látky:

Tigilanol tiglát 1 mg

Pomocné látky:

Kvalitatívne zloženie pomocných látok a iných zložiek
propylénglykol
trihydrát octanu sodného
ľadová kyselina octová
voda na injekcie

Číry bezfarebný roztok.

3. KLINICKÉ ÚDAJE

3.1 Cieľové druhy

Psy.

3.2 Indikácie na použitie pre každý cieľový druh

Na liečbu neresekovateľných, nemetastatických (určenie stupňa Svetovou zdravotníckou organizáciou) nádorov mastocytov týchto typov pri psoch:

- kožných nádorov mastocytov (nachádzajúcich sa na ktoromkoľvek mieste pri psoch), a
- podkožných nádorov mastocytov nachádzajúcich sa pri lakti alebo kolene, alebo distálne od lakt'a alebo kolena.

Nádory musia byť menšie, alebo rovné objemu 8 cm³ a musia byť dosiahnuteľné intratumorálnou injekciou.

3.3 Kontraindikácie

Liek nepoužívajte v prípade nádorov mastocytov s narušeným povrchom, aby sa minimalizovalo vytekание veterinárneho lieku z povrchu nádoru po podaní injekcie.

Nepodávať tento veterinárny liek priamo do okrajových častí po chirurgickom odstránení nádoru.

3.4 Osobitné upozornenia

Účinok tohto veterinárneho lieku na nádory mastocytov je obmedzený na miesto vpichu injekcie, pretože liek nepôsobí systémovo. Tento veterinárny liek sa preto nemá používať v prípade metastatického ochorenia. Liečba nebráni vzniku nádorov mastocytov *de novo*.

Liečba spôsobuje zmenu v štruktúre tkaniva. Preto je nepravdepodobné, aby po liečbe bolo možné zistiť presný histologický stupeň nádoru.

3.5 Osobitné opatrenia na používanie

Osobitné opatrenia na bezpečné používanie pri cieľových druhoch:

Tento veterinárny liek sa musí podávať striktne intratumorálne, pretože iné cesty podania injekcií sú spojené s nežiaducimi reakciami. Vždy je potrebné vyhnúť sa neúmyselnému intravenóznemu podaniu, pretože to môže spôsobiť závažné systémové účinky. Po podaní injekcie tigilanol tiglátu do podkožných tkanív, dokonca aj v nízkych koncentráciách/dávkach, sa pri liečených psoch vyskytoval nepokoj a vokalizácia, ako aj závažné lokálne reakcie na miestach vpichu injekcie. Podanie injekcie do neneoplastických tkanív môže spôsobiť prechodnú lokálnu reakciu vedúcu k lokalizovanému zápalu, edému, začervenaniu a bolesti. Po podaní podkožnej injekcie tigilanol tiglátu boli pozorované prípady tvorby rany.

Liečba vyvoláva výraznú lokálnu zápalovú reakciu, ktorá zvyčajne trvá približne do 7 dní. Ďalšie informácie týkajúce sa rán sú uvedené v častiach 3.6 a 4.2. V prípade potreby treba zvážiť podanie ďalšej analgézie na základe klinického posúdenia veterinárnym lekárom. Akékoľvek krytie rany musí byť dostatočne voľné, aby sa ponechal dostatok priestoru pre predpokladaný lokálny edém.

Liečba nádorov na mukokutánných miestach (očných viečkach, vulve, prepuciálnom otvore, anuse, ústach) a výbežkoch (napr. labkách, chvoste) by mohla ovplyvniť funkčnosť, pričom na výbežkoch môže spôsobiť lokalizované zhoršenie cirkulácie, v dôsledku lokálnej zápalovej reakcie v mieste ošetrovania, vedúcej k strate tkaniva a prípadnej nevyhnutnosti amputácie.

Tento veterinárny liek je dráždivý, a preto sa treba vyhnúť použitiu tohto veterinárneho lieku v blízkosti citlivých tkanív, najmä oka.

Na zníženie výskytu lokálnych a systémových nežiaducich udalostí súvisiacich s degranuláciou mastocytov a uvoľnením histamínu sa musia všetkým liečeným psom poskytnúť súbežné podporné terapie pozostávajúce z kortikosteroidov a blokátorov H1 a H2 receptorov (pozri časť 3.9).

Majiteľov treba upozorniť, aby sledovali prejavy potenciálnych reakcií degranulácie mastocytov. Patrí k nim vracanie, anorexia, závažná bolesť, letargia, nechutenstvo alebo rozsiahly opuch. V prípade prejavov degranulácie je potrebné ihneď kontaktovať ošetrojúceho veterinárneho lekára, aby sa mohla okamžite začať príslušná liečba.

Po liečbe má byť vždy k dispozícii pitná voda.

Bezpečnosť tohto veterinárneho lieku nebola stanovená pri psoch mladších ako 12 mesiacov.

V prípade nádorov nachádzajúcich sa úplne v podkožnom tkanive, ale nie v derme, môže byť ťažké vytvoriť miesto výstupu na odstránenie nekrotického tkaniva. Na drenáž nekrotického tkaniva bude možno potrebná incízia.

Malo by sa zamedziť požitiu zvyškov tumoru.

Tento veterinárny liek smie podávať len veterinárny lekár.

Osobitné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť profesionálny používateľ (veterinárny lekár):

Je potrebné, aby veterinárny lekár informoval majiteľa psa o osobitných bezpečnostných opatreniach, ktoré treba zaviesť v domácnosti.

Osoby so známou precitlivosťou na tigilanol tiglát alebo na propylénglykol sa majú vyhýbať kontaktu s týmto veterinárnym liekom. Tento veterinárny liek je dráždivý a potenciálne môže senzibilizovať kožu.

Náhodné samoinjikovanie môže viesť k závažným lokálnym zápalovým reakciám vrátane bolesti, opuchu, začervenania a potenciálneho vytvorenia rany/nekrózy, ktoré môžu odznievať niekoľko mesiacov. Počas liečby je potrebná opatrnosť, aby nedošlo k samoinjikovaniu. Psy podstupujúce liečbu týmto veterinárnym liekom je potrebné náležite upokojiť, v prípade potreby aj sedáciou. Na podanie veterinárneho lieku použite injekčnú striekačku so systémom Luer lock. V prípade náhodného samoinjikovania ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a lekárovi ukázať písomnú informáciu pre používateľov.

Je potrebné vyhnúť sa náhodnému vystaveniu kože a očí tomuto veterinárnemu lieku, ako aj požitiu tohto veterinárneho lieku. Bezprostredne po podaní môže dôjsť k vytekaniu tohto veterinárneho lieku z miesta vpichu injekcie. Pri manipulácii s veterinárnym liekom a/alebo pri kontakte s miestom vpichu injekcie je potrebné použiť osobné ochranné pomôcky pozostávajúce z jednorazových nepriepustných rukavíc a ochranných okuliarov. V prípade vystavenia kože alebo očí opakovane umývať zasiahnutú kožu alebo oči vodou. Ak sa vyskytnú lokálne prejavy začervenania a opuch alebo ak došlo k požitiu, vyhľadajte lekára a ukázať mu písomnú informáciu pre používateľov.

