

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

STELFONTA 1 mg/ml otopina za injekciju za pse

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži:

Djelatna tvar:

Tigilanol tiglat 1 mg

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra bezbojna otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Ciljne vrste životinja

Psi.

4.2. Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Za liječenje neresektabilnih, nemetastatskih (sustav Svjetske zdravstvene organizacije za određivanje stadija, WHO stadij) sljedećih vrsta mastocitoma u pasa:

- mastocitoma kožnog tkiva (smještenih bilo gdje na psu)
- i
- mastocitoma potkožnog tkiva smještenih na ili distalno od koljena ili skočnog zgloba.

Tumori moraju biti manji ili jednaki 8 cm³ u volumenu te moraju biti pristupačni za primjenu intratumorske injekcije.

4.3. Kontraindikacije

Kako bi se minimiziralo istjecanje VMP-a s površine tumora nakon injektiranja, VMP se ne koristi kod mastocitoma s oštećenom površinom.

VMP se ne primjenjuje izravno na kirurške rubove nakon kirurškog odstranjenja tumora.

4.4. Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Učinak VMP-a STELFONTA na mastocitome ograničen je na mjesto primjene injekcije jer VMP ne djeluje sistemski. VMP STELFONTA stoga ne treba primjenjivati u slučaju metastatske bolesti.

Liječenje ne sprečava razvoj mastocitoma *de novo*.

Liječenje uzrokuje promjenu u arhitekturi tkiva. Stoga nije vjerojatno da se nakon liječenja može postići precizan histološki gradus tumora.

4.5. Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

VMP se mora primjenjivati isključivo intratumorski jer su drugi putevi primjene injekcije povezani s nuspojavama. Uvijek treba izbjegavati nehotičnu intravensku primjenu jer se očekuje da bi to prouzročilo teške sistemske učinke. Nakon injiciranja tigilanol tiglate u potkožna tkiva, liječeni psi čak su i pri niskim koncentracijama/dozama pokazali nemir i vokalizaciju, te su imali teške lokalne reakcije na mjestima primjene injekcije. Ubrizgavanje u ne-neoplastična tkiva može prouzročiti prolazni lokalni odgovor u obliku lokalizirane upale, edema, crvenila i boli. Zabilježeni su slučajevi stvaranja rana nakon supkutane injekcije tigilanol tiglate.

Liječenje izaziva značajnu lokalnu upalnu reakciju koja obično traje do otprilike sedam dana. Više informacija o ranama navedeno je u odjeljcima 4.6 i 5.1. Potrebno je razmotriti pružanje dodatne analgezije, ako je potrebno, na temelju kliničke procjene veterinar. Svi zavoji moraju biti postavljeni labavo zbog očekivanog nastanka lokalnog edema.

Liječenje tumora na mukokutanim mjestima (očnim kapcima, vulvi, prepucijskom otvoru, anusu, ustima) te na ekstremitetima (npr. na šapama ili repu) može smanjiti funkcionalnost, a na ekstremitetima može rezultirati lokaliziranim smanjenjem cirkulacije zbog lokalnog upalnog odgovora na mjestu primjene proizvoda, što može dovesti do gubitka tkiva i moguće potrebe za amputacijom.

VMP je nadražujuće sredstvo, stoga treba izbjegavati primjenu u blizini osjetljivih tkiva, posebno oka.

Kako bi se smanjila pojava lokalnih i sustavnih štetnih događaja povezanih s degranulacijom mastocita i otpuštanjem histamina, svim liječenim psima mora se osigurati istodobna potporna terapija, koja se sastoji od kortikosteroida i blokatora receptora H1 i H2, prije i nakon liječenja (vidjeti odjeljak 4.9.).

Vlasnike treba savjetovati da prate znakove koji upućuju na potencijalne reakcije degranulacije mastocita. Oni uključuju povraćanje, anoreksiju, jaku bol, letargiju, inapetenciju ili opsežno oticanje. Ako se uoče znakovi degranulacije, treba odmah kontaktirati veterinar koji provodi liječenje kako bi se odmah moglo započeti s odgovarajućom terapijom.

Voda za piće treba biti stalno dostupna nakon liječenja.

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena u pasa mlađih od 12 mjeseci.

Kod tumora koji su u potpunosti u potkožnom tkivu i ne zahvaćaju kožu moguće su poteškoće pri stvaranju izlaznog mjesta za uklanjanje nekrotičnog tkiva. Zbog toga će možda biti potrebna incizija kako bi se omogućila drenaža nekrotičnog tkiva.

Treba spriječiti gutanje ostataka tumora.

VMP može primjenjivati samo veterinar.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti profesionalni korisnik (veterinar):

Veterinari trebaju obavijestiti vlasnika kućnog ljubimca o posebnim mjerama opreza koje treba poduzeti kod kuće.

Osobe s poznatom preosjetljivošću na tigilanol tiglat ili na propilen glikol trebaju izbjegavati kontakt s VMP-om. VMP je nadražujuće sredstvo i može izazvati preosjetljivost kože.

Nehotično samoinjiciranje može rezultirati teškim lokalnim upalnim reakcijama, uključujući bol, oticanje, crvenilo i potencijalno stvaranje rana/nekrozu, a oporavak može potrajati nekoliko mjeseci.

Potreban je oprez tijekom liječenja kako bi se izbjeglo samoinjiciranje. Psi koje se liječi ovim VMP-om potrebno je na odgovarajući način obuzdati, uključujući i sedacijom ako je potrebno. Za primjenu VMP-a koristite *Luer lock* štrcaljku. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u.

Treba izbjegavati nehotično izlaganje kože, očiju ili gutanja. Do istjecanja VMP-a iz mjesta injiciranja može doći odmah nakon primjene. Prilikom rukovanja VMP-om ili doticanja mjesta primjene injekcije treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od jednokratnih nepropusnih rukavica i zaštitnih naočala. U slučaju izloženosti kože ili očiju, više puta isperite izloženu kožu ili oči vodom. Ako se pojave simptomi kao što su lokalni znakovi crvenila i oticanja ili je došlo do gutanja, potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u.

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme trudnoće ili dojenja. Trudnice i dojilje moraju paziti da izbjegavaju nehotično samoinjiciranje, kontakt s mjestom primjene injekcije, VMP-om koji istječe i ostatcima tumorskog tkiva.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti vlasnik životinje:

Ostatci tkiva iz rane mogu sadržavati niske razine rezidua tigilanol tiglate. U slučaju obilnog istjecanja ostataka tkiva iz rane, do čega može doći tijekom prvih tjedana nakon primjene VMP-a, ranu treba prekriti. Međutim, ako je pokrivanje rane kontraindicirano zbog zacjeljivanja, psa treba držati dalje od djece. Prilikom rukovanja ostatcima tkiva iz rane mora se koristiti zaštitna oprema (jednokratne rukavice).

