ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

STELFONTA 1 mg/ml soluție injectabilă pentru câini

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține:

Substanță activă:
Tigilanol tiglat 1 mg

Excipienți:

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.
Soluție limpede, incoloră.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru tratamentul tumorilor mastocitare nemetastatice (clasificarea OMS) nerezecabile de următoarele tipuri la câini:

- tumori mastocitare cutanate (localizate în alte locuri la câini
- Tumori mastocitare subcutanate localizate la nivelul cotului sau jaretului sau distal față de acestea.

Tumorile trebuie să aibă un volum mai mic sau egal cu 8 cm^3 și să fie accesibile pentru efectuarea injecției intratumorale.

4.3 Contraindicații

Pentru a reduce la minimum scurgerea produsului de pe suprafața tumorală în timpul injectării, a nu se utiliza la tumorile mastocitare care nu au suprafața intactă.
Nu administrați produsul direct în marginile chirurgicale, după excizia chirurgicală a tumorii.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Efectul STELFONTA asupra tumorilor mastocitare este limitat la locul injectării, deoarece acesta nu este activ la nivel sistemic. De aceea, STELFONTA nu trebuie utilizat în cazul bolii metastatice.
Tratamentul nu previne dezvoltarea tumorilor mastocitare *de novo*.
Tratamentul modifică arhitectura țesutului. De aceea, este improbabil să se poată obține o stadializare histologică precisă a tumorii după tratament.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Produsul trebuie administrat strict intratumoral, deoarece alte căi de administrare ale injecției sunt asociate cu reacții adverse. Administrarea intravenoasă (i.v.) accidentală trebuie evitată în toate cazurile, deoarece se preconizează că va provoca efecte sistemice severe. După injectarea tigilanol tiglatului în țesuturile subcutanate, chiar și în concentrații/doze scăzute, câinii tratați au prezentat agitație și vocalizare, precum și reacții locale severe la locul injectării. Injectarea în țesuturile non-neoplazice poate provoca un răspuns local tranzitoriu care determină inflamație, edem, roșeață și durere localizate. În urma injectării subcutanate a tigilanol tiglatului au fost observate cazuri de formare a plăgii.

Tratamentul induce o reacție inflamatorie locală semnificativă, care durează în general până la aproximativ 7 zile. Mai multe informații despre plăgi sunt furnizate în secțiunile 4.6 și 5.1. Se va lua în considerare administrarea de analgezice suplimentare, dacă este necesar, pe baza evaluării clinice de către medicul veterinar. Orice pansament care se utilizează trebuie aplicat lejer, pentru a permite formarea anticipată a edemului local.

Tratarea tumorilor localizate la nivel mucocutanat (pleoape, vulvă, deschidere prepuțială, anus, gură), precum și la nivelul extremităților (de exemplu, labe, coadă) poate afecta funcționalitatea, iar la extremități poate determina afectarea circulației din cauza unui răspuns inflamator local la locul de tratare, ducând la pierderea de țesut, fiind posibil să se impună amputarea.

Produsul este iritant; de aceea trebuie evitată utilizarea produsului în apropierea țesuturilor sensibile, în special a ochilor.

Pentru a reduce apariția evenimentelor adverse locale și sistemice asociate cu degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei, tuturor câinilor tratați trebuie să li se administreze terapii de susținere concomitente care să includă corticosteroizi și blocante ale receptorilor H1 și H2, atât înainte, cât și după tratament (vezi secțiunea 4.9).

Proprietarii de animale trebuie instruiți pentru a depista semnele unor posibile reacții de degranulare a mastocitelor. Acestea includ vărsături, anorexie, durere severă, letargie, inapetență sau tumefacție extinsă. Dacă se observă semne ale degranulării, medicul veterinar curant trebuie contactat de urgență, pentru a începe imediat tratamentul adecvat.

După tratament, câinele trebuie să aibă la dispoziție în permanență apă potabilă.

Siguranța produsului nu a fost stabilită pentru câini cu vârste mai mici de 12 luni.

Tumorile localizate în întregime în țesutul subcutanat, fără afectare dermică, pot prezenta dificultăți în crearea unui loc de ieșire pentru eliminarea țesutului necrozat. Acest lucru poate necesita o incizie care să permită drenarea țesutului necrozat.

Ar trebui să se prevină ingestia resturilor tumorale.

Produsul trebuie administrat numai de medicul veterinar.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Precauții speciale care vor fi luate de utilizatorul profesionist (medic veterinar):

Medicii veterinari trebuie să-l informeze pe proprietarul câinelui cu privire la precauțiile speciale care trebuie luate acasă.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la tigilanol tiglat sau la propilenglicol trebuie să evite contactul cu produsul. Produsul este iritant și poate avea efect de sensibilizare cutanată.

Autoinjectarea accidentală poate provoca reacții inflamatorii locale severe, cum ar fi durere, tumefacție, roșeață și posibilă formare a plăgii/necroză, a căror remitere poate dura câteva luni. În timpul tratamentului trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita autoinjectarea. Câinii care urmează tratamentul cu acest produs trebuie imobilizați adecvat, inclusiv prin sedare, dacă este necesar. Pentru administrarea produsului, utilizați o seringă de tip Luer lock. În caz de autoinjectare accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului.

Evitați expunerea accidentală cutanată, oculară sau prin ingestie. Scurgerea produsului de la locul injectării se poate produce imediat după administrare. La manipularea produsului medicinal veterinar trebuie purtat echipament de protecție personal constând din mănuși impermeabile de unică folosință și ochelari de protecție. În cazul expunerii cutanate sau oculare, spălați repetat cu apă pielea sau ochiul expus. Dacă apar simptome precum semne locale de roșeață sau tumefacție sau dacă s-a produs ingerarea, solicitați sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului.

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației sau lactației. Femeile însărcinate și femeile care alăptează trebuie să evite autoinjectarea accidentală, contactul cu locul injectării, produsul scurs și reziduurile tumorale.

Precauții speciale care vor fi luate de proprietarul animalului:

Este posibil ca în reziduurile de la nivelul plăgii să se găsească tigilanol tiglat în concentrații mici. În cazul unor scurgeri importante de reziduuri de la nivelul plăgii, care se pot produce în timpul primelor săptămâni după administrarea produsului, plaga trebuie acoperită. Dacă totuși acoperirea plăgii este contraindicată în scopul cicatrizării, trebuie să se evite contactul câinelui cu copiii. Reziduurile de la nivelul plăgii trebuie manipulate numai cu echipament de protecție (mănuși de unică folosință).