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity alebo laktácie. Gravidné a dojčiacie ženy musia byť opatrné, aby sa vyhli náhodnému samoinjikovaniu, kontaktu s miestom vpichu injekcie, vytekajúcim veterinárnym liekom a zvyškami nádoru.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť majiteľ zvieratá:

Vo zvyškoch rany môžu byť prítomné nízke hladiny tigilanol tiglátu. V prípade závažného vytekania zvyškov rany, ktoré sa môže vyskytnúť v prvých týždňoch po podaní veterinárneho lieku, má byť rana zakrytá. Ak je však prikrytie rany kontraindikované z dôvodu hojenia rany, pes sa musí držať mimo detí. So zvyškami rany je potrebné manipulovať len s ochrannými pomôckami (jednorazovými rukavicami).

V prípade akéhokoľvek kontaktu so zvyškami rany je potrebné postihnutú oblasť (oblasti) na osobe dôkladne umyť. Kontaminované oblasti alebo lôžko je potrebné dôkladne očistiť/umyť.

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity alebo laktácie. Gravidné a dojčiacie ženy musia byť opatrné, aby sa vyhli kontaktu s miestom vpichu injekcie, vytekajúcim veterinárnym liekom a zvyškami nádoru.

Osobitné opatrenia na ochranu životného prostredia:

Neuplatňujú sa.

3.6 Nežiaduce účinky

Psy:

Veľmi časté (> 1 zviera/10 liečených zvierat):	okamžitá bolesť pri podaní injekcie ³ , bolesť v mieste podania ³ rana ^{1, 3} , krívanie ^{2, 3} , vracanie ³ , tachykardia ³
Časté (1 až 10 zvierat/100 liečených zvierat):	erytém v mieste podania ^{3,6} , infekcia v mieste podania ³ , opuch v mieste podania ^{3,6} , modrina v mieste podania ³ , edém v mieste podania ³ , jazva v mieste aplikácie ⁴ ,

	<p>ulcerácia kože³ porucha správania³, zväčšená lymfatická uzlina (lokalizovaná)³, hnačka³, anémia³, neutrofilia³, zvýšený počet tyčinkových neutrofilov³, hypoalbuminémia³, leukocytóza³, monocytóza³, zvýšená kreatínkináza³ krívanie^{2,4}, neoplázia³, tremor³, cystitída³, tachypnoe³, pruritus³, letargia^{3,4}, anorexia³, znížený apetít³, strata telesnej hmotnosti³, pyrexia³</p>
<p>Menej časté (1 až 10 zvierat/1 000 liečených zvierat):</p>	<p>uzlík v mieste podania (prechodný)³, amputácia prsta, amputácia končatiny; amputácia chvosta⁵, nevhodná defekácia³, nepokoj³, hemorágia³, porucha krvného obehu^{4,5}, tachykardia⁴, regurgitácia³, flatulencia³, meléna³, cholestáza³, hyperkaliémia³, proteinúria³, leukocytóza⁴, zvýšený počet tyčinkových neutrofilov⁴, trombocytopénia⁴, trombocytóza³, zvýšená alanínaminotransferáza (ALT)⁴, zvýšená sérová alkalická fosfatáza (ALP)³, zvýšený celkový bilirubín³, zvýšená gama-glutamyltransferáza (GGT)³, zvýšené triglyceridy³, zvýšený dusík močoviny v krvi (BUN)³, somnia⁴, neuropatia⁴, záchvat⁴, polyúria³, inkontinencia moču³, celulitída⁴, lokálne odlupovanie kože (odlúčenie tkaniva rany)⁴, dermatitída³, olizovanie³, makulopapulózna vyrážka³, pruritus⁴, anorexia⁴, odrenina³, znížený apetít⁴, dehydratácia³, polydipsia³, reakcia anafylaktického typu⁶</p>
<p>Neznáme (nemožno stanoviť z dostupných údajov)</p>	<p>žalúdočný vred⁶ krvácanie⁶, hypovolemický šok⁶</p>

¹ Tvorba rán je zamýšľanou reakciou na liečbu a očakáva sa po použití tohto veterinárneho lieku vo všetkých prípadoch. V pivotnej terénnej štúdii bola u väčšiny pacientov maximálna plocha rany pozorovaná 7 dní po liečbe, hoci v malom počte prípadov sa veľkosť rany zväčšovala až do 14 dní po liečbe. Väčšina rán bola úplne reepitelizovaná do 28 až 42 dní po liečbe (s jednotlivými prípadmi zahojenia do 84. dňa). Vo väčšine prípadov sa plocha rany zväčšuje so zvyšujúcou sa veľkosťou nádoru. Nie je to však spoľahlivý prediktor veľkosti alebo závažnosti rany ani trvania hojenia. Tieto rany sa hoja sekundárnou intenciou s minimálnou intervenciou. Podľa posúdenia zodpovedného veterinárneho lekára môžu byť potrebné opatrenia na manažment rany. Rýchlosť hojenia súvisí s veľkosťou rany. Rany sa môžu rozvinúť tak, že pokryjú výrazne väčšiu plochu, než bola pôvodná veľkosť nádoru.

² v liečenej končatine.

³ mierne až stredne závažné

⁴ závažné

⁵ a strata dôležitého tkaniva

⁶ V dôsledku degranulácie nádorových buniek pri manipulácii s mastocytmí. Na to, aby sa znížil výskyt lokálnych a systémových nežiaducich udalostí súvisiacich s degranuláciou mastocytov a uvoľňovaním histamínu, sa musí všetkým liečeným psom poskytnúť súbežná podporná liečba pozostávajúca z kortikosteroidov a blokátorov receptorov H1 a H2, a to pred liečbou aj po nej.

Hlásenie nežiaducich účinkov je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie bezpečnosti veterinárneho lieku. Hlásenia sa majú zasielať prednostne prostredníctvom veterinárneho lekára buď držiteľovi rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestnemu zástupcovi, alebo príslušnému národnému orgánu prostredníctvom národného systému hlásenia. Príslušné kontaktné údaje sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľov.

3.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená pri psoch počas gravidity alebo laktácie ani pri psoch určených na chov. Preto sa neodporúča používať veterinárny liek pri týchto zvieratách.

3.8 Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií

Nie sú známe.

S veterinárnym liekom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie, v terénnych skúšaní sa však nepozorovali žiadne interakcie, keď sa liek podával súbežne s kortikosteroidmi (prednizónom/prednizolónom) a s blokátormi H1 a H2 receptorov (ako je napr. difenhydramín/chlórfeniramín a famotidín) alebo s opioidnými analgetikami (ako je napr. tramadol hydrochlorid).

V hlavnom klinickom skúšaní sa neskúmalo súbežné používanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), a preto sa neodporúčajú používať súbežne s kortikosteroidmi.

3.9 Cesty podania a dávkovanie

Intratumorálne použitie.

Tento veterinárny liek sa dodáva v injekčnej liekovke na jedno použitie na intratumorálnu (IT) injekciu.

Povrch nádoru mastocytov (MCT), ktorý má byť liečený, musí byť intaktný, aby sa po podaní IT injekcie minimalizovalo vytekание veterinárneho lieku.