U slučaju dodira s ostatcima tkiva iz rane potrebno je temeljito oprati zahvaćeno područje(a). Kontaminirana područja ili ležaj treba temeljito očistiti/oprati.

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme trudnoće ili dojenja. Trudnice i dojilje moraju paziti da izbjegavaju kontakt s mjestom primjene injekcije, VMP-om koji istječe i ostatcima tumorskog tkiva.

4.6. Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Manipulacija mastocitoma može prouzročiti degranulaciju tumorskih stanica. Degranulacija može dovesti do oticanja i crvenila na mjestu tumora, kao i do sustavnih kliničkih znakova, uključujući ulceraciju i krvarenje u želucu te potencijalno po život opasne komplikacije, uključujući hipovolemijski šok i/ili sustavni upalni odgovor. Kako bi se smanjila pojava lokalnih i sustavnih štetnih događaja povezanih s degranulacijom mastocita i otpuštanjem histamina, svim liječenim psima mora se osigurati istodobna potporna terapija, koja se sastoji od kortikosteroida i blokatora receptora H1 i H2, prije i nakon liječenja.

Stvaranje rana predviđena je reakcija na liječenje te se očekuje u svim slučajevima nakon primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda. U glavnom terenskom istraživanju, u većine bolesnih životinja uočena je maksimalna površina rane već sedam dana nakon liječenja, iako se u malom broju slučajeva veličina rane povećavala do 14 dana nakon liječenja. Ponovna epitelizacija većine rana u potpunosti je dovršena unutar 28 do 42 dana nakon liječenja (u pojedinačnim slučajevima zacjeljivanje je trajalo do 84. dana). U većini slučajeva površina rane povećat će se s povećanjem tumora. Međutim, to nije pouzdan pokazatelj veličine rane niti težine bolesti kao ni trajanja oporavka. Te rane zacjeljuju drugom namjerom liječenja uz minimalnu intervenciju. Ako nadležni veterinar smatra da je to potrebno, mogu se provesti mjere za liječenje rana. Brzina oporavka povezana je s veličinom rane.

Često prijavljeni lokalni štetni događaji kao što su bol, nastanak modrice/eritema/edema na mjestu primjene injekcije, hromost u liječenom udu i stvaranje rana odnose se na lokaliziranu patologiju. Rane se mogu razviti na znatno većoj površini od izvorne veličine tumora.

Vrlo često

Blage do umjerene:

Bol nakon injekcije.
Stvaranje rane na mjestu primjene injekcije, povezano s boli i hromošću.
Povraćanje i tahikardija.

Često

Teške:

Hromost, bol, stvaranje rane na mjestu primjene injekcije i stezanje ožiljka.
Letargija.

Blage do umjerene:

Povećanje drenažnog limfnog čvora, infekcije rane, nastanak modrica, eritem i edem.
Proljev, anoreksija, gubitak tjelesne težine, tahipneja, letargija, pireksija, cistitis, smanjeni apetit, nova neoplastična masa, promjene osobnosti/ponašanja, pruritus, tremor i ulceracija kože.
Anemija, neutrofilija, povećan opseg neutrofila, hipoalbuminemija, leukocitoza, monocitoza, i povišenje kreatin kinaze.

Manje često

Teške:

Infekcija/celulitis, nekroza rane.
Anoreksija, smanjeni apetit, somnolencija, tahikardija, neuropatija i pruritus.
Leukocitoza, povećan opseg neutrofila, trombocitopenija i povišenje razine ALT-a.
Napadaji, kompromitirana cirkulacija i gubitak osnovnog tkiva.

Blage do umjerene:

Formiranje prolaznih nodula oko rane.
Dehidracija, krvarenje, kolestaza, polidipsija, poliurija, regurgitacija, melena, flatulencija, urinarna inkontinencija, neodgovarajuća defekacija, makulopapularni osip, abrazija, dermatitis, lizanje, nemir.
Proteinurija, trombocitoza, povišenje razine ALT-a i ALP-a, povišenje razine bilirubina, porast koncentracije BUN-a, povišenje razine GGT-a, povišeni trigliceridi i hiperkalemija.

Učestalost nuspojava određena je sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuje nuspojavu(e))
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7. Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda u pasa nije utvrđena za vrijeme graviditeta ili laktacije, ni u pasa namijenjenih za uzgoj. Primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda stoga se ne preporučuje u tih životinja.

4.8. Interakcije s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s veterinarsko-medicinskim proizvodom, ali u terenskim ispitivanjima nisu primijećene interakcije pri istodobnoj primjeni s kortikosteroidima (prednizon/prednizolon) i blokatorima receptora H1 i H2 (npr. difenhidramin/klorfeniramin i famotidin) ili s opioidnim analgeticima (npr. tramadol hidroklorid).

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL) nije istražena u glavnom kliničkom ispitivanju, jer se njihova uporaba ne preporuča istodobno s primjenom kortikosteroida.

4.9. Količine koje se primjenjuju i put primjene

Intratumorska primjena.

VMP STELFONTA dostupan je u obliku bočice za jednokratnu uporabu za intratumorsku injekciju.

Površina mastocitoma (MCT) koja se tretira mora biti neoštećena kako bi se istjecanje VMP-a nakon primjene intratumorske injekcije svelo na najmanju moguću mjeru.

Prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda važno je započeti s istodobnom liječenjem (kortikosteroidi, blokatori receptora H1 i H2) kako bi se smanjila opasnost od degranulacije mastocita. Vidjeti odjeljak „istodobno liječenje” u nastavku.

Primijenite veterinarsko-medicinski proizvod kao jednokratnu dozu od 0,5 ml na cm³ volumena tumora koji je utvrđen na dan doziranja (nakon započinjanja istodobnog liječenja) prema sljedećim jednadžbama:

Izračun veličine tumora: Volumen tumora (cm ³) = ½ (duljina (cm) x širina (cm) x visina (cm))
Izračun doze: Volumen doze VMP-a STELFONTA (ml) koji se ubrizgava = volumen tumora (cm ³) x 0,5

Najveća dopuštena doza veterinarsko-medicinskog proizvoda iznosi 0,15 ml/kg tjelesne težine (odgovara 0,15 mg tigilanol tiglate/kg tjelesne težine), pri čemu se ne primjenjuje više od 4 ml po psu, bez obzira na broj tumora koji se tretiraju, volumen tumora ili tjelesnu težinu psa.