În cazul contactului unei persoane cu reziduurile de la nivelul plăgii, zonele afectate trebuie spălate foarte bine. Zonele sau așternuturile contaminate trebuie curățate/spălate foarte bine.

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației sau lactației. Femeile însărcinate și femeile care alăptează trebuie să evite contactul cu locul injectării, produsul scurs și reziduurile tumorale.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Manipularea tumorilor mastocitare poate determina degranularea celulelor tumorale. Degranularea poate avea drept rezultat tumefacția și roșeața la locul sau în jurul locului tumorii, precum și semne clinice sistemice, inclusiv ulcerații și hemoragii gastrice și complicații care pot pune în pericol viața, inclusiv șoc hipovolemic și/sau un răspuns inflamator sistemic. Pentru a reduce apariția evenimentelor adverse locale și sistemice asociate cu degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei, tuturor câinilor tratați trebuie să li se administreze terapii de susținere concomitente care să includă corticosteroizi și blocante ale receptorilor H1 și H2, atât înainte, cât și după tratament.

Formarea plăgilor este o reacție intenționată la tratament și se preconizează că va apărea în toate cazurile în urma utilizării acestui produs medicinal veterinar. Într-un studiu pivot efectuat pe teren, suprafața maximă a plăgii a fost observată la 7 zile după tratament la majoritatea pacienților, deși într-un număr mic de cazuri dimensiunea plăgii a crescut timp de până la 14 zile după tratament. Majoritatea plăgilor s-au reepitelizat complet în decurs de 28 până la 42 de zile de la tratament (cu cazuri individuale care s-au vindecat până în ziua 84). În majoritatea cazurilor, suprafața plăgii va crește odată cu creșterea dimensiunii tumorii. Acesta nu este însă un indicator fiabil pentru dimensiunea sau gravitatea plăgii și pentru durata vindecării. Aceste plăgi se remit prin vindecare de intenție secundară, cu intervenție minimă. Pot fi necesare măsuri de gestionare a plăgii, după cum consideră necesar medicul veterinar responsabil. Viteza de vindecare depinde de mărimea plăgii.

Evenimentele adverse locale raportate frecvent, precum durere, echimoză/eritem/edem la locul injectării, șchiopătarea membrului tratat și formarea plăgii, depind de patologia localizată. Plăgile pot ajunge să acopere suprafețe semnificativ mai mari decât dimensiunea inițială a tumorii.

Foarte frecvente
Ușoare până la moderate:
Durere la injectare.
Formarea plăgii la locul injectării, asociată cu durere și șchiopătare.
Vărsături și tahicardie.

Frecvente
Severe:
Șchiopătare, durere, formarea plăgii la locul injectării și contracția plăgii.
Letargie.

Ușoare până la moderate:
Mărirea ganglionului limfatic drenat, infectarea plăgii, echimoză, eritem și edem.
Diaree, anorexie, scăderea în greutate, tahipnee, letargie, febră, cistită, scăderea apetitului alimentar, formațiune tumorală nouă, modificări de personalitate/comportament, prurit, tremor și ulcerații cutanate.
Anemie, neutrofilie, creșterea numărului neutrofilelor nesegmentate, hipoalbuminemie, leucocitoză, monocitoză și creșterea valorilor creatin-kinazei.

Mai puțin frecvente
Severe:
Infecție/celulită, plagă umedă.
Anorexie, scăderea apetitului alimentar, somnolență, tahicardie, neuropatie și prurit.
Leucocitoză, creșterea numărului neutrofilelor nesegmentate, trombocitopenie și creșterea valorilor ALT.
Convulsii, circulație compromisă și pierderea de țesut esențial.

Ușoare până la moderate:
Formarea unui nodul tranzitoriu în jurul plăgii.
Deshidratare, hemoragie, colestază, polidipsie, poliurie, regurgitare, melenă, flatulență, incontinență urinară, tulburări de defecație, erupție cutanată maculopapulară, abraziune, dermatită, lingere, agitație.
Proteinurie, trombocitoză, creșterea valorilor ALT și ALP, creșterea valorilor bilirubinei, creșterea valorilor BUN, creșterea valorilor GGT, creșterea valorilor trigliceridelor și hiperpotasemie.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:
- foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 de animale tratate)
- mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1 000 de animale tratate)
- rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 de animale tratate)
- foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită la câini pe durata gestației sau lactației sau la câini de reproducție. De aceea, utilizarea produsului medicinal veterinar nu este recomandată la aceste animale.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunea cu produsul medicinal veterinar, însă în studiile efectuate pe teren nu au fost observate interacțiuni în urma administrării concomitente cu corticoizi (prednison/prednisolon) și blocante ale receptorilor H1 și H2 (de ex. difenhidramină/clorfeniramină și famotidină) sau cu analgezice opioide (de ex. clorhidrat de tramadol).

Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) nu a fost investigată în studiul clinic pivot, deoarece nu sunt recomandate pentru utilizarea concomitentă cu corticosteroizi.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Administrare intratumorală.

STELFONTA este furnizat sub formă de flacon de unică folosință pentru injectare intratumorală (IT).

Suprafața tumorii mastocitare (TMC) vizată pentru tratament trebuie să fie intactă, pentru a reduce la minimum scurgerea produsului după injectarea IT.

Înainte de a administra acest produs medicinal veterinar, este esențial să fie inițiate medicații concomitente (corticosteroizi, blocante ale receptorilor H1 și H2), pentru a preveni riscul de degranulare a mastocitelor. Vezi „Medicație concomitentă” de mai jos.

Administrați produsul medicinal veterinar ca doză unică de 0,5 ml/cm^3 de volum tumoral, determinată în ziua administrării (după inițierea medicațiilor concomitente) prin ecuațiile de mai jos:

Calculați mărimea tumorii: Volumul tumoral (cm^3) = ½ [lungime (cm) x lățime (cm) x înălțime (cm)]
Calculați doza: Volumul dozei de STELFONTA (ml) pentru injectare = volumul tumoral (cm^3) x 0,5

Doza maximă de produs medicinal veterinar este de 0,15 ml/kg greutate corporală (care corespunde cu 0,15 tigilanol tiglat/kg greutate corporală), fără a depăși 4 ml pentru un câine, indiferent de numărul de tumori tratate, volumul tumoral sau greutatea corporală a câinelui.