Pred podaním tohto veterinárneho lieku je dôležité zaviesť súbežné terapie (kortikosteroidy, blokátory H1 a H2 receptorov) na vyriešenie rizika degranulácie mastocytov. Pozri ďalej uvedenú časť Súbežná liečba.

Podávajte veterinárny liek ako jednu dávku 0,5 ml na cm³ objemu nádoru určenú v deň podania (po zavedení súbežných terapií) podľa ďalej uvedených rovníc:

Vypočítajte veľkosť nádoru:

$$\text{objem nádoru (cm}^3\text{)} = (\text{dĺžka (cm)} \times \text{šírka (cm)} \times \text{výška (cm)}) \times \frac{1}{2}$$

Vypočítajte dávku:

$$\text{objem dávky lieku STELFONTA (ml) na injikovanie} = \text{objem nádoru (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Maximálna dávka veterinárneho lieku je 0,15 ml/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 0,15 mg tigilanol tiglátu/kg telesnej hmotnosti), pričom sa psovi podávajú maximálne 4 ml bez ohľadu na počet liečených nádorov, objem nádoru alebo telesnú hmotnosť psa.

Minimálna dávka veterinárneho lieku je 0,1 ml bez ohľadu na objem nádoru alebo telesnú hmotnosť psa.

Pred liečbou je potrebné vykonať príslušné hygienické opatrenia (napríklad vystrihať liečenú oblasť).

Po určení správnej dávky veterinárneho lieku natiahnite požadovaný objem do sterilnej injekčnej striekačky so systémom Luer lock s ihlou veľkosti 23 – 27G.

Je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo manipulácii s nádorom a minimalizovalo riziko degranulácie. Zaveďte ihlu do nádoru cez jedno miesto vpichu injekcie. Aplikujte rovnomerný tlak na piest injekčnej striekačky a pohybujte ihlou dozadu a dopredu vlnivým spôsobom, aby veterinárny liek prenikol na rôzne miesta v nádore. Je potrebná opatrnosť, aby sa injekcie podávali len do nádoru (a nie do okrajov alebo mimo periférie nádoru).

Keď bola podaná celková dávka veterinárneho lieku, pred vytiahnutím ihly z nádoru počkajte 5 sekúnd, aby sa liek rozptýlil v tkanive.

Prvý deň po liečbe je potrebné miesto aplikácie zakryť, aby sa zabránilo priamemu kontaktu so zvyšným alebo vytekajúcim liekom alebo jeho lízaniu. Pri manipulácii so zakrytím použite rukavice, aby sa predišlo kontaktu s veterinárnym liekom. V prípade závažného vytekania zvyškov rany, ktoré sa môže vyskytnúť v prvých týždňoch po podaní veterinárneho lieku, má byť rana zakrytá.

Ak nádorové tkanivo ostane 4 týždne po prvej liečbe a povrch zvyšku nádoru je intaktný, môže sa podať druhá dávka. Pred podaním druhej dávky je potrebné zmerať veľkosť zvyšku nádoru a vypočítať novú dávku.

Súbežná liečba

Na vyriešenie potenciálnej degranulácie mastocytov sa musia pri každej liečbe týmto veterinárnym liekom podať súbežne tieto veterinárne lieky:

Kortikosteroidy (perorálny prednizón alebo prednizolón): začať liečbu 2 dni pred liečbou týmto veterinárnym liekom v celkovej dávke 1 mg/kg telesnej hmotnosti podanej v dávkach 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, dvakrát denne (*per os bis in die* (PO BID)) a pokračovať každý deň až do 4. dňa po liečbe (t. j. celkovo počas 7 dní). Potom znížiť dávku kortikosteroidu na jednu dávku 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, raz denne (*per os bis in die* (PO OID)) počas ďalších 3 dní.

Blokátory H1 a H2 receptorov: začať liečbu v deň podania tohto veterinárneho lieku a pokračovať počas 8 dní (pozri časť 4.2).

3.10 Príznaky predávkovania (a ak je to potrebné, núdzové postupy, antidotá)

V laboratórnej štúdiu bezpečnosti uskutočnenej na mladých zdravých samcoch psov plemena Bígľ sa po 15-minútovej intravenózne infúzii 0,05 mg tigilanol tiglátu/kg telesnej hmotnosti pozorovali prejavy predávkovania, ako je vracanie. Po 15-minútovej intravenózne infúzii v dávkach 0,10 – 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti sa vyskytovali ďalšie prejavy, ako je kolísavá chôdza, tachypnoe a poloha na boku. Tieto prejavy boli závažné, ale odzneli bez liečby. Po 15-minútovej intravenózne infúzii v dávke 0,225 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozorovala apatia, mydriáza, kŕče a napokon smrť.

Na predávkovanie týmto veterinárnym liekom nie je známe žiadne antidotum. V prípade nežiaducich udalostí počas predávkovania alebo po predávkovaní je potrebné podať podpornú liečbu na základe rozhodnutia ošetrojúceho veterinára.

3.11 Osobitné obmedzenia používania a osobitné podmienky používania vrátane obmedzení používania antimikrobiálnych a antiparazitických veterinárnych liekov s cieľom obmedziť riziko vzniku rezistencie

Veterinárny liek môže podávať len veterinárny lekár.

3.12 Ochranné lehoty

Netýka sa.

4. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

4.1 ATCvet kód:

QL01XX91

4.2 Farmakodynamika

Farmakodynamické účinky tigilanol tiglátu sa skúmali v niekoľkých *in vitro* a *in vivo* štúdiách na myšom modeli; pri psoch ani na nádorových bunkách mastocytov sa neuskutočnili žiadne farmakodynamické štúdie. V týchto predklinických farmakologických štúdiách sa preukázalo, že tigilanol tiglát aktivuje signalizačnú kaskádu proteínkinázy C (PKC). Okrem toho je indukovaná nekróza v bunkách, ktoré sú v priamom kontakte s tigilanol tiglátom.

Preukázalo sa, že jedna intratumorálna injekcia tigilanol tiglátu vyvoláva rýchlu a lokalizovanú zápalovú odpoveď aktiváciou PKC, stratou integrity nádorovej vaskulatury a indukciou smrti nádorových buniek. Tieto procesy vedú k hemoragickej nekróze a k deštrukcii nádoru.

Pri psoch liečených tigilanol tiglátom liečba vedie k akútnej zápalovej odpovedi s opuchom a erytémom rozširujúcim sa k okrajom nádoru a do bezprostredného okolia. Táto akútna zápalová odpoveď zvyčajne odznie do 48 až 96 hodín. Nekrotická deštrukcia nádoru sa pozoruje do 4 až 7 dní liečby, ale niekedy trvá dlhšie. Pri psoch je charakterizovaná sčernaním, scvrknutím a zmäknutím nádoru

a vytekaním hustého výtoku zloženého zo zvyškov nádoru a vysušenej krvi. Nekrotická nádorová hmota začne vychádzať cez ischemický povrch, pričom sa vytvorí rana s vačkovitým alebo kráterovitým defektom. Zdravé granulačné tkanivo potom rýchlo vyplní novovytvorené lôžko rany a rana sa úplne uzavrie zvyčajne do 4 až 6 týždňov.

Účinnosť a bezpečnosť veterinárneho lieku sa hodnotila v multicentrickej klinickej štúdií zahŕňajúcej 123 psov, ktorých vlastnili klienti, s jedným nádorom mastocytov, ktorý v čase prvej liečby meral do 10 cm³.