Najmanja doza veterinarsko-medicinskog proizvoda iznosi 0,1 ml, bez obzira na volumen tumora ili tjelesnu težinu psa.

Prije liječenja potrebno je provesti odgovarajuće higijenske mjere (kao što je podrezivanje dlaka na tretiranom području).

Nakon što se utvrdi točna doza veterinarsko-medicinskog proizvoda, povucite odgovarajući volumen u sterilnu *Luer lock* štrcaljku s pomoću igle veličine 23 – 27.

Treba pripaziti da se izbjegne manipulacija tumora kako bi se rizik od degranulacije sveo na najmanju moguću mjeru. Za ubrizgavanje, umetnite iglu u tumorsku masu na jednom mjestu primjene injekcije. Primjenjujući ravnomjerni pritisak na klip štrcaljke, igla se izvlači i umeće polukružno kako bi se veterinarsko-medicinski proizvod ubrizgao u različita mjesta u tumoru. Treba paziti da se injekcije ograniče samo na tumorsku masu (bez ubrizgavanja u rub ili izvan ruba tumora).

Nakon primjene ukupne doze veterinarsko-medicinskog proizvoda, pričekajte do pet sekundi kako biste omogućili disperziju tkiva prije uklanjanja igle iz tumora. Ranu treba prekriti prvi dan nakon liječenja kako bi se spriječio izravan dodir s ostatkom VMP-a i lizanje njegovih ostataka ili VMP-a koji curi. Nositi zaštitne rukavice prilikom rukovanja pokrovom rane kako ne bi došlo do kontakta s VMP-om. U slučaju obilnog istjecanja ostataka tkiva iz rane, do čega može doći tijekom prvih tjedana nakon primjene VMP-a, ranu treba prekriti.

Ako je tumorsko tkivo prisutno četiri tjedna nakon početnog liječenja, a površina preostale mase je neoštećena, može se primijeniti druga doza. Prije primjene druge doze treba izmjeriti veličinu rezidualnog tumora i izračunati novu dozu.

Istodobno liječenje

Sljedeći lijekovi moraju se primjenjivati istodobno pri svakom liječenju VMP-om STELFONTA kako bi se uklonila moguća degranulacija mastocita:

Kortikosteroidi (peroralna primjena prednizona ili prednizolona): započnite liječenje dva dana prije liječenja VMP-om STELFONTA u ukupnoj dozi od 1 mg/kg koja se primjenjuje u dozi od 0,5 mg/kg peroralno, dvaput dnevno (PO BID), i nastavite svakodnevno četiri dana nakon liječenja (tj. ukupno sedam dana). Zatim smanjite dozu kortikosteroida na jednu dozu od 0,5 mg/kg peroralno, jedanput dnevno (PO OID), sljedeća tri dana.

Blokatori receptora H1 i H2: započnite liječenje na dan primjene VMP-a STELFONTA i nastavite tijekom osam dana (vidjeti odjeljak 5.1.).

4.10. Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

U laboratorijskom ispitivanju neškodljivosti primjene VMP-a provedenom u mladim muških pasa pasmine bigl uočeni su znakovi predoziranja poput povraćanja 15 minuta nakon intravenske infuzije 0,05 mg tigilanol tiglate po kg tjelesne težine. Dodatni znakovi kao što su ljuljanje u hodu, tahipneja i bočni položaj pojavili su se 15 minuta nakon intravenske infuzije pri stopi doziranja od 0,10 mg do 0,15 mg po kg tjelesne težine. Ti su znakovi bili teški, ali samoograničavajući. Apatija, midrijaza, napadaji i konačno smrt zabilježeni su 15 minuta nakon intravenske infuzije pri stopi doziranja od 0,225 mg po kg tjelesne težine.

Nije poznat antidot za predoziranje VMP-om STELFONTA. U slučaju štetnih događaja prilikom ili nakon predoziranja, treba primijeniti potpuno liječenje prema prosudbi nadležnog veterinara.

4.11. Karencija(e)

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastično sredstvo – aktivator protein kinaze C, tigilanol tiglat
ATCvet kod: QL01XX91

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakodinamički učinci tigilanol tiglate ispitivani su u nekoliko modela *in vitro* i *in vivo* ispitivanja na miševima; nisu provedena farmakodinamička ispitivanja na psima ili na stanicama mastocitoma. U tim nekliničkim farmakološkim ispitivanjima pokazalo se da tigilanol tiglat aktivira signalnu kaskadu protein kinaze C (PKC). Osim toga, nekroza tumorskih stanica inducirana je u stanicama koje su u izravnom kontaktu s tigilanol tiglatom.

Pokazalo se da je jednokratna intratumorska injekcija tigilanol tiglate izazvala brzi i lokalizirani upalni odgovor putem aktivacije PKC-a, gubitka integriteta tumorske krvožilne mreže i indukcije odumiranja tumorskih stanica. Ti su procesi doveli do hemoragične nekroze i uništavanja tumorske mase.

U pasa liječenih tigilanol tiglatom, liječenje rezultira akutnim upalnim odgovorom s oticanjem i eritemom koji se proteže do ruba tumora i tkiva u neposrednoj blizini. Taj akutni upalni odgovor uglavnom nestaje unutar 48 do 96 sati. Nekrotično uništavanje tumora vidljivo je nakon četiri do sedam dana liječenja, no ponekad je potrebno više vremena. U pasa je to karakterizirano crnilom, skupljanjem i „omekšavanjem” tumora te istjecanjem gustog iscjetka koji se sastoji od ostataka tumora i osušene krvi. Nekrotična tumorska masa počet će otpadati kroz ishemijsku površinu tvoreći ranu s udubljenjem koje je usko ili nalik na krater. Zdravo granulacijsko tkivo tada brzo popunjava novostvorenu površinu rane, a do potpunog zatvaranja rane obično dolazi unutar četiri do šest tjedana.

Djelotvornost i neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda ocijenjene su u multicentričnom kliničkom ispitivanju na 123 psa koji imaju vlasnika s jednim tumorom mastocita koji je u vrijeme početnog liječenja imao volumen do 10 cm³.

Psi u dobi od jedne godine ili stariji bili su obuhvaćeni ispitivanjem ako im je dijagnosticiran mastocitom potkožnog tkiva smješten na koljenu ili skočnom zglobu ili distalno, ili mastocitom kože, WHO stadija Ia ili IIIa s nezahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima ili bez kliničkih znakova sistavne bolesti. Psi obuhvaćeni ispitivanjem imali su mjerljiv tumor manji od 10 cm³ koji nije bio oguljen ili ogreban i koji se nije ponovno pojavio nakon kirurškog zahvata, zračenja ili sistemske terapije.