Doza minimă de produs medicinal veterinar este de 0,1 ml, indiferent de volumul tumoral sau greutatea corporală a câinelui.

Măsurile igienice adecvate (precum tunderea în zona tratată) trebuie luate înainte de tratament.

Imediat ce a fost determinată doza corectă a produsului medicinal veterinar, aspirați volumul necesar într-o seringă sterilă de tip Luer lock, cu un ac cu calibrul de 23-27.

Procedați cu precauție pentru a evita manipularea tumorii și a reduce la minimum riscul de degranulare. Pentru injectare, introduceți acul în formațiunea tumorală printr-un singur loc de injectare. În timp ce exercitați presiune uniformă asupra pistonului seringii, mișcați acul înainte și înapoi folosind tehnica în evantai, pentru a injecta produsul medicinal veterinar în locuri diferite din interiorul tumorii. Trebuie să procedați cu atenție pentru a limita injectarea strict la formațiunea tumorală (nu injectați în marginile tumorale sau dincolo de periferia tumorii).

După ce ați administrat doza totală de produs medicinal veterinar, faceți o pauză de până la 5 secunde, pentru a permite dispersia țesutului înainte de a scoate acul din tumoră.
Locul de aplicare trebuie acoperit în prima zi după tratament, pentru a preveni contactul direct sau lingerea produsului rezidual sau care se scurge. Manipulați pansamentul cu mănuși, pentru a evita

contactul cu produsul. În cazul unor scurgeri importante de reziduuri de la nivelul plăgii, care se pot produce în timpul primelor săptămâni după administrarea produsului, plaga trebuie acoperită.

Dacă rămâne țesut tumoral după 4 săptămâni de la tratamentul inițial și suprafața formațiunii reziduale este intactă, se poate administra o a doua doză. Înainte de administrarea celei de a doua doze, trebuie să măsurați dimensiunea tumorii reziduale și să calculați a doua doză.

Medicație concomitentă

Următoarele medicații trebuie administrate concomitent cu fiecare tratament cu STELFONTA, pentru a preveni riscul potențial de degranulare a mastocitelor:

Corticosteroizi (prednison sau prednisolon cu administrare orală): începeți tratamentul cu 2 zile înainte de tratamentul cu STELFONTA la o doză totală de 1 mg/kg, cu 0,5 mg/kg administrate pe cale orală de două ori pe zi (PO BID), și continuați zilnic până la 4 zile după tratament (adică 7 zile în total). Apoi reduceți doza de corticosteroizi la o singură doză de 0,5 mg/kg cu administrare orală, o dată pe zi (PO OID), timp de încă 3 zile.

Blocante ale receptorilor H1 și H2: începeți tratamentul în ziua administrării STELFONTA și continuați timp de 8 zile (vezi secțiunea 5.1).

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Într-un studiu de laborator privind siguranța efectuat la câini masculi sănătoși rasa Beagle, semnele de supradozaj precum vărsăturile au fost observate în urma injectării unei perfuzii intravenoase cu durata de 15 minute cu 0,05 mg tigilanol tiglat/kg greutate corporală. Alte semne, precum mers legănat, tahipnee și poziție laterală, au apărut în urma unei perfuzii intravenoase cu durata de 15 minute cu o doză de 0,10-0,15 mg/kg greutate corporală. Aceste semne au fost severe, însă autolimitante. Apatie, midriază, convulsii și în cele din urmă deces au fost observate în urma unei perfuzii intravenoase cu durata de 15 minute cu o doză de 0,225 mg/kg greutate corporală.

Nu există antidot cunoscut pentru supradozajul cu STELFONTA. În cazul evenimentelor adverse în timpul sau după o supradoză, trebuie să se administreze tratamentul simptomatic, conform deciziei medicului veterinar curant.

4.11 Timp (timpi) de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Agent antineoplazic – activator al protein kinazei C, tigilanol tiglat
Codul veterinar ATC: QL01XX91

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale tigilanol tiglatului au fost investigate în mai multe studii pe modele murine *in vitro* și *in vivo*; nu au fost efectuate studii farmacodinamice la câini sau asupra mastocitelor tumorale. În aceste studii farmacologice neclinice, s-a demonstrat că tigilanol tiglatul activează cascada de semnalizare a proteinkinazei C (PKC). În plus, necroza este indusă în celulele care intră în contact direct cu tigilanol tiglatul.

S-a demonstrat că o singură injecție intratumorală cu tigilanol tiglat determină un răspuns inflamator rapid și localizat, prin activarea PKC, pierderea integrității vasculaturii tumorale și inducerea morții celulelor tumorale. Aceste procese au dus la necroză hemoragică și la distrugerea formațiunii tumorale.

La câinii tratați cu tigilanol tiglat, tratamentul are drept rezultat un răspuns inflamator acut, cu tumefacție și eritem care se extind până la marginile tumorale și vecinătatea imediată. Acest răspuns inflamator acut este în general remis în decurs de 48 până la 96 de ore. Distrugerea necrotică a tumorii este observată într-un interval de 4 până la 7 zile de tratament, însă uneori durează mai mult. La câini, aceasta se caracterizează prin înnegrirea, micșorarea și „înmuierea" tumorii și prin scurgerea unei secreții vâscoase formate din reziduuri tumorale și sânge uscat. Formațiunea tumorală necrozată va începe să cadă prin suprafața ischemică, formând o plagă cu defect de tip buzunar sau crater. Ulterior, țesutul de granulare sănătos umple rapid patul plăgii nou creat, cu închiderea completă a plăgii în decurs de 4 până la 6 săptămâni.

Eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric cu 123 de câini cu stăpân care au prezentat o singură tumoră mastocitară cu mărimea de până la 10 cm^3 la momentul tratamentului inițial.

Câinii cu vârsta de 1 an sau mai mult au fost incluși în studiu dacă au fost diagnosticați cu o TMC subcutanată localizată la nivelul cotului sau jaretului sau distal față de acestea sau cu o TMC cutanată, în stadiul Ia sau IIIa (clasificarea OMS) fără implicarea ganglionilor limfatici regionali sau semne clinice ale bolii sistemice. Câinii incluși au avut o tumoră măsurabilă mai mică de 10 cm^3, care nu prezenta excoriații sau abraziuni și care nu constituia recurență în urma rezecției, radioterapiei sau terapiei sistemice.