Psy vo veku 1 rok alebo staršie boli do štúdie zahrnuté, ak mali diagnostikovaný kožný MCT nachádzajúci sa v lakti alebo kolene, alebo distálne k lakti alebo kolenu, alebo kožný MCT stupňa Ia alebo IIIa určeného Svetovou zdravotníckou organizáciou bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín, alebo s klinickými prejavmi systémového ochorenia. Psy zaradené do štúdie mali merateľný nádor menší ako 10 cm³, ktorý nebol poškodený ani zbrázdnený a ktorý sa nevytvoril znova po operácii, rádioterapii alebo systémovej liečbe.

Bola podaná nasledujúca súbežná liečba. Prednizón alebo prednizolón sa zaviedol 2 dni pred liečbou v rámci štúdie v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, dvakrát denne počas 7 dní (2 dni pred liečbou, v deň liečby a 4 dni po liečbe) a potom v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne počas ďalších 3 dní. Famotidín (0,5 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, dvakrát denne) a difenhydramín (2 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, dvakrát denne) sa zaviedli v deň liečby v rámci štúdie a podávanie pokračovalo 7 dní. Liečba veterinárnym liekom bola podaná raz v deň liečby a znova o 4 týždne, ak sa zistil zvyšný nádor. Odpoveď nádoru sa merala na základe skóre Kritérií hodnotenia

odpovede pri solidných nádoroch (RECIST): úplná odpoveď (CR), čiastočná odpoveď (PR), stabilné ochorenie (SD) alebo progresívne ochorenie (PD).

Štyri týždne po prvej liečbe dosiahlo úplnú odpoveď (CR) 60/80 psov (75 %) a o ďalšie štyri týždne sa CR pozorovala u 8/18 zvyšných psov (44,4 %), ktorí boli liečení dvakrát. Po jednej alebo dvoch dávkach veterinárneho lieku dosiahlo CR celkovo 68/78 psov (87,2 %). Z liečených psov s CR, ktorí boli k dispozícii na sledovanie 8 až 12 týždňov po poslednej injekcii, ochorenie na mieste liečeného nádoru nemalo 59/59 (100 %), respektíve 55/57 psov (96 %).

Účinnosť tohto veterinárneho lieku pri nádoroch vysokého stupňa (na základe cytologického určenia stupňa) sa hodnotila len v obmedzenom počte prípadov. Po podaní tohto veterinárneho lieku bolo v štúdií desať z trinástich nádorov kategorizovaných buď ako „vysoký stupeň“, alebo ako „podozrenie na vysoký stupeň“. Päť psov dosiahlo úplnú odpoveď po jednej alebo dvoch liečbach a štyri psy nemali nádor po 84 dňoch po poslednej liečbe. Z piatich prípadov s úplnou odpoveďou boli tri prípady potvrdené ako „vysoký stupeň“ a dva prípady boli potvrdené ako „podozrenie na vysoký stupeň“.

V tejto multicentrickej klinickej štúdií sa vytvorila rana na mieste liečeného nádoru (očakávaná reakcia na liečbu) pri 98 % psov liečených veterinárnym liekom. 56,5 % týchto rán bolo úplne zahojených v 28. deň po liečbe. Do 42. dňa po liečbe sa úplne zahojilo 76,5 % rán. Do 84. dňa po liečbe sa úplne zahojilo 96,5 % rán.

4.3 Farmakokinetika

Farmakokinetické parametre tigilanol tiglátu sa hodnotili v štúdií na monitorovanie systémových plazmatických hladín u 10 psov po intratumorálnej injekcii do 5 kožných a 5 podkožných MCT s odporúčanou liečebnou dávkou. Dávka $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($= 0,5 \text{ ml/cm}^3$) na objem nádoru sa použila pri zvieratách s objemom nádoru v rozsahu od 0,1 do $6,8 \text{ cm}^3$, čo viedlo k dávkam v rozsahu od 0,002 do 0,145 mg/kg telesnej hmotnosti (priemer 0,071 mg/kg telesnej hmotnosti).

Vzhľadom na variabilné dávky a obmedzenia v časových bodoch odberu vzoriek sa nemohli spoľahlivo určiť hodnoty C_{\max} a AUC, ale pri meraniach sa preukázala priemerná hodnota C_{\max} 5,86 ng/ml (rozsah: 0,36 – 11,1 ng/ml) a priemerná hodnota AUC_{last} 14,59 h*ng/ml (rozsah: 1,62-28,92 h*ng/ml). Medzi jednotlivými psami sa pozorovala veľká variabilita pri určovaní polčasu po intratumorálnej injekcii v rozsahu 1,24-10,8 hodiny. Zdá sa, že tigilanol tiglát vykazuje obrátenú kinetiku (rýchlosť postupného uvoľňovania), keďže pri 12 psoch bol po intravenóznej infúzii 0,075 mg/kg telesnej hmotnosti určený výrazne kratší polčas 0,54 hodiny.

Skríning metabolitov *in vitro* v mikrozómoch psoj pečene preukázal polčas tigilanol tiglátu v hepatocytoch 21,8 minúty a celkovo trinásť metabolitov. Metabolické produkty boli polárnejšie a oxidovanejšie ako pôvodná substancia. V štúdiách sa preukázali substitúcie niektorých funkčných skupín tejto povahy, čo viedlo k zníženej *in vitro* biologickej aktivite (> 60 -násobné zníženie aktivity PKC v porovnaní s pôvodnou substanciou).

Cesta exkrécie tigilanol tiglátu alebo jeho metabolitov sa neurčila. Analýza vzoriek moču, stolice a slín psov liečených veterinárnym liekom preukázala objavenie sa tigilanol tiglátu v izolovaných vzorkách bez trendu alebo konzistencie na úrovni 11 – 44 ng/g (ml).

5. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

5.1 Závažné inkompatibility

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility sa tento veterinárny liek nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

5.2 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 4 roky.
Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: použite ihneď.

5.3 Osobitné upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale, aby bola chránená pred svetlom.

5.4 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Bezfarebná sklenená injekčná liekovka s obalenou chlórbutylovou gumenou zátkou, hliníkovým tesnením a odklápacím polypropylénovým vrchným uzáverom obsahujúca 2 ml.

Veľkosť balenia:

1 injekčná liekovka v papierovej škatuľke.

5.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody ani odpadu v domácnostiach.

Pri likvidácii nepoužitého veterinárneho lieku alebo jeho odpadového materiálu sa riad'te systémom spätného odberu v súlade s miestnymi požiadavkami a národnými zbernými systémami platnými pre daný veterinárny liek.

6. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

QBiotics Netherlands B.V.

7. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/2/19/248/001

8. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. január 2020

9. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

{MM/RRRR}

10. KLASIFIKÁCIA VETERINÁRNEHO LIEKU

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

Podrobné informácie o veterinárnom lieku sú dostupné v databáze liekov Únie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRÍLOHA II

ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Žiadne

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

STELFONTA 1 mg/ml injekčný roztok pre psy

2. OBSAH ÚČINNÝCH LÁTOK

Tigilanol tiglát 1 mg/ml

3. VEĽKOSŤ BALENIA

2 ml

4. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy

5. INDIKÁCIE

6. CESTY PODANIA

Intratumorálne použitie.