Istodobno su primijenjeni sljedeći lijekovi: Liječenje prednizonom ili prednizolonom započelo je dva dana prije liječenja provedenog u okviru ispitivanja u dozi od 0,5 mg/kg peroralno dvaput dnevno tijekom sedam dana (dva dana prije, na dan liječenja i četiri dana nakon liječenja), zatim u dozi od 0,5 mg/kg jedanput dnevno dodatna tri dana. Liječenje famotidinom (0,5 mg/kg peroralno dvaput dnevno) i difenhidraminom (2 mg/kg peroralno dvaput dnevno) započelo je na dan liječenja provedenog u okviru ispitivanja te se nastavilo sedam dana. Liječenje veterinarsko-medicinskim proizvodom provedeno je jedanput na dan liječenja i ponovno četiri tjedna kasnije ako je otkriven rezidualni tumor. Odgovor tumora izmjereno je prema Kriterijima procjene odgovora kod solidnih tumora (RECIST): potpuni odgovor (CR), djelomični odgovor (PR), stabilna bolest (SD) ili progresivna bolest (PD).

Četiri tjedna nakon prvog liječenja, u 60/80 (75 %) pasa postignut je potpuni odgovor (CR), a nakon još četiri tjedna CR je uočen u 8/18 (44,4 %) preostalih pasa koji su liječeni dva puta. Stoga je u ukupno 68/78 (87,2 %) pasa postignut rezultat CR nakon jedne do dvije doze veterinarsko-medicinskog proizvoda. U liječenih pasa koji su imali CR, te su bili dostupni za praćenje 8 i 12 tjedana nakon posljednje injekcije, nije došlo do povratka bolesti na mjestu liječenog tumora u njih 59/59 (100 %) odnosno 55/57 (96 %).

Djelotvornost VMP-a kod tumora visokog gradusa (utvrđeno citološkim gradiranjem) ocijenjena je samo u ograničenom broju slučajeva. Deset od 13 pasa iz ispitivanja u kojih su tumori razvrstani u kategorije „visoki gradus” ili „sumnja na visoki gradus” liječeni su VMP-om STELFONTA. Od tog broja, postignut je potpuni odgovor nakon jednog ili dva liječenja u pet pasa, od kojih su njih četiri i dalje bili bez tumora 84 dana nakon posljednjeg liječenja. Od pet slučajeva potpunog odgovora, za njih tri je potvrđeno da su bili u kategoriji „visoki gradus”, a dva u kategoriji „sumnja na visoki gradus”.

U tom multicentričnom kliničkom ispitivanju, u 98 % pasa liječenih veterinarsko-medicinskim proizvodom nastala je rana na mjestu liječenog tumora (predviđena reakcija na liječenje). Do 28. dana nakon liječenja, 56,5 % tih rana u potpunosti je zacijelilo. Do 42. dana nakon liječenja, 76,5 % tih rana u potpunosti je zacijelilo. Do 84. dana nakon liječenja, 96,5 % tih rana u potpunosti je zacijelilo.

5.2. Farmakokinetički podatci

Farmakokinetički parametri tigilanol tiglata ocijenjeni su u ispitivanju u kojem su se pratile sistemske razine plazme u deset pasa nakon intratumorske injekcije preporučene doze za liječenje primijenjene u pet mastocitoma kože i u pet mastocitoma potkožnog tkiva. Doza od 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) volumena tumora primijenjena je u životinja s volumenom tumora u rasponu od 0,1 do 6,8 cm³, što rezultira stopom doziranja u rasponu od 0,002 do 0,145 mg/kg tjelesne težine (srednja vrijednost 0,071 mg/kg tjelesne težine).

Zbog različitih stopa doziranja i ograničenja u vremenskim točkama uzimanja uzoraka nisu se mogle pouzdano utvrditi vrijednosti C_{max} i AUC, no mjerenja su ukazivala na srednju vrijednost C_{max} od 5,86 ng/ml (raspon: 0,36 – 11,1 ng/ml) i srednju vrijednost AUC_{last} od 14,59 h*ng/ml (raspon:

1,62 – 28,92 h*ng/ml). Uočena je visoka interindividualna varijabilnost pri utvrđivanju poluvijeka nakon intratumorske injekcije u rasponu od 1,24 – 10,8 sati. Čini se da tigilanol tiglat pokazuje *flip-flop* kinetiku (stopa produljenog oslobađanja), jer je u 12 pasa utvrđen znatno kraći poluvijek od 0,54 sata nakon intravenske infuzije od 0,075 mg/kg.

In vitro probir metabolita jetrenih mikrosoma u pasa pokazao je poluvijek tigilanol tiglate u hepatocitima od 21,8 minuta i ukupno trinaest metabolita. Metaboliti su bili polarniji i u većoj mjeri oksigenirani od ishodišnog spoja. Ispitivanja su pokazala da su neke zamjene funkcionalnih skupina ove vrste rezultirale smanjenom *in vitro* biološkom aktivnošću (> 60X smanjenje aktivnosti PKC u usporedbi s ishodišnim spojem).

Put izlučivanja tigilanol tiglate ili njegovih metabolita nije utvrđen. Analiza uzoraka mokraće, stolice i slina u pasa liječenih veterinarsko-medicinskim proizvodom pokazuje pojavu tigilanol tiglate u izoliranim uzorcima s izostankom trenda ili konzistencije pri razinama od 11 – 44 ng/g (ml).

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Propilen glikol
Natrijev acetat dihidrat
Ledena octena kiselina
Voda za injekcije

6.2. Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne smije se miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 48 mjeseca.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: odmah upotrijebiti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

Bočicu držati u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetla.

6.5. Osobine i sastav unutarnjeg pakiranja

Bezbojna staklena bočica koja sadrži 2 ml VMP-a s obloženim čepom od klorobutilne gume, aluminijskim zatvaračem i preklopnim polipropilenskim poklopcem.

Veličina pakiranja:

1 bočica po kartonskoj kutiji.

6.6. Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/19/248/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{DD mjesec GGGG}>

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**
- C. IZVJEŠĆE O NAJVEĆIM DOPUŠTENIM KOLIČINAMA REZIDUA**
- D. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

C. IZVJEŠĆE O NAJVEĆIM DOPUŠTENIM KOLIČINAMA REZIDUA

Nije primjenjivo.

D. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

· **UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU NEŠKODLJIVE I DJELOTVORNE PRIMJENE VMP-a**

Smiju primijeniti samo doktori veterinarske medicine.