Au fost administrate următoarele medicații concomitente. Prednisonul sau prednisolonul au fost inițiate cu 2 zile înainte de tratamentul de studiu în doza de 0,5 mg/kg cu administrare orală, de două ori pe zi, timp de 7 zile (2 zile înainte, în ziua tratamentului și 4 zile după tratament), apoi 0,5 mg/kg o dată pe zi timp de încă 3 zile. Famotidina (0,5 mg/kg cu administrare orală de două ori pe zi) și difenhidramina (2 mg/kg cu administrare orală de două ori pe zi) au fost inițiate în ziua tratamentului de studiu și continuate timp de 7 zile. Tratamentul cu produsul medicinal veterinar a fost administrat o dată în ziua tratamentului și din nou după 4 săptămâni, în cazul în care a fost depistată tumora reziduală. Răspunsul tumoral a fost măsurat conform scorurilor RECIST: răspuns complet (RC), răspuns parțial (RP), boală stabilă (BS) sau progresia bolii (PB).

La patru săptămâni după primul tratament, 60/80 (75%) au atins un răspuns complet (RC), iar după încă patru săptămâni, RC a fost observat la 8/18 (44,4%) dintre câinii rămași care au fost tratați de două ori. Prin urmare, în total 68/78 (87,2%) dintre câini au atins un rezultat RC după una sau două doze de produs medicinal veterinar. Dintre câinii tratați care au prezentat RC, care au fost disponibili pentru urmărire la 8 și, respectiv, 12 săptămâni de la ultima injecție, 59/59 (100%) și 55/57 (96%), au rămas indemni de boală la locul tumorii tratate.

Eficacitatea produsului în tumorile cu grad tumoral mare (conform determinării prin stadializarea citologică) a fost evaluată doar la un număr limitat de cazuri. Zece din 13 tumori din studiu care au fost clasificate fie ca „grad tumoral mare", fie ca „grad tumoral mare suspectat", au fost tratate cu STELFONTA. Dintre acestea, 5 au atins un răspuns complet după 1 sau 2 tratamente, iar patru dintre acestea erau încă indemne de boală la 84 de zile după tratamentul final. Din 5 cazuri de răspuns complet, 3 au fost confirmate ca fiind cu „grad tumoral mare", iar 2 au fost cu „grad tumoral mare suspectat".

În acest studiu clinic multicentric, 98% din câinii tratați cu produsul medicinal veterinar au dezvoltat o plagă la locul tumorii tratate (o reacție intenționată la tratament). 56,5% din aceste plăgi au fost vindecate complet la 28 de zile după tratament. Până în ziua 42 după tratament, 76,5% din plăgi erau vindecate complet. Până în ziua 84 după tratament, 96,5% din plăgi erau vindecate complet.

5.2 Particularități farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai tigilanol tiglatului au fost evaluați într-un studiu care a monitorizat concentrațiile plasmatice sistemice la 10 câini, în urma injectării intratumorale în 5 TMC cutanate și 5 TMC subcutanate cu doza recomandată de tratament. O doză de 0,5 mg/cm^3 (= 0,5 ml/cm^3) volum tumoral a fost utilizată la animalele cu volume tumorale între 0,1 și 6,8 cm^3, determinând debite ale dozei între 0,002 și 0,145 mg/kg greutate corporală (în medie 0,071 mg/kg greutate corporală).

Din cauza variațiilor debitelor dozei și a limitărilor momentelor de eșantionare, nu a putut fi obținută o determinare precisă a valorilor C_{max} și ASC, însă măsurătorile au indicat o medie C_{max} de 5,86 ng/ml (interval: 0,36 – 11,1 ng/ml) și o medie $ASC_{finală}$ de 14,59 oră*ng/ml (interval: 1,62 – 28,92 oră*ng/ml). O variabilitate inter-individuală mai mare a fost observată la determinarea timpului de înjumătățire în urma injectării intratumorale, între 1,24 și 10,8 ore. Tigilanol tiglatul pare a avea o cinetică flip-flop (rată de eliberare susținută), deoarece un timp de înjumătățire considerabil mai mic de 0,54 ore a fost determinat după perfuzia intravenoasă a unei doze de 0,075 mg/kg la 12 câini.

Screeningul *in vitro* al metaboliților în microzomii hepatici canini a demonstrat un timp de înjumătățire al tigilanol tiglatului în hepatocite de 21,8 minute și un număr total de treisprezece metaboliți. Produsele metabolice au fost mai polare și mai oxigenate decât compusul părinte. Studiile au indicat unele substituții ale grupelor funcționale de această natură care au determinat reducerea activității biologice *in vitro* (>60X reducerea activității PKC comparativ cu compusul părinte).

Calea de excreție a tigilanol tiglatului sau a metaboliților acestuia nu a fost determinată. Analiza probelor de urină, materii fecale și salivă de la câinii tratați cu produsul medicinal veterinar indică apariția tigilanol tiglatului în probe izolate, fără nicio tendință sau consecvență la concentrații de 11 – 44 ng/g (ml).

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol
Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități majore

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 48 luni.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: a se utiliza imediat.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon din sticlă incoloră cu dop de cauciuc clorobutilic, sigilat cu capsă de aluminiu și capac superior detașabil din polipropilenă, cu conținut de 2 ml.

Dimensiunea ambalajului:
1 flacon per cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haga
Țările de Jos

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/19/248/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 ianuarie 2020.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{ZZ luna AAAA}>

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente (http://www.ema.europa.eu/).

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI

D. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriilor de produs

Virbac
1ère avenue
2065m L I D
06516 Carros
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Produs medicinal veterinar supus eliberării cu rețetă veterinară.

C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI

Nu este cazul.

D. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚĂ ȘI UTILIZARE EFECTIVĂ A PRODUSULUI MEDICINAL**

Pentru utilizare doar de medicul veterinar.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

STELFONTA 1 mg/ml soluție injectabilă pentru câini
tigilanoli tiglas

2.DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

tigilanoli tiglas 1 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

2 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Câini

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Administrare intratumorală.
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.
Injectarea accidentală este periculoasă.

10. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}
După desigilare a se utiliza imediat.