7. OCHRANNÉ LEHOTY

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp. {mesiac/rok}

Po otvorení ihneď spotrebovať.

9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale, aby bola chránená pred svetlom.

10. OZNAČENIE „PRED POUŽITÍM SI PREČÍTAJTE PÍSOMNÚ INFORMÁCIU PRE POUŽÍVATEĽOV“

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

11. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

12. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

13. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

QBiotics Netherlands B.V.

14. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/2/19/248/001

15. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA 2 ML**

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

STELFONTA



2. KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ÚČINNÝCH LÁTKACH

tigilanol tiglata 1 mg/ml

3. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp. {mesiac/rok}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

1. Názov veterinárneho lieku

STELFONTA 1 mg/ml injekčný roztok pre psy

2. Zloženie

Jeden ml obsahuje:

Účinná látka:

Tigilanol tiglát 1 mg

Číry bezfarebný roztok

3. Cieľové druhy

Psy.



4. Indikácie na použitie

Na liečbu neresekovateľných, nemetastatických (určenie stupňa Svetovou zdravotníckou organizáciou) nádorov mastocytov týchto typov pri psoch:

- kožných nádorov mastocytov (nachádzajúcich sa na ktoromkoľvek mieste pri psoch), a
- podkožných nádorov mastocytov nachádzajúcich sa pri lakti alebo kolene, alebo distálne od lakt'a alebo kolena.

Nádory musia byť menšie, alebo rovné objemu 8 cm³ a musia byť dosiahnuteľné intratumorálnou injekciou.

5. Kontraindikácie

Tento veterinárny liek nepoužívajte v prípade nádorov mastocytov s narušeným povrchom, aby sa minimalizovalo vytekanie veterinárneho lieku z povrchu nádoru po podaní injekcie. Nepodávať veterinárny liek priamo do okrajových častí po chirurgickom odstránení nádoru.

6. Osobitné upozornenia

Osobitné upozornenia:

Účinok tohto veterinárneho lieku na nádory mastocytov je obmedzený na miesto vpichu injekcie, pretože liek nepôsobí systémovo. Tento veterinárny liek sa preto nemá používať v prípade metastatického ochorenia. Liečba nebráni vzniku nádorov mastocytov *de novo*.

Liečba spôsobuje zmenu štruktúry tkaniva. Preto je nepravdepodobné, aby po liečbe bolo možné zistiť presný histologický stupeň nádoru.

Osobitné opatrenia na používanie pri cieľových druhoch:

Tento veterinárny liek sa musí podávať striktno intratumorálne, pretože iné cesty podania injekcií sú spojené s nežiaducimi reakciami. Vždy je potrebné vyhnúť sa neúmyselnému intravenóznemu podaniu, pretože to môže spôsobiť závažné systémové účinky.

Po podaní injekcie tigilanol tiglátu do podkožných tkanív, dokonca aj v nízkych koncentráciách/dávkach, sa pri liečených psoch vyskytoval nepokoj a vokalizácia, ako aj závažné lokálne reakcie na miestach vpichu injekcie. Podanie injekcie do neneoplastických tkanív môže spôsobiť prechodnú lokálnu reakciu vedúcu k lokalizovanému zápalu, edému, začervneniu a bolesti. Po podaní podkožnej injekcie tigilanol tiglátu boli pozorované prípady tvorby rany.

Liečba vyvoláva výraznú lokálnu zápalovú reakciu, ktorá zvyčajne trvá približne do 7 dní. V prípade potreby treba zväziť podanie ďalšej analgézie na základe klinického posúdenia veterinárnym lekárom. Akékoľvek krytie rany musí byť dostatočne voľné, aby sa ponechal dostatok priestoru pre predpokladaný lokálny edém.

Liečba nádorov na mukokutánných miestach (očných viečkach, vulve, prepuciálnom otvore, anuse, ústach) a výbežkoch (napr. labkách, chvoste) by mohla ovplyvniť funkčnosť, pričom na výbežkoch môže spôsobiť lokalizované zhoršenie cirkulácie, v dôsledku lokálnej zápalovej reakcie v mieste ošetrovania, vedúcej k strate tkaniva a prípadnej nevyhnutnosti amputácie.

Tento veterinárny liek je dráždivý, a preto sa treba vyhnúť použitiu tohto veterinárneho lieku v blízkosti citlivých tkanív, najmä oka.

Na zníženie výskytu lokálnych a systémových nežiaducich udalostí súvisiacich s degranuláciou mastocytov a uvoľnením histamínu sa musia všetkým liečeným psom pred liečbou aj po liečbe poskytnúť súbežné podporné terapie pozostávajúce z kortikosteroidov a blokátorov H1 a H2 receptorov.

Majiteľov treba upozorniť, aby sledovali prejavy potenciálnych reakcií degranulácie mastocytov. Patrí k nim vracanie, anorexia, závažná bolesť, letargia, nechutenstvo alebo rozsiahly opuch. V prípade prejavov degranulácie je potrebné ihneď kontaktovať ošetrojúceho veterinárneho lekára, aby sa mohla okamžite začať príslušná liečba.

Po liečbe má byť vždy k dispozícii pitná voda.

Malo by sa zamedziť požitiu zvyškov tumoru.

Bezpečnosť tohto veterinárneho lieku nebola stanovená pri psoch mladších ako 12 mesiacov. V prípade nádorov nachádzajúcich sa úplne v podkožnom tkanive, ale nie v derme, môže byť ťažké vytvoriť miesto úniku na odstránenie nekrotického tkaniva. Na drenáž nekrotického tkaniva bude možno potrebná incízia.

Veterinárny liek smie podávať len veterinárny lekár.

Osobitné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť profesionálny používateľ (veterinárny lekár):

Je potrebné, aby veterinárny lekár informoval majiteľa psa o osobitných bezpečnostných opatreniach, ktoré treba zaviesť v domácnosti.

Osoby so známou precitlivosťou na tigilanol tiglát alebo na propylénglykol sa majú vyhýbať kontaktu s týmto veterinárnym liekom. Tento veterinárny liek je dráždivý a potenciálne môže senzibilizovať kožu.

Náhodné samoinjikovanie môže viesť k závažným lokálnym zápalovým reakciám vrátane bolesti, opuchu, začervenania a potenciálneho vytvorenia rany/nekrózy, ktoré môžu odznievať niekoľko mesiacov. Počas liečby je potrebná opatrnosť, aby nedošlo k samoinjikovaniu. Psy podstupujúce liečbu týmto veterinárnym liekom je potrebné náležite upokojiť, v prípade potreby aj sedáciou. Na podanie tohto veterinárneho lieku použite injekčnú striekačku so systémom Luer lock. V prípade náhodného samoinjikovania ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a lekárovi ukázať písomnú informáciu pre používateľov.