PRILOG III.
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP-u

A. OZNAČAVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kartonska kutija

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

STELFONTA 1 mg/ml otopina za injekciju za pse
tigilanol tiglate

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKIRANJA

2 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Intratumorska primjena.
Pročitati uputu o VMP-u prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP-u prije primjene.
Nehotično injiciranje je opasno.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}
Jednom odčepljeno odmah upotrijebiti.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu držati u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetla.

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP-u.

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, AKO JE PRIMJENJIVO

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/19/248/001

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

Bočica 2 ml

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

STELFONTA 1 mg/ml otopina za injekciju za pse
tigilanol tiglate



2. KOLIČINA DJELATNE(IH) TVARI

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU DOZA

2 ml

4. PUT PRIMJENE

Intratumorska primjena.

5. KARENCIJA(E)

6. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Lot {broj}

7. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}
Jednom odčepljeno odmah upotrijebiti.

8. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”

Samo za primjenu na životinjama.

B. UPUTA O VMP-u

UPUTA O VMP-u:
STELFONTA 1 mg/ml otopina za injekciju za pse

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO SE RAZLIKUJU

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

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

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

STELFONTA 1 mg/ml otopina za injekciju za pse
Tigilanol tiglat (tigilanol tiglata)

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Jedan ml sadrži:

Djelatna tvar:

Tigilanol tiglat (tigilanol tiglata) 1 mg

4. INDIKACIJA(E)

Za liječenje neresektabilnih, nemetastatskih (sustav Svjetske zdravstvene organizacije za određivanje stadija, WHO stadij) sljedećih vrsta mastocitoma u pasa:

- mastocitoma kožnog tkiva (smještenih bilo gdje na psu) i
- mastocitoma potkožnog tkiva smještenih na ili distalno od koljena ili skočnog zgloba.

Tumori moraju biti manji ili jednaki 8 cm³ te moraju biti pristupačni za primjenu intratumorske injekcije.

5. KONTRAINDIKACIJE

Kako bi se minimiziralo istjecanje VMP-a s površine tumora nakon injektiranja, VMP se ne koristi kod mastocitoma s oštećenom površinom.

VMP se ne primjenjuje izravno na kirurške rubove nakon kirurškog odstranjenja tumora.

6. NUSPOJAVE

Manipulacija mastocitoma može prouzročiti degranulaciju tumorskih stanica. Degranulacija može dovesti do oticanja i crvenila na mjestu tumora, kao i do sustavnih kliničkih znakova, uključujući ulceraciju i krvarenje u želucu te potencijalno po život opasne komplikacije, uključujući hipovolemijski šok i/ili sustavni upalni odgovor. Kako bi se smanjila pojava lokalnih i sustavnih štetnih događaja povezanih s degranulacijom mastocita i otpuštanjem histamina, svim liječenim psima mora se osigurati istodobna potporna terapija, koja se sastoji od kortikosteroida i blokatora receptora H1 i H2, prije i nakon liječenja.

Stvaranje rana predviđena je reakcija na liječenje, te se očekuje u svim slučajevima nakon primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda. U glavnom terenskom istraživanju, u većine bolesnih životinja uočena je maksimalna površina rane već sedam dana nakon liječenja, iako se u malom broju slučajeva veličina rane povećavala do 14 dana nakon liječenja. Ponovna epitelizacija većine rana u potpunosti je dovršena unutar 28 do 42 dana nakon liječenja (u pojedinačnim slučajevima zacjeljivanje je trajalo do 84. dana). U većini slučajeva površina rane povećat će se s povećanjem tumora. Međutim, to nije pouzdan pokazatelj veličine rane niti težine bolesti kao ni trajanja oporavka. Te rane zacjeljuju uz minimalnu intervenciju. Ako nadležni veterinar smatra da je to potrebno, mogu se provesti mjere za liječenje rana. Brzina oporavka povezana je s veličinom rane.

Često prijavljeni lokalni štetni događaji kao što su bol, nastanak modrice/eritema/edema na mjestu primjene injekcije, hromost u liječenom udu i stvaranje rana odnose se na lokaliziranu patologiju. Rane se mogu razviti na znatno većoj površini od izvorne veličine tumora.

Vrlo često

Blage do umjerene:

Bol nakon injekcije.

Stvaranje rane na mjestu primjene injekcije, povezano s boli i hromošću.

Povraćanje i tahikardija.

Često

Teške:

Hromost, bol, stvaranje rane na mjestu primjene injekcije i stezanje ožiljka.

Letargija.

Blage do umjerene:

Povećanje drenažnog limfnog čvora, infekcije rane, nastanak modrica, eritem i edem.

Proljev, anoreksija, gubitak tjelesne težine, tahipneja, letargija, pireksija, cistitis, smanjeni apetit, nova neoplastična masa, promjene osobnosti/ponašanja, pruritus, tremor i ulceracija kože.

Anemija, neutrofilija, povećan opseg neutrofila, hipoalbuminemija, leukocitoza, monocitoza, i povišenje kreatin kinaze.

Manje često

Teške:

Infekcija/celulitis, nekroza rane.

Anoreksija, smanjeni apetit, somnolencija, tahikardija, neuropatija i pruritus.

Leukocitoza, povećan opseg neutrofila, trombocitopenija i povišenje razine ALT-a.

Napadaji, kompromitirana cirkulacija i gubitak osnovnog tkiva.

Blage do umjerene:

Formiranje prolaznih nodula oko rane..

Dehidracija, krvarenje, kolestaza, polidipsija, poliurija, regurgitacija, melena, flatulencija, urinarna inkontinencija, neodgovarajuća defekacija, makulopapularni osip, abrazija, dermatitis, lizanje, nemir.

Proteinurija, trombocitoza, povišenje razine ALT-a i ALP-a, povišenje razine bilirubina, porast koncentracije BUN-a, povišenje razine GGT-a, povišeni trigliceridi i hiperkalemija.

Učestalost nuspojava određena je sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))

- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)

- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi



8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

VMP STELFONTA dostupan je u obliku bočice za jednokratnu uporabu za intratumorsku injekciju.

Površina mastocitoma (MCT) koja se tretira mora biti neoštećena, s očekivanim minimalnim istjecanjem VMP-a iz površine tumora nakon primjene intratumorske injekcije.

Prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda važno je započeti s istodobnom liječenjem (kortikosteroidi, blokatori receptora H1 i H2) kako bi se smanjila opasnost od degranulacije mastocita. Vidjeti odjeljak „istodobno liječenje” u nastavku.