11.CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haga
Țările de Jos

16.NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/19/248/001

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {număr}

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITĂȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

Flacon 2 ml

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

STELFONTA 1 mg/ml soluție injectabilă pentru câini
tigilanoli tiglas

2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ (SUBSTANȚE) ACTIVĂ (ACTIVE)

tigilanoli tiglas 1 mg/ml

3. CONȚINUT PE UNITATE DE GREUTATE, VOLUM SAU NUMĂR DE DOZE

2 ml

4. CALE DE ADMINISTRARE

Administrare intratumorală.

5. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

6. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

7. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}
După desigilare a se utiliza imediat.

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B. PROSPECTUL

PROSPECT:
STELFONTA 1 mg/ml soluție injectabilă pentru câini

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:
QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haga
Țările de Jos

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:
Virbac
1ère avenue
2065m L I D
06516 Carros
Franța

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

STELFONTA 1 mg/ml soluție injectabilă pentru câini
Tigilanol tiglat (tigilanoli tiglas)

3. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENȚI)

Fiecare ml conține:

Substanță activă:
Tigilanol tiglat (tigilanoli tiglas) 1 mg

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Pentru tratamentul tumorilor mastocitare nemetastatice (clasificarea OMS) nerezecabile de următoarele tipuri la câini:

- Tumori mastocitare cutanate (localizate în orice loc pe corpul câinelui) și
- Tumori mastocitare subcutanate localizate la nivelul cotului sau jaretului sau distal față de acestea.

Tumorile trebuie să aibă un volum mai mic sau egal cu 8 cm^3 și să fie accesibile pentru efectuarea injecției intratumorale.

5. CONTRAINDICAȚII

Pentru a reduce la minimum scurgerea produsului de pe suprafața tumorală în timpul injectării, a nu se utiliza la tumorile mastocitare care nu au suprafața intactă.
Nu administrați produsul direct în marginile chirurgicale, după excizia chirurgicală a tumorii.

6. REACȚII ADVERSE

Manipularea tumorilor mastocitare poate determina degranularea celulelor tumorale. Degranularea poate avea drept rezultat tumefacția și roșeața la locul sau în jurul locului tumorii, precum și semne clinice sistemice, inclusiv ulcerații și hemoragii gastrice și complicații care pot pune în pericol viața, inclusiv șoc hipovolemic și/sau un răspuns inflamator sistemic. Pentru a reduce apariția evenimentelor adverse locale și sistemice asociate cu degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei, tuturor câinilor tratați trebuie să li se administreze terapii de susținere concomitente care să includă corticosteroizi și blocante ale receptorilor H1 și H2, atât înainte, cât și după tratament.

Formarea plăgilor este o reacție intenționată la tratament și se preconizează că va apărea în toate cazurile în urma utilizării acestui produs medicinal veterinar. Într-un studiu pivot efectuat pe teren, suprafața maximă a plăgii a fost observată la 7 zile după tratament la majoritatea pacienților, deși într-un număr mic de cazuri dimensiunea plăgii a crescut timp de până la 14 zile după tratament. Majoritatea plăgilor s-au reepitelizat complet în decurs de 28 până la 42 de zile de la tratament (cu cazuri individuale care s-au vindecat până în ziua 84). În majoritatea cazurilor, suprafața plăgii va crește odată cu creșterea dimensiunii tumorii. Acesta nu este totuși un indicator fiabil pentru dimensiunea sau gravitatea plăgii și durata vindecării. Aceste plăgi se remit prin vindecare de intenție secundară, cu intervenție minimă. Pot fi necesare măsuri de gestionare a plăgii, după cum consideră necesar medicul veterinar responsabil. Viteza de vindecare depinde de mărimea plăgii.

Evenimentele adverse locale raportate frecvent, precum durere, echimoză/eritem/edem la locul injectării, șchiopătarea membrului tratat și formarea plăgii, depind de patologia localizată. Plăgile pot ajunge să acopere suprafețe semnificativ mai mari decât dimensiunea inițială a tumorii.

<u>Foarte frecvente</u>
Ușoare până la moderate:
Durere la injectare.
Formarea plăgii la locul injectării, asociată cu durere și șchiopătare.
Vărsături și tahicardie.

<u>Frecvente</u>
Severe:
Șchiopătare, durere, formarea plăgii la locul injectării și contracția plăgii.
Letargie.

Ușoare până la moderate:
Mărirea ganglionului limfatic drenat, infectarea plăgii, echimoză, eritem și edem.
Diaree, anorexie, scăderea în greutate, tahipnee, letargie, febră, cistită, scăderea apetitului alimentar, formațiune tumorală nouă, modificări de personalitate/comportament, prurit, tremor și ulcerații cutanate.
Anemie, neutrofilie, creșterea numărului neutrofilelor nesegmentate, hipoalbuminemie, leucocitoză, monocitoză și creșterea valorilor creatinkinazei.

<u>Mai puțin frecvente</u>
Severe:
Infecție/celulită, plagă umedă.
Anorexie, scăderea apetitului alimentar, somnolență, tahicardie, neuropatie și prurit.
Leucocitoză, creșterea numărului neutrofilelor nesegmentate, trombocitopenie și creșterea valorilor ALT.
Convulsii, circulație compromisă și pierderea de țesut esențial.

Ușoare până la moderate:
Formarea unui nodul tranzitoriu în jurul plăgii.
Deshidratare, hemoragie, colestază, polidipsie, poliurie, regurgitare, melenă, flatulență, incontinență urinară, tulburări de defecație, erupție cutanată maculopapulară, abraziune, dermatită, lingere, agitație.
Proteinurie, trombocitoză, creșterea valorilor ALT și ALP, creșterea valorilor bilirubinei, creșterea valorilor BUN, creșterea valorilor GGT, creșterea valorilor trigliceridelor și hiperpotasemie.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:
- foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 de animale tratate)
- mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1 000 de animale tratate)
- rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 de animale tratate)
- foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Câini

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

STELFONTA este furnizat sub formă de flacon de unică folosință pentru injectarea intratumorală (IT).

Suprafața tumorii mastocitare (TMC) vizată pentru tratament trebuie să fie intactă, pentru a reduce la minimum scurgerea produsului de la suprafața tumorii după injectarea IT.

Înainte de a administra acest produs medicinal veterinar, este esențial să fie inițiate medicații concomitente (corticosteroizi, blocante ale receptorilor H1 și H2), pentru a preveni riscul de degranulare a mastocitelor. A se vedea „Medicație concomitentă” de mai jos.