Je potrebné vyhnúť sa náhodnému vystaveniu kože a očí lieku, ako aj požitiu lieku. Bezprostredne po podaní môže dôjsť k vytekaniu veterinárneho lieku z miesta vpichu injekcie. Pri manipulácii s týmto veterinárnym liekom a/alebo pri kontakte s miestom vpichu injekcie je potrebné použiť osobné ochranné pomôcky pozostávajúce z jednorazových nepriepustných rukavíc a ochranných okuliarov. V prípade vystavenia kože alebo očí opakovane umývať zasiahnutú kožu alebo oči vodou. Ak sa vyskytnú lokálne prejavy začervenania a opuch alebo ak došlo k požitiu, vyhľadajte lekára a ukázať mu písomnú informáciu pre používateľov.

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity alebo laktácie. Gravidné a dojčiace ženy musia byť opatrné, aby sa vyhli náhodnému samoinjikovaniu, kontaktu s miestom vpichu injekcie, vytekajúcim veterinárnym liekom a zvyškami nádoru.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť majiteľ zvieratá:

Vo zvyškoch rany môžu byť prítomné nízke hladiny tigilanol tiglátu. V prípade závažného vytekania zvyškov rany, ktoré sa môže vyskytnúť v prvých týždňoch po podaní tohto veterinárneho lieku, má byť rana zakrytá. Ak je však prikrytie rany kontraindikované z dôvodu hojenia rany, pes sa musí držať mimo detí.

So zvyškami rany je potrebné manipulovať len s ochrannými pomôckami (jednorazovými rukavicami).

V prípade akéhokoľvek kontaktu so zvyškami rany je potrebné postihnúť oblasť (oblasti) na osobe dôkladne umyť. Kontaminované oblasti alebo lôžko je potrebné dôkladne očistiť/umyť.

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity alebo laktácie. Gravidné a dojčiace ženy musia byť opatrné, aby sa vyhli kontaktu s miestom vpichu injekcie, vytekajúcim veterinárnym liekom a zvyškami nádoru.

Gravidita a laktácia:

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená počas gravidity alebo laktácie, ani pri psoch určených na chov. Preto sa neodporúča používať veterinárny liek pri týchto zvieratách.

Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií:

Nie sú známe.

S veterinárnym liekom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie, v terénnych skúšaníach sa však nepozorovali žiadne interakcie, keď sa liek podával súbežne s kortikosteroidmi (prednizólom/prednizolónom) a s blokátormi H1 a H2 receptorov (ako je napr. difenhydramín/chlórfeniramín a famotidín) alebo s opioidnými analgetikami (ako je napr. tramadol hydrochlorid).

V hlavnom klinickom skúšaní sa neskúmalo súbežné používanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), a preto sa neodporúčajú používať súbežne s kortikosteroidmi.

Predávkovanie:

V laboratórnej štúdií bezpečnosti uskutočnenej na mladých zdravých samcoch psov plemena bigl sa po 15-minútovej intravenóznei infúzii 0,05 mg tigilanol tiglátu/kg telesnej hmotnosti pozorovali prejavy predávkovania, ako je vracanie. Po 15-minútovej intravenóznei infúzii v dávkach 0,10 – 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti sa vyskytovali ďalšie prejavy, ako je kolísavá chôdza, tachypnoe a poloha na boku. Tieto prejavy boli závažné, ale odzneli bez liečby. Po 15-minútovej intravenóznei infúzii v dávke 0,225 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozorovala apatia, mydriáza, kŕče a napokon smrť.

Na predávkovanie týmto veterinárnym liekom nie je známe žiadne antidotum. V prípade nežiaducich udalostí počas predávkovania alebo po predávkovaní je potrebné podať podpornú liečbu na základe rozhodnutia ošetrojúceho veterinára.

Závažné inkompatibility:

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility sa tento veterinárny liek nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

7. Nežiaduce účinky

Psy:

Veľmi časté (> 1 zviera/10 liečených zvierat):
okamžitá bolesť pri podaní injekcie ³ , bolesť v mieste podania ³ , rana ^{1,3} , krívanie ^{2,3} , vracanie ³ , tachykardia ³
Časté (1 až 10 zvierat/100 liečených zvierat):
erytém v mieste podania ^{3,6} , infekcia v mieste podania ³ , opuch v mieste podania ^{3,6} , modrina v mieste podania ³ , edém v mieste podania ³ , jazva v mieste aplikácie ⁴ , ulcerácia kože ³ , porucha správania ³ , zväčšená lymfatická uzlina (lokalizovaná) ³ , hnačka ³ , anémia ³ , neutrofilia ³ , zvýšený počet tyčinkových neutrofilov ³ , hypoalbuminémia ³ , leukocytóza ³ , monocytóza ³ , zvýšená kreatínkináza ³ , krívanie ^{2,4} , neoplázia ³ , tremor ³ , cystitída ³ , tachypnoe ³ , pruritus ³ , letargia ^{3,4} , anorexia ³ , znížený apetít ³ , strata telesnej hmotnosti ³ , pyrexia ³
Menej časté (1 až 10 zvierat/1 000 liečených zvierat):
uzlík v mieste podania (prechodný) ³ , amputácia prsta, amputácia končatiny; amputácia chvosta ⁵ , nevhodná defekácia ³ , nepokoj ³ , hemorágia ³ , porucha krvného obehu ^{4,5} , tachykardia ⁴ , regurgitácia ³ , flatulencia ³ , meléna ³ , cholestáza ³ , hyperkaliémia ³ , proteinúria ³ , leukocytóza ⁴ , zvýšený počet tyčinkových neutrofilov ⁴ , trombocytopénia ⁴ , trombocytóza ³ , zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) ⁴ , zvýšená sérová alkalická fosfatáza (ALP) ³ , zvýšený celkový bilirubín ³ , zvýšená gama-glutamyltransferáza (GGT) ³ , zvýšené triglyceridy ³ , zvýšený dusík močoviny v krvi (BUN) ³ , somnolencia ⁴ , neuropatia ⁴ , záchvat ⁴ , polyúria ³ , inkontinencia moču ³ , celulitída ⁴ , lokálne odlupovanie kože (odlúčenie tkaniva rany) ⁴ , dermatitída ³ , olizovanie ³ , makulopapulózna vyrážka ³ , pruritus ⁴ , anorexia ⁴ , odrenina ³ , znížený apetít ⁴ , dehydratácia ³ , polydipsia ³ , reakcia anafylaktického typu ⁶
Neznáme (nemožno stanoviť z dostupných údajov):
žalúdočný vred ⁶ , krvácanie ⁶ , hypovolemický šok ⁶

¹ Tvorba rán je zamýšľanou reakciou na liečbu a očakáva sa po použití tohto veterinárneho lieku vo všetkých prípadoch. V pivotnej terénnej štúdií bola u väčšiny pacientov maximálna plocha rany pozorovaná 7 dní po liečbe, hoci v malom počte prípadov sa veľkosť rany zväčšovala až do 14 dní po liečbe. Väčšina rán bola úplne reepitelizovaná do 28 až 42 dní po liečbe (s jednotlivými prípadmi zahojenia do 84. dňa). Vo väčšine prípadov sa plocha rany zväčšuje so zvyšujúcou sa veľkosťou nádoru. Nie je to však spoľahlivý prediktor veľkosti alebo závažnosti rany ani trvania hojenia. Tieto rany sa hoja sekundárnou intenciou s minimálnou intervenciou. Podľa posúdenia zodpovedného veterinárneho lekára môžu byť potrebné opatrenia na manažment rany. Rýchlosť hojenia súvisí s veľkosťou rany. Rany sa môžu rozvinúť tak, že pokryjú výrazne väčšiu plochu, než bola pôvodná veľkosť nádoru.