Primijenite veterinarsko-medicinski proizvod kao jednokratnu dozu od 0,5 ml na cm³ volumena tumora koji je utvrđen na dan doziranja (nakon započinjanja istodobnog liječenja) prema sljedećim jednadžbama:

Izračun veličine tumora:

$$\text{Volumen tumora (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{duljina (cm)} \times \text{širina (cm)} \times \text{visina (cm)})$$

Izračun doze:

$$\text{Volumen doze VMP-a STELFONTA (ml) koji se ubrizgava} = \text{volumen tumora (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Najveća dopuštena doza veterinarsko-medicinskog proizvoda iznosi 0,15 ml/kg tjelesne težine (odgovara 0,15 mg tigilanol tiglate/kg tjelesne težine), pri čemu se ne primjenjuje više od 4 ml po psu, bez obzira na broj tumora koji se tretiraju, volumen tumora ili tjelesnu težinu psa.

Najmanja doza veterinarsko-medicinskog proizvoda iznosi 0,1 ml, bez obzira na volumen tumora ili tjelesnu težinu psa.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Prije liječenja potrebno je provesti odgovarajuće higijenske mjere (kao što je podrezivanje dlaka na tretiranom području).

Nakon što se utvrdi točna doza veterinarsko-medicinskog proizvoda, povucite odgovarajući volumen u sterilnu *Luer lock* štrcaljku s pomoću igle veličine 23 – 27.

Treba pripaziti da se izbjegne manipulacija tumora kako bi se rizik od degranulacije sveo na najmanju moguću mjeru. Za ubrizgavanje, umetnite iglu u tumorsku masu na jednom mjestu primjene injekcije. Primjenjujući ravnomjerni pritisak na klip štrcaljke, igla se izvlači i umeće polukružno kako bi se veterinarsko-medicinski proizvod ubrizgao u različita mjesta u tumoru. Treba paziti da se injekcije ograniče samo na tumorsku masu (bez ubrizgavanja u rub ili izvan ruba tumora).

Nakon primjene ukupne doze veterinarsko-medicinskog proizvoda, pričekajte do pet sekundi kako biste omogućili disperziju tkiva prije uklanjanja igle iz tumora.

Ranu treba prekriti prvi dan nakon liječenja kako bi se spriječio izravan dodir s ostatkom VMP-a i lizanje njegovih ostataka ili VMP-a koji curi. Nositi zaštitne rukavice prilikom rukovanja pokrovom rane kako ne bi došlo do kontakta s VMP-om. U slučaju obilnog istjecanja ostataka tkiva iz rane, do čega može doći tijekom prvih tjedana nakon primjene VMP-a, ranu treba prekriti.

Ako je tumorsko tkivo prisutno četiri tjedna nakon početnog liječenja, a površina preostale mase je neoštećena, može se primijeniti druga doza. Prije primjene druge doze treba izmjeriti veličinu rezidualnog tumora i izračunati novu dozu.

Istodobno liječenje

Sljedeći lijekovi moraju se primjenjivati istodobno pri svakom liječenju VMP-om STELFONTA kako bi se uklonila moguća degranulacija mastocita:

Kortikosteroidi (peroralna primjena prednizona ili prednizolona): započnite liječenje dva dana prije liječenja VMP-om STELFONTA u ukupnoj dozi od 1 mg/kg koja se primjenjuje u dozi od 0,5 mg/kg peroralno, dvaput dnevno (PO BID), i nastavite svakodnevno četiri dana nakon liječenja (tj. ukupno sedam dana). Zatim smanjite dozu kortikosteroida na jednu dozu od 0,5 mg/kg peroralno, jedanput dnevno (PO OID), sljedeća tri dana.

Blokatori receptora H1 i H2: započnite liječenje na dan primjene VMP-a STELFONTA i nastavite tijekom osam dana.

10. KARENCIJA(E)

Nije primjenjivo.

11. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

Bočicu držati u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetla.

Jednom odčepljeno odmah upotrijebiti.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi ili kutiji nakon „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Učinak VMP-a STELFONTA na mastocitome ograničen je na mjesto primjene injekcije jer VMP ne djelujesistemskey. VMP STELFONTA stoga ne treba primjenjivati u slučaju metastatske bolesti.

Liječenje ne sprječava razvoj mastocitoma *de novo*.

Liječenje uzrokuje promjenu u arhitekturi tkiva. Stoga nije vjerojatno da se nakon liječenja može postići precizan histološki gradus tumora.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

VMP se mora primjenjivati isključivo intratumorski jer su drugi putevi primjene injekcije povezani s nuspojavama. Uvijek treba izbjegavati nehotičnu intravensku primjenu jer se očekuje da bi to prouzročilo teške sistemske učinke.

Nakon injiciranja tigilanol tiglate u potkožna tkiva, liječeni psi čak su i pri niskim koncentracijama/dozama pokazali nemir i vokalizaciju, te su imali teške lokalne reakcije na mjestima primjene injekcije. Ubrizgavanje u ne-neoplastična tkiva može prouzročiti prolazni lokalni odgovor u obliku lokalizirane upale, edema, crvenila i boli. Zabilježeni su slučajevi stvaranja rana nakon supkutane injekcije tigilanol tiglate.

Liječenje izaziva značajnu lokalnu upalnu reakciju koja obično traje do otprilike sedam dana. Potrebno je razmotriti pružanje dodatne analgezije ako je potrebno, na temelju kliničke procjene veterinara. Svi zavoji moraju biti postavljeni labavo zbog očekivanog nastanka lokalnog edema.

Liječenje tumora na mukokutanim mjestima (očnim kaptima, vulvi, prepucijskom otvoru, anusu, ustima) te na ekstremitetima (npr. na šapama ili repu) može smanjiti funkcionalnost, a na ekstremitetima može rezultirati lokaliziranim smanjenjem cirkulacije zbog lokalnog upalnog odgovora na mjestu primjene proizvoda, što može dovesti do gubitka tkiva i moguće potrebe za amputacijom.

VMP je nadražujuće sredstvo, stoga treba izbjegavati primjenu u blizini osjetljivih tkiva, posebno oka.

Kako bi se smanjila pojava lokalnih i sustavnih štetnih događaja povezanih s degranulacijom mastocita i otpuštanjem histamina, svim liječenim psima mora se osigurati istodobna potporna terapija, koja se sastoji od kortikosteroida i blokatora receptora H1 i H2, prije i nakon liječenja.

Vlasnike treba savjetovati da prate znakove koji upućuju na potencijalne reakcije degranulacije mastocita. Oni uključuju povraćanje, anoreksiju, jaku bol, letargiju, inapetenciju ili opsežno oticanje. Ako se uoče znakovi degranulacije, treba odmah kontaktirati veterinara koji provodi liječenje kako bi se odmah moglo započeti s odgovarajućim liječenjem.