Administrați produsul medicinal veterinar ca doză unică de 0,5 ml/cm^3 de volum tumoral, determinată în ziua administrării (după inițierea medicațiilor concomitente) prin ecuațiile de mai jos:

Calculați mărimea tumorii: Volumul tumoral (cm^3) = ½ [lungime (cm) x lățime (cm) x înălțime (cm)]
Calculați doza: Volumul dozei de STELFONTA (ml) pentru injectare = volumul tumoral (cm^3) x 0,5

Doza maximă de produs medicinal veterinar este de 0,15 ml/kg greutate corporală (care corespunde cu 0,15 tigilanol tiglat/kg greutate corporală), fără a depăși 4 ml pentru un câine, indiferent de numărul de tumori tratate, volumul tumoral sau greutatea corporală a câinelui.

Doza minimă de produs medicinal veterinar este de 0,1 ml, indiferent de volumul tumoral sau greutatea corporală a câinelui.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Măsurile igienice adecvate (precum tunderea în zona tratată) trebuie luate înainte de tratament.

Imediat ce a fost determinată doza corectă a produsului medicinal veterinar, aspirați volumul necesar într-o seringă sterilă de tip Luer lock, cu un ac cu calibrul de 23-27.

Procedați cu precauție pentru a evita manipularea tumorii și a reduce la minimum riscul de degranulare. Pentru injectare, introduceți acul în formațiunea tumorală printr-un singur loc de injectare. În timp ce exercitați presiune uniformă asupra pistonului seringii, mișcați acul înainte și înapoi folosind tehnica în evantai, pentru a injecta produsul medicinal veterinar în locuri diferite din interiorul tumorii. Trebuie să procedați cu atenție pentru a limita injectarea strict la formațiunea tumorală (nu injectați în marginile tumorale sau dincolo de periferia tumorii).

După ce administrați doza totală de produs medicinal veterinar, faceți o pauză de până la 5 secunde, pentru a permite dispersia țesutului înainte de a scoate acul din tumoră.

Locul de aplicare trebuie acoperit în prima zi după tratament, pentru a preveni contactul direct și lingerea produsului rezidual sau care se scurge. Manipulați pansamentul cu mănuși, pentru a evita contactul cu produsul. În cazul unor scurgeri importante de reziduuri de la nivelul plăgii, care se pot produce în timpul primelor săptămâni după administrarea produsului, plaga trebuie acoperită.

Dacă rămâne țesut tumoral după 4 săptămâni de la tratamentul inițial și suprafața formațiunii reziduale este intactă, se poate administra o a doua doză. Înainte de administrarea celei de a doua doze, trebuie să măsurați dimensiunea tumorii reziduale și să calculați a doua doză.

Medicație concomitentă

Următoarele medicații trebuie administrate concomitent cu fiecare tratament cu STELFONTA, pentru a preveni riscul potențial de degranulare a mastocitelor:

Corticosteroizi (prednison sau prednisolon cu administrare orală): începeți tratamentul cu 2 zile înainte de tratamentul cu STELFONTA la o doză totală de 1 mg/kg, cu 0,5 mg/kg administrate pe cale orală de două ori pe zi (PO BID), și continuați zilnic până la 4 zile după tratament (adică 7 zile în total). Apoi reduceți doza de corticosteroizi la o singură doză de 0,5 mg/kg cu administrare orală o dată pe zi (PO OID), timp de încă 3 zile.

Blocante ale receptorilor H1 și H2: începeți tratamentul în ziua administrării STELFONTA și continuați timp de 8 zile.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După desigilare a se utiliza imediat.

A nu se utiliza acest produs veterinar după data expirării marcată pe etichetă sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă:

Efectul STELFONTA asupra tumorilor mastocitare este limitat la locul injectării, deoarece acesta nu este activ la nivel sistemic. De aceea, STELFONTA nu trebuie utilizat în cazul bolii metastatice.
Tratamentul nu previne dezvoltarea tumorilor mastocitare *de novo*.
Tratamentul modifică arhitectura țesutului. De aceea, este improbabil să se poată obține o stadializare histologică precisă a tumorii după tratament.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Produsul trebuie administrat strict intratumoral, deoarece alte căi de administrare ale injecției sunt asociate cu reacții adverse. Administrarea intravenoasă (i.v.) accidentală trebuie evitată în toate cazurile, deoarece se preconizează că va provoca efecte sistemice severe.

După injectarea tigilanol tiglatului în țesuturile subcutanate, chiar și în concentrații/doze scăzute, câinii tratați au prezentat agitație și vocalizare, precum și reacții locale severe la locul injectării. Injectarea în țesuturile non-neoplazice poate provoca un răspuns local tranzitoriu care determină inflamație, edem, roșeață și durere localizate. În urma injectării subcutanate a tigilanol tiglatului au fost observate cazuri de formare a plăgii.

Tratamentul induce o reacție inflamatorie locală semnificativă, care durează în general până la aproximativ 7 zile. Se va lua în considerare administrarea de analgezice suplimentare, dacă este necesar, pe baza evaluării clinice de către medicul veterinar. Orice pansament care se utilizează trebuie aplicat lejer, pentru a permite formarea anticipată a edemului local.

Tratarea tumorilor localizate la nivelul țesutului cutanat și al mucoaselor (pleoape, vulvă, deschidere prepuțială, anus, gură), precum și la nivelul extremităților (de exemplu, labe, coadă) poate afecta funcționalitatea, iar la extremități poate să determine afectarea localizată a circulației din cauza unui răspuns inflamator local la locul de tratare, ducând la pierderea de țesut și fiind posibil să se impună amputarea.

Produsul este iritant; de aceea trebuie evitată utilizarea produsului în apropierea țesuturilor sensibile, în special a ochilor.

Pentru a reduce apariția evenimentelor adverse locale și sistemice asociate cu degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei, tuturor câinilor tratați trebuie să li se administreze terapii de susținere concomitente care să includă corticosteroizi și blocante ale receptorilor H1 și H2, atât înainte, cât și după tratament.

Proprietarii animalelor trebuie instruiți pentru a depista semnele unor posibile reacții de degranulare a mastocitelor. Acestea includ vărsături, anorexie, durere severă, letargie, inapetență sau tumefacție extinsă. Dacă se observă semne ale degranulării, medicul veterinar curant trebuie contactat de urgență, pentru a începe imediat tratamentul adecvat.