² v liečenej končatine.

³ mierne až stredne závažné

⁴ závažné

⁵ a strata dôležitého tkaniva

⁶ V dôsledku degranulácie nádorových buniek pri manipulácii s mastocytmi. Na to, aby sa znížil výskyt lokálnych a systémových nežiaducich udalostí súvisiacich s degranuláciou mastocytov a uvoľňovaním histamínu, sa musí všetkým liečeným psom poskytnúť súbežná podporná liečba pozostávajúca z kortikosteroidov a blokátorov receptorov H1 a H2, a to pred liečbou aj po nej.

Hlásenie nežiaducich účinkov je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie bezpečnosti veterinárneho lieku. Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré ešte nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že veterinárny liek je neúčinný, kontaktujte v prvom rade veterinárneho lekára. Nežiaduce účinky môžete oznámiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestnemu zástupcovi prostredníctvom kontaktných údajov na konci tejto písomnej informácie alebo prostredníctvom národného systému hlásenia: {údaje o národnom systéme}

8. Dávkovanie pre každý druh, cesty a spôsob podania lieku

Tento veterinárny liek sa dodáva v injekčnej liekovke na jedno použitie na intratumorálnu (IT) injekciu.

Povrch nádoru mastocytov (MCT), ktorý má byť liečený, musí byť intaktný, pričom sa očakáva minimálne vytekajúce veterinárne lieky z povrchu nádoru po IT podaní injekcie.

Pred podaním tohto veterinárneho lieku je dôležité zaviesť súbežné terapie (kortikosteroidy, blokátory H1 a H2 receptorov) na vyriešenie rizika degranulácie mastocytov. Pozri ďalej uvedenú časť Súbežná liečba.

Podávajte veterinárny liek ako jednu dávku 0,5 ml na cm³ objemu nádoru určenú v deň podania (po zavedení súbežných terapií) podľa ďalej uvedených rovníc:

Vypočítajte veľkosť nádoru:

$$\text{objem nádoru (cm}^3\text{)} = (\text{dĺžka (cm)} \times \text{šírka (cm)} \times \text{výška (cm)}) \times \frac{1}{2}$$

Vypočítajte dávku:

$$\text{objem dávky lieku STELFONTA (ml) na injikovanie} = \text{objem nádoru (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Maximálna dávka veterinárneho lieku je 0,15 ml/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 0,15 mg tigilanol tiglátu/kg telesnej hmotnosti), pričom sa psovi podávajú maximálne 4 ml bez ohľadu na počet liečených nádorov, objem nádoru alebo telesnú hmotnosť psa.

Minimálna dávka veterinárneho lieku je 0,1 ml bez ohľadu na objem nádoru alebo telesnú hmotnosť psa.

9. Pokyn o správnom podaní

Pred liečbou je potrebné vykonať príslušné hygienické opatrenia (napríklad vystrihať liečenú oblasť).

Po určení správnej dávky veterinárneho lieku natiahnite požadovaný objem do sterilnej injekčnej striekačky so systémom Luer lock s ihlou veľkosti 23 – 27G.

Je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo manipulácii s nádorom a minimalizovalo riziko degranulácie. Zaveďte ihlu do nádoru cez jedno miesto vpichu injekcie. Aplikujte rovnomerný tlak na piest injekčnej striekačky a pohybujte ihlou dozadu a dopredu vlnivým spôsobom, aby veterinárny liek prenikol na rôzne miesta v nádore. Je potrebná opatrnosť, aby sa injekcie podávali len do nádoru (a nie do okrajov alebo mimo periférie nádoru).

Keď bola podaná celková dávka veterinárneho lieku, pred vytiahnutím ihly z nádoru počkajte 5 sekúnd, aby sa liek rozptýlil v tkanive.

Prvý deň po liečbe je potrebné miesto aplikácie zakryť, aby sa zabránilo priamemu kontaktu so zvyšným alebo vytekajúcim veterinárnym liekom alebo jeho lízaniu. Pri manipulácii so zakrytím použite rukavice, aby sa predišlo kontaktu s veterinárnym liekom. V prípade závažného vytekania zvyškov rany, ktoré sa môže vyskytnúť v prvých týždňoch po podaní veterinárneho lieku, má byť rana zakrytá.

Ak nádorové tkanivo ostane 4 týždne po prvej liečbe a povrch zvyšku nádoru je intaktný, môže sa podať druhá dávka. Pred podaním druhej dávky je potrebné zmerať veľkosť zvyšku nádoru a vypočítať novú dávku.

Súbežná liečba

Na vyriešenie potenciálnej degranulácie mastocytov sa musia pri každej liečbe týmto veterinárnym liekom podať súbežne tieto lieky:

Kortikosteroidy (perorálny prednizón alebo prednizolón): začať liečbu 2 dni pred liečbou týmto veterinárnym liekom v celkovej dávke 1 mg/kg telesnej hmotnosti podanej v dávkach 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, dvakrát denne (*per os bis in die* (PO BID)) a pokračovať každý deň až do 4. dňa po liečbe (t. j. celkovo počas 7 dní). Potom znížiť dávku kortikosteroidu na jednu dávku 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, raz denne (*per os bis in die* (PO OID)) počas ďalších 3 dní.

Blokátory H1 a H2 receptorov: začať liečbu v deň podania tohto veterinárneho lieku a pokračovať počas 8 dní.

10. Ochranné lehoty

Netýka sa.

11. Osobitné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale, aby bola chránená pred svetlom.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: ihneď spotrebovať.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na etikete alebo škatuľke po Exp.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

12. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

Pri likvidácii nepoužitého veterinárneho lieku alebo jeho odpadového materiálu sa riadte systémom spätného odberu v súlade s miestnymi požiadavkami a národnými zbernými systémami platnými pre daný veterinárny liek. Tieto opatrenia majú pomôcť chrániť životné prostredie.

13. Klasifikácia veterinárnych liekov

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. Registračné čísla a veľkosti balenia

EU/2/19/248/001

Veľkosť balenia: 2 ml injekčná liekovka

15. Dátum poslednej revízie písomnej informácie pre používateľov

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o veterinárnom lieku sú dostupné v databáze liekov Únie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktné údaje

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

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

Miestni zástupcovia a kontaktné údaje na hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky:

Ak potrebujete informácie o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

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

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

France

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

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

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

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. Ďalšie informácie**Mechanizmus účinku**

Farmakodynamické účinky tigilanol tiglátu sa skúmali v niekoľkých *in vitro* a *in vivo* štúdiách na myšom modeli; pri psoch ani na nádorových bunkách mastocytov sa neuskutočnili žiadne farmakodynamické štúdie. V týchto predklinických farmakologických štúdiách sa preukázalo, že tigilanol tiglát aktivuje signalizačnú kaskádu proteínkinázy C (PKC). Okrem toho je indukovaná nekróza v bunkách, ktoré sú v priamom kontakte s tigilanol tiglátom.