Voda za piće treba biti stalno dostupna nakon liječenja.

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena u pasa mlađih od 12 mjeseci.

Kod tumora koji su u potpunosti u potkožnom tkivu i ne zahvaćaju kožu moguće su poteškoće pri stvaranju izlaznog mjesta za uklanjanje nekrotičnog tkiva. Zbog toga će možda biti potrebna incizija kako bi se omogućila drenaža nekrotičnog tkiva.

Treba spriječiti gutanje ostataka tumora.

VMP može primjenjivati samo veterinar.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti profesionalni korisnik (veterinar):

Veterinari trebaju obavijestiti vlasnika kućnog ljubimca o posebnim mjerama opreza koje treba poduzeti kod kuće.

Osobe s poznatom preosjetljivošću na tiganol tiglata ili na propilen glikol trebaju izbjegavati kontakt s VMP-om. VMP je nadražujuće sredstvo i može izazvati preosjetljivost kože.

Nehotično samoinjiciranje može rezultirati teškim lokalnim upalnim reakcijama, uključujući bol, oticanje, crvenilo i potencijalno stvaranje rana/nekrozu, a oporavak može potrajati nekoliko mjeseci. Potreban je oprez tijekom liječenja kako bi se izbjeglo samoinjiciranje. Psi koje se liječe ovim VMP-om potrebno je na odgovarajući način obuzdati, uključujući i sedacijom ako je potrebno. Za primjenu VMP-a koristite *Luer lock* štrcaljku. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u.

Treba izbjegavati nehotično izlaganje kože, očiju ili gutanja. Do istjecanja VMP-a iz mjesta injiciranja može doći odmah nakon primjene. Prilikom rukovanja VMP-om i/ili doticanja mjesta primjene injekcije treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od jednokratnih nepropusnih rukavica i zaštitnih naočala. U slučaju izloženosti kože ili očiju, više puta isperite izloženu kožu ili oči vodom. Ako se pojave simptomi kao što su lokalni znakovi crvenila i oticanja ili je došlo do gutanja, potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u.

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme trudnoće ili dojenja. Trudnice i dojilje moraju paziti da izbjegavaju nehotično samoinjiciranje, kontakt s mjestom primjene injekcije, VMP-om koji istječe i ostatcima tumorskog tkiva.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti vlasnik životinje:

Ostaci tkiva iz rane mogu sadržavati niske razine rezidua tiganola tiglata. U slučaju obilnog istjecanja ostataka tkiva iz rane, do čega može doći tijekom prvih tjedana nakon primjene VMP-a, ranu treba prekriti. Međutim, ako je pokrivanje rane kontraindicirano zbog zacjeljivanja, psa treba držati dalje od djece. Prilikom rukovanja ostatcima tkiva iz rane mora se koristiti zaštitna oprema (jednokratne rukavice).

U slučaju dodira s ostatcima tkiva iz rane potrebno je temeljito oprati zahvaćeno područje(a). Kontaminirana područja ili ležaj treba temeljito očistiti/oprati.

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme trudnoće ili dojenja. Trudnice i dojilje moraju paziti da izbjegavaju kontakt s mjestom primjene injekcije, VMP-om koji istječe i ostatcima tumorskog tkiva.

Graviditet, laktacija i plodnost:

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme graviditeta ili laktacije, ni u pasa namijenjenih za uzgoj. Primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda stoga se ne preporučuje u tih životinja.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Nisu poznate.

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s veterinarsko-medicinskim proizvodom, ali u terenskim ispitivanjima nisu primijećene interakcije pri istodobnoj primjeni s kortikosteroidima

(prednizon/prednizolon) i blokatorima receptora H1 i H2 (npr. difenhidramin/klorfeniramin i famotidin) ili s opioidnim analgeticima (npr. tramadol hidroklorid).

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL) nije istražena u glavnom kliničkom ispitivanju, jer se njihova uporaba ne preporuča istodobno s primjenom kortikosteroida.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

U laboratorijskom ispitivanju neškodljivosti primjene VMP-a provedenom u mladim muških pasa pasmine bigl uočeni su znakovi predoziranja poput povraćanja 15 minuta nakon intravenske infuzije 0,05 mg tigilanol tiglate po kg tjelesne težine. Dodatni znakovi kao što su ljuljanje u hodu, tahipneja i bočni položaj pojavili su se 15 minuta nakon intravenske infuzije pri stopi doziranja od 0,10 mg do 0,15 mg po kg tjelesne težine. Ti su znakovi bili teški, ali samoograničavajući. Apatija, midrijaza, napadaji i konačno smrt zabilježeni su nakon 15 minutne intravenske infuzije pri 0,225 mg po kg tjelesne težine.

Nije poznat antidot za predoziranje VMP-om STELFONTA. U slučaju štetnih događaja prilikom ili nakon predoziranja, treba primijeniti potpuno liječenje prema prosudbi nadležnog veterinara.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTRIJEBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP-u ZADNJI PUTA ODOBRENA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. OSTALE INFORMACIJE

Veličina pakiranja: Bočica od 2 ml

Mehanizam djelovanja

Farmakodinamički učinci tigilanol tiglate ispitivani su u nekoliko modela *in vitro* i *in vivo* ispitivanja na miševima; nisu provedena farmakodinamička ispitivanja na psima ili na stanicama mastocitoma. U tim nekliničkim farmakološkim ispitivanjima pokazalo se da tigilanol tiglat aktivira signalnu kaskadu protein kinaze C (PKC). Osim toga, nekroza tumorskih stanica inducirana je u stanicama koje su u izravnom kontaktu s tigilanol tiglatom.

Pokazalo se da je jednokratna intratumorska injekcija tigilanol tiglate izazvala brzi i lokalizirani upalni odgovor putem aktivacije PKC-a, gubitka integriteta tumorske krvožilne mreže i indukcije odumiranja tumorskih stanica. Ti su procesi doveli do hemoragične nekroze i uništavanja tumorske mase.

U pasa liječenih tigilanol tiglatom, liječenje rezultira akutnim upalnim odgovorom s oticanjem i eritemom koji se proteže do ruba tumora i tkiva u neposrednoj blizini. Taj akutni upalni odgovor uglavnom nestaje unutar 48 do 96 sati. Nekrotično uništavanje tumora vidljivo je nakon četiri do sedam dana liječenja, no ponekad je potrebno više vremena. U pasa je to karakterizirano crnilom, skupljanjem i „omekšavanjem” tumora te istjecanjem gustog iscjetka koji se sastoji od ostataka tumora i osušene krvi. Nekrotična tumorska masa počet će otpadati kroz ishemijsku površinu tvoreći ranu s udubljenjem koje je usko ili nalik na krater. Zdravo granulacijsko tkivo tada brzo popunjava novostvorenu površinu rane, a do potpunog zatvaranja rane obično dolazi unutar četiri do šest tjedana.