După tratament, câinele trebuie să aibă la dispoziție în permanență apă potabilă.

Siguranța produsului nu a fost stabilită pentru câini cu vârste mai mici de 12 luni.

Tumorile localizate în întregime în țesutul subcutanat, fără afectare dermică, pot prezenta dificultăți în crearea unui loc de ieșire pentru eliminarea țesutului necrozat. Acest lucru poate necesita o incizie care să permită drenarea țesutului necrozat.

Ar trebui să se prevină ingestia resturilor tumorale.

Produsul trebuie administrat numai de medicul veterinar.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Precauții speciale care vor fi luate de utilizatorul profesionist (medic veterinar):

Medicii veterinari trebuie să-l informeze pe proprietarul câinelui cu privire la precauțiile speciale care trebuie luate acasă.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la tigilanol tiglat sau la propilenglicol trebuie să evite contactul cu produsul. Produsul este iritant și poate avea efect de sensibilizare cutanată.

Autoinjectarea accidentală poate provoca reacții inflamatorii locale severe, cum ar fi durere, tumefacție, roșeață și posibilă formare a plăgii/necroză, a căror remitere poate dura câteva luni. În timpul tratamentului trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita autoinjectarea. Câinii care urmează tratamentul cu acest produs trebuie imobilizați adecvat, inclusiv prin sedare, dacă este necesar. Pentru administrarea produsului, utilizați o seringă de tip Luer lock. În caz de autoinjectare accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului.

Evitați expunerea accidentală cutanată, oculară sau prin ingestie. Scurgerea produsului de la locul injectării se poate produce imediat după administrare. La manipularea produsului medicinal veterinar trebuie purtat echipament de protecție personal constând din mănuși impermeabile de unică folosință și ochelari de protecție. În cazul expunerii cutanate sau oculare, spălați repetat cu apă pielea sau ochiul expus. Dacă apar simptome precum semne locale de roșeață sau tumefacție sau dacă s-a produs ingerarea, solicitați sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului.

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației sau lactației. Femeile însărcinate și femeile care alăptează trebuie să evite autoinjectarea accidentală, contactul cu locul injectării, produsul scurs și reziduurile tumorale.

Precauții speciale care vor fi luate de proprietarul animalului:

Este posibil ca în reziduurile de la nivelul plăgii să se găsească tigilanol tiglat în concentrații mici. În cazul unor scurgeri importante de reziduuri de la nivelul plăgii, care se pot produce în timpul primelor săptămâni după administrarea produsului, plaga trebuie acoperită. Dacă totuși acoperirea plăgii este contraindicată în scopul cicatrizării, trebuie să se evite contactul câinelui cu copiii. Reziduurile de la nivelul plăgii trebuie manipulate numai cu echipament de protecție (mănuși de unică folosință).

În cazul contactului unei persoane cu reziduurile de la nivelul plăgii, zonele afectate trebuie spălate foarte bine. Zonele sau așternuturile contaminate trebuie curățate/spălate foarte bine.

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației sau lactației. Femeile însărcinate și femeile care alăptează trebuie să evite contactul cu locul injectării, produsul scurs și reziduurile tumorale.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea:

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită la câini pe durata gestației sau lactației sau la câini de reproducție. De aceea, utilizarea produsului medicinal veterinar nu este recomandată la aceste animale.

Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc.

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunea cu produsul medicinal veterinar, însă în studiile efectuate pe teren nu au fost observate interacțiuni în urma administrării concomitente cu corticoizi (prednison/prednisolon) și blocante ale receptorilor H1 și H2 (de ex. difenhidramină/clorfeniramină și famotidină) sau cu analgezice opioide (de ex. clorhidrat de tramadol).

Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) nu a fost investigată în studiul clinic pivot, deoarece nu sunt recomandate pentru utilizarea concomitentă cu corticosteroizi.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

Într-un studiu de laborator privind siguranța efectuat la câini masculi sănătoși rasa Beagle, semnele de supradozaj precum vărsăturile au fost observate în urma injectării unei perfuzii intravenoase cu durata de 15 minute cu 0,05 mg tigilanol tiglat/kg greutate corporală. Alte semne, precum mers legănat, tahipnee și poziție laterală, au apărut în urma injectării unei perfuzii intravenoase cu durata de 15 minute cu o doză de 0,10-0,15 mg/kg greutate corporală. Aceste semne au fost severe, însă autolimitante. Apatie, midriază, convulsii și în cele din urmă deces au fost observate în urma unei perfuzii intravenoase cu durata de 15 minute cu 0,225 mg/kg greutate corporală.

Nu există antidot cunoscut pentru supradozajul cu STELFONTA. În cazul evenimentelor adverse în timpul sau după o supradoză, trebuie să se administreze tratamentul simptomatic, conform deciziei medicului veterinar curant.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente (http://www.ema.europa.eu/).

15. ALTE INFORMAȚII

Dimensiunea ambalajului: Flacon de 2 ml

Mecanism de acțiune
Efectele farmacodinamice ale tigilanol tiglatului au fost investigate în mai multe studii pe modele murine *in vitro* și *in vivo*; nu au fost efectuate studii farmacodinamice la câini sau asupra mastocitelor tumorale. În aceste studii farmacologice neclinice, s-a demonstrat că tigilanol tiglatul activează cascada de semnalizare a proteinkinazei C (PKC). În plus, necroza este indusă în celulele care intră în contact direct cu tigilanol tiglatul.

S-a demonstrat că o singură injecție intratumorală cu tigilanol tiglat determină un răspuns inflamator rapid și localizat, prin activarea PKC, pierderea integrității vasculaturii tumorale și inducerea morții celulelor tumorale. Aceste procese au condus la necroză hemoragică și la distrugerea formațiunii tumorale.

La câinii tratați cu tigilanol tiglat, tratamentul are drept rezultat un răspuns inflamator acut, cu tumefacție și eritem care se extind până la marginile tumorale și vecinătatea imediată. Acest răspuns inflamator acut este în general remis în decurs de 48 până la 96 de ore. Distrugerea necrotică a tumorii este observată într-un interval de 4 până la 7 zile după tratament, însă uneori durează mai mult. La

câini, aceasta se caracterizează prin înnegrirea, micșorarea și „înmuierea” tumorii și prin scurgerea unei secreții vâscoase formate din reziduuri tumorale și sânge uscat. Formațiunea tumorală necrozată va începe să cadă prin suprafața ischemică, formând o plagă cu defect de tip buzunar sau crater. Ulterior, țesutul de granulare sănătos umple rapid patul plăgii nou creat, cu închiderea completă a plăgii în decurs de 4 până la 6 săptămâni.