Preukázalo sa, že jedna intratumorálna injekcia tigilanol tiglátu vyvoláva rýchlu a lokalizovanú zápalovú odpoveď aktiváciou PKC, stratou integrity nádorovej vaskulatúry a indukciou smrti nádorových buniek. Tieto procesy vedú k hemoragickej nekróze a k deštrukcii nádoru.

Pri psoch liečených tigilanol tiglátom liečba vedie k akútnej zápalovej odpovedi s opuchom a erytémom rozširujúcim sa k okrajom nádoru a do bezprostredného okolia. Táto akútna zápalová odpoveď zvyčajne odznie do 48 až 96 hodín. Nekrotická deštrukcia nádoru sa pozoruje do 4 až 7 dní liečby, ale niekedy trvá dlhšie. Pri psoch je charakterizovaná sčernaním, scvrknutím a zmäknutím nádoru

a vytekaním hustého výtoku zloženého zo zvyškov nádoru a vysušenej krvi. Nekrotická nádorová hmota začne vychádzať cez ischemický povrch, pričom sa vytvorí rana s vačkovitým alebo kráterovitým defektom. Zdravé granulačné tkanivo potom rýchlo vyplní novovytvorené lôžko rany a rana sa úplne uzavrie zvyčajne do 4 až 6 týždňov.

Účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť veterinárneho lieku sa hodnotila v multicentrickej klinickej štúdií zahŕňajúcej 123 psov, ktorých vlastnili klienti, s jedným nádorom mastocytov, ktorý v čase prvej liečby meral do 10 cm³.

Psy vo veku 1 rok alebo staršie boli do štúdie zahrnuté, ak mali diagnostikovaný kožný MCT nachádzajúci sa v lakti alebo kolene, alebo distálne k lakti alebo kolenu, alebo kožný MCT stupňa Ia alebo IIIa určeného Svetovou zdravotníckou organizáciou bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín, alebo s klinickými prejavmi systémového ochorenia. Psy zaradené do štúdie mali merateľný nádor menší ako 10 cm³, ktorý nebol poškodený ani zbrázdnený a ktorý sa nevytvoril znova po operácii, rádioterapii alebo systémovej liečbe.

Bola podaná nasledujúca súbežná liečba. Prednizón alebo prednizolón sa zaviedol 2 dni pred liečbou v rámci štúdie v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, dvakrát denne počas 7 dní (2 dni pred liečbou, v deň liečby a 4 dni po liečbe) a potom v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne počas ďalších 3 dní. Famotidín (0,5 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, dvakrát denne) a difenhydramín (2 mg/kg telesnej hmotnosti perorálne, dvakrát denne) sa zaviedli v deň liečby v rámci štúdie a podávanie pokračovalo 7 dní. Liečba veterinárnym liekom bola podaná raz v deň liečby a znova o 4 týždne, ak sa zistil zvyšný nádor. Odpoveď nádoru sa merala na základe skóre Kritérií hodnotenia odpovede pri solidných nádoroch (RECIST): úplná odpoveď (CR), čiastočná odpoveď (PR), stabilné ochorenie (SD) alebo progresívne ochorenie (PD).

Štyri týždne po prvej liečbe dosiahlo úplnú odpoveď (CR) 60/80 psov (75%) a o ďalšie štyri týždne sa CR pozorovala u 8/18 zvyšných psov (44,4%), ktorí boli liečení dvakrát. Po jednej alebo dvoch dávkach veterinárneho lieku dosiahlo CR celkovo 68/78 psov (87,2 %). Z liečených psov s CR, ktorí boli k dispozícii na sledovanie 8 až 12 týždňov po poslednej injekcii, ochorenie na mieste liečeného nádoru nemalo 59/59 (100%), respektíve 55/57 psov (96 %).

Účinnosť tohto veterinárneho lieku pri nádoroch vysokého stupňa (na základe cytologického určenia stupňa) sa hodnotila len v obmedzenom počte prípadov. Po podaní tohto veterinárneho lieku bolo v štúdií desať z trinástich nádorov kategorizovaných buď ako „vysoký stupeň“, alebo ako „podozrenie na vysoký stupeň“. Päť psov dosiahlo úplnú odpoveď po jednej alebo dvoch liečbach a štyri psy nemali nádor po 84 dňoch po poslednej liečbe. Z piatich prípadov s úplnou odpoveďou boli tri prípady potvrdené ako „vysoký stupeň“ a dva prípady boli potvrdené ako „podozrenie na vysoký stupeň“.

V tejto multicentrickej klinickej štúdií sa vytvorila rana na mieste liečeného nádoru (očakávaná reakcia na liečbu) pri 98% psov liečených veterinárnym liekom. 56,5% týchto rán bolo úplne

zahojených v 28. deň po liečbe. Do 42. dňa po liečbe sa úplne zahojilo 76,5% rán. Do 84. dňa po liečbe sa úplne zahojilo 96,5% rán.

Farmakokinetika

Farmakokinetické parametre tigilanol tiglátu sa hodnotili v štúdiu na monitorovanie systémových plazmatických hladín pri 10 psoch po intratumorálnej injekcii do 5 kožných a 5 podkožných MCT s odporúčanou liečebnou dávkou. Dávka $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($= 0,5 \text{ ml/cm}^3$) na objem nádoru sa použila pri zvieratách s objemom nádoru v rozsahu od 0,1 do $6,8 \text{ cm}^3$, čo viedlo k dávkam v rozsahu od 0,002 do 0,145 mg/kg telesnej hmotnosti (priemer 0,071 mg/kg telesnej hmotnosti).

Vzhľadom na variabilné dávky a obmedzenia v časových bodoch odberu vzoriek sa nemohli spoľahlivo určiť hodnoty C_{\max} a AUC, ale pri meraniach sa preukázala priemerná hodnota C_{\max} 5,86 ng/ml (rozsah: 0,36 – 11,1 ng/ml) a priemerná hodnota AUC_{last} 14,59 h*ng/ml (rozsah: 1,62-28,92 h*ng/ml). Medzi jednotlivými psami sa pozorovala veľká variabilita pri určovaní polčasu po intratumorálnej injekcii v rozsahu 1,24 – 10,8 hodiny. Zdá sa, že tigilanol tiglát vykazuje obrátenú kinetiku (rýchlosť postupného uvoľňovania), keďže pri 12 psoch bol po intravenózne infúzií 0,075 mg/kg telesnej hmotnosti určený výrazne kratší polčas 0,54 hodiny.

Skríning metabolitov *in vitro* v mikrozómoch psoj pečene preukázal polčas tigilanol tiglátu v hepatocytoch 21,8 minúty a celkovo trinásť metabolitov. Metabolické produkty boli polárnejšie a oxidovanejšie ako pôvodná substancia. V štúdiách sa preukázali substitúcie niektorých funkčných skupín tejto povahy, čo viedlo k zníženej *in vitro* biologickej aktivite (> 60 -násobné zníženie aktivity PKC v porovnaní s pôvodnou substanciou).

Cesta exkrécie tigilanol tiglátu alebo jeho metabolitov sa neurčila. Analýza vzoriek moču, stolice a slín od psov liečených veterinárnym liekom preukázala objavenie sa tigilanol tiglátu v izolovaných vzorkách bez trendu alebo konzistencie na úrovni 11 – 44 ng/g (ml).