Učinkovitost

Djelotvornost i neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda ocijenjene su u multicentričnom kliničkom ispitivanju na 123 psa koji imaju vlasnika s jednim tumorom mastocita koji je u vrijeme početnog liječenja imao volumen do 10 cm³.

Psi u dobi od jedne godine ili stariji bili su obuhvaćeni ispitivanjem ako im je dijagnosticiran mastocitom potkožnog tkiva smješten na koljenu ili skočnom zglobu ili distalno, ili mastocitom kože, WHO stadija Ia ili IIIa s nezahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima ili bez kliničkih znakova sistavne bolesti. Psi obuhvaćeni ispitivanjem imali su mjerljiv tumor manji od 10 cm³ koji nije bio oguljen ili ogreban i koji se nije ponovno pojavio nakon kirurškog zahvata, zračenja ili sistemske terapije.

Istodobno su primijenjeni sljedeći lijekovi: Liječenje prednizonom ili prednizolonom započelo je dva dana prije liječenja provedenog u okviru ispitivanja u dozi od 0,5 mg/kg peroralno dvaput dnevno tijekom sedam dana (dva dana prije, na dan liječenja i četiri dana nakon liječenja), zatim u dozi od 0,5 mg/kg jedanput dnevno dodatna tri dana. Liječenje famotidinom (0,5 mg/kg peroralno dvaput dnevno) i difenhidraminom (2 mg/kg peroralno dvaput dnevno) započelo je na dan liječenja provedenog u okviru ispitivanja te se nastavilo sedam dana. Liječenje veterinarsko-medicinskim proizvodom provedeno je jedanput na dan liječenja i ponovno četiri tjedna kasnije ako je otkriven rezidualni tumor. Odgovor tumora izmjeren je prema Kriterijima procjene odgovora kod solidnih tumora (RECIST): potpuni odgovor (CR), djelomični odgovor (PR), stabilna bolest (SD) ili progresivna bolest (PD).

Četiri tjedna nakon prvog liječenja, u 60/80 (75 %) pasa postignut je potpuni odgovor (CR), a nakon još četiri tjedna CR je uočen u 8/18 (44,4 %) preostalih pasa koji su liječeni dva puta. Stoga je u ukupno 68/78 (87,2 %) pasa postignut rezultat CR nakon jedne do dvije doze veterinarsko-medicinskog proizvoda. U liječenih pasa koji su imali CR, te su bili dostupni za praćenje 8 i 12 tjedana nakon posljednje injekcije, nije došlo do povratka bolesti na mjestu liječenog tumora u njih 59/59 (100 %) odnosno 55/57 (96 %).

Djelotvornost VMP-a kod tumora visokog gradusa (utvrđeno citološkim gradiranjem) ocijenjena je samo u ograničenom broju slučajeva. Deset od 13 pasa iz ispitivanja u kojih su tumori razvrstani u kategorije „visoki gradus” ili „sumnja na visoki gradus” liječeni su VMP-om STELFONTA. Od tog broja, postignut je potpuni odgovor nakon jednog ili dva liječenja u pet pasa, od kojih su njih četiri i dalje bili bez tumora 84 dana nakon posljednjeg liječenja. Od pet slučajeva potpunog odgovora, za njih tri je potvrđeno da su bili u kategoriji „visoki gradus”, a dva u kategoriji „sumnja na visoki gradus”.

U tom multicentričnom kliničkom ispitivanju, u 98 % pasa liječenih veterinarsko-medicinskim proizvodom nastala je rana na mjestu liječenog tumora (predviđena reakcija na liječenje). Do 28. dana nakon liječenja, 56,5 % tih rana u potpunosti je zacijelilo. Do 42. dana nakon liječenja, 76,5 % tih rana u potpunosti je zacijelilo. Do 84. dana nakon liječenja, 96,5 % tih rana u potpunosti je zacijelilo.

Farmakokinetika

Farmakokinetički parametri tigilanol tiglate ocijenjeni su u ispitivanju u kojem su se pratile sistemske razine plazme u deset pasa nakon intratumorske injekcije preporučene doze za liječenje primijenjene u pet mastocitoma kože i u pet mastocitoma potkožnog tkiva. Doza od 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) volumena tumora primijenjena je u životinja s volumenom tumora u rasponu od 0,1 do 6,8 cm³, što rezultira stopom doziranja u rasponu od 0,002 do 0,145 mg/kg tjelesne težine (srednja vrijednost 0,071 mg/kg tjelesne težine).

Zbog različitih stopa doziranja i ograničenja u vremenskim točkama uzimanja uzoraka nisu se mogle pouzdano utvrditi vrijednosti C_{max} i AUC, no mjerenja su ukazivala na srednju vrijednost C_{max} od 5,86 ng/ml (raspon: 0,36 – 11,1 ng/ml) i srednju vrijednost AUC_{last} od 14,59 h*ng/ml (raspon:

1,62 – 28,92 h*ng/ml). Uočena je visoka interindividualna varijabilnost pri utvrđivanju poluvijeka nakon intratumorske injekcije u rasponu od 1,24 – 10,8 sati. Čini se da tigilanol tiglat pokazuje flip-flop kinetiku (stopa produljenog oslobađanja), jer je u 12 pasa utvrđen znatno kraći poluvijek od 0,54 sata nakon intravenske infuzije od 0,075 mg/kg.

In vitro probir metabolita jetrenih mikrosoma u pasa pokazao je poluvijek tigilanol tiglate u hepatocitima od 21,8 minuta i ukupno trinaest metabolita. Metaboliti su bili polarniji i u većoj mjeri oksigenirani od ishodišnog spoja. Ispitivanja su pokazala da su neke zamjene funkcionalnih skupina ove vrste rezultirale smanjenom *in vitro* biološkom aktivnošću (> 60X smanjenje aktivnosti PKC u usporedbi s ishodišnim spojem).

Put izlučivanja tigilanol tiglate ili njegovih metabolita nije utvrđen. Analiza uzoraka mokraće, stolice i slina u pasa liječenih veterinarsko-medicinskim proizvodom pokazuje pojavu tigilanol tiglate u izoliranim uzorcima s izostankom trenda ili konzistencije pri razinama od 11 – 44 ng/g (ml).

Za bilo koju informaciju o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu molimo vas da kontaktirate lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Република България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

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

Francuska

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

Irska

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sverige

VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige
SE-171 21 Solna
Svedska
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