Eficacitate
Eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric cu 123 de câini cu stăpân care au prezentat o singură tumoră mastocitară cu mărimea de până la 10 cm^3 la momentul tratamentului inițial.

Câinii cu vârsta de 1 an sau mai mult au fost incluși în studiu dacă au fost diagnosticați cu o TMC subcutanată localizată la nivelul cotului sau jaretului sau distal față de acestea sau cu o TMC cutanată, în stadiul Ia sau IIIa (clasificarea OMS) fără implicarea ganglionilor limfatici regionali sau semne clinice ale bolii sistemice. Câinii incluși au avut o tumoră măsurabilă mai mică de 10 cm^3, care nu prezenta excoriații sau abraziuni și care nu constituia recurență în urma rezecției, radioterapiei sau terapiei sistemice.

Au fost administrate următoarele medicații concomitente. Prednisonul sau prednisolonul au fost inițiate cu 2 zile înainte de tratamentul de studiu în doza de 0,5 mg/kg cu administrare orală, de două ori pe zi, timp de 7 zile (2 zile înainte, în ziua tratamentului și 4 zile după tratament), apoi 0,5 mg/kg o dată pe zi timp de încă 3 zile. Famotidina (0,5 mg/kg cu administrare orală de două ori pe zi) și difenhidramina (2 mg/kg cu administrare orală de două ori pe zi) au fost inițiate în ziua tratamentului de studiu și continuate timp de 7 zile. Tratamentul cu produsul medicinal veterinar a fost administrat o dată în ziua tratamentului și din nou după 4 săptămâni, în cazul în care a fost depistată tumora reziduală. Răspunsul tumoral a fost măsurat conform scorurilor RECIST: răspunsul complet (RC), răspuns parțial (RP), boală stabilă (BS) sau progresia bolii (PB).

La patru săptămâni după primul tratament, 60/80 (75%) au atins un răspuns complet (RC), iar după încă patru săptămâni, RC a fost observat la 8/18 (44,4%) dintre câinii rămași care au fost tratați de două ori. Prin urmare, în total 68/78 (87,2%) dintre câini au atins un rezultat RC după una sau două doze de produs medicinal veterinar. Dintre câinii tratați care au prezentat RC, care au fost disponibili pentru urmărire la 8 și respectiv la 12 săptămâni de la ultima injecție, 59/59 (100%) și 55/57 (96%), au rămas indemni de boală la locul tumorii tratate.

Eficacitatea produsului în tumorile cu grad tumoral mare (conform determinării prin stadializarea citologică) a fost evaluată doar la un număr limitat de cazuri. Zece din 13 tumori din studiu care au fost clasificate fie ca „grad tumoral mare”, fie ca „grad tumoral mare suspectat”, au fost tratate cu STELFONTA. Dintre acestea, 5 au atins un răspuns complet după 1 sau 2 tratamente, iar patru dintre acestea erau încă indemne de boală la 84 de zile după tratamentul final. Din 5 cazuri de răspuns complet, 3 au fost confirmate ca fiind cu „grad tumoral mare”, iar 2 au fost cu „grad tumoral mare suspectat”.

În acest studiu clinic multicentric, 98% din câinii tratați cu produsul medicinal veterinar au dezvoltat o plagă la locul tumorii tratate (o reacție intenționată la tratament). 56,5% din aceste plăgi au fost vindecate complet la 28 de zile după tratament. Până în ziua 42 după tratament, 76,5% din plăgi erau vindecate complet. Până în ziua 84 după tratament, 96,5% din plăgi erau vindecate complet.

Farmacocinetică
Parametrii farmacocinetici ai tigilanol tiglatului au fost evaluați într-un studiu care a monitorizat concentrațiile plasmatice sistemice la 10 câini, în urma injectării intratumorale în 5 TMC cutanate și 5 TMC subcutanate cu doza recomandată de tratament. O doză de 0,5 mg/cm^3 (= 0,5 ml/cm^3) volum tumoral a fost utilizată la animalele cu volume tumorale între 0,1 și 6,8 cm^3, determinând debite ale dozei între 0,002 și 0,145 mg/kg greutate corporală (în medie 0,071 mg/kg greutate corporală).

Din cauza variațiilor debitelor dozei și a limitărilor momentelor de eșantionare, nu a putut fi obținută o determinare precisă a valorilor C_{max} și ASC, însă măsurătorile au indicat o medie C_{max} de 5,86 ng/ml (interval: 0,36 – 11,1 ng/ml) și o medie $ASC_{finală}$ de 14,59 oră*ng/ml (interval: 1,62 – 28,92 oră*ng/ml). O variabilitate inter-individuală mai mare a fost observată la determinarea timpului de înjumătățire în urma injectării intratumorale, între 1,24 și 10,8 ore. Tigilanol tiglatul pare a avea o cinetică flip-flop (rată de eliberare susținută), deoarece un timp de înjumătățire considerabil mai mic de 0,54 de ore a fost determinat după perfuzia intravenoasă a unei doze de 0,075 mg/kg la 12 câini.

Screeningul *in vitro* al metaboliților în microzomii hepatici canini a demonstrat un timp de înjumătățire al tigilanol tiglatului în hepatocite de 21,8 minute și un număr total de treisprezece metaboliți. Produsele metabolice au fost mai polare și mai oxigenate decât compusul părinte. Studiile au indicat unele substituții ale grupelor funcționale de această natură care au determinat reducerea activității biologice *in vitro* (>60X reducerea activității PKC comparativ cu compusul părinte).

Calea de excreție a tigilanol tiglatului sau a metaboliților acestuia nu a fost determinată. Analiza probelor de urină, materii fecale și salivă de la câinii tratați cu produsul medicinal veterinar indică apariția tigilanol tiglatului în probe izolate, fără nicio tendință sau consecvență la concentrații de 11–44 ng/g (ml).

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de comercializare.

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

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

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

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

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

Lietuva
VIRBAC
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prancūzija
Tel.: +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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
VIRBAC
1ère 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
Sweden
Tel.: +45 75521244

United Kingdom (Northern Ireland)
VIRBAC
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
France
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00