

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

1. NAZIV VETERINARSKOG LIJEKA

STELFONTA 1 mg/ml otopina za injekciju za pse

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži:

Djelatne tvari:

Tigilanol tiglat 1 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka
Propilenglikol
Natrijev acetat trihidrat
Acetatna kiselina, ledena
Voda za injekcije

Bistra bezbojna otopina.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Psi.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu 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.

3.3 Kontraindikacije

Kako bi se minimiziralo istjecanje veterinarskog lijeka s površine tumora nakon injektiranja, veterinarski lijek se ne koristi kod mastocitoma s oštećenom površinom.

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

3.4 Posebna upozorenja

Učinak veterinarskog lijeka na mastocitome ograničen je na mjesto primjene injekcije jer veterinarski lijek ne djeluje sistemski. Veterinarski lijek 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.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Veterinarski lijek 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 tiglianol tiglata 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 tiglianol tiglata.

Liječenje izaziva značajnu lokalnu upalnu reakciju koja obično traje do otprilike sedam dana. Više informacija o ranama navedeno je u odjeljcima 3.6 i 4.2. 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.

Veterinarski lijek 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 3.9.).

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 veterinarskog lijeka 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.

Veterinarski lijek može primjenjivati samo veterinar.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarski lijek u životinja:

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 tiglianol tiglata ili na propilen glikol trebaju izbjegavati kontakt s veterinarskim lijekom. Veterinarski lijek 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. Pse koje se liječi ovim veterinarskim lijekom potrebno je na odgovarajući način obuzdati, uključujući i sedacijom ako je potrebno. Za primjenu veterinarskog lijeka koristite Luer lock štrcaljku. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o veterinarskom lijeku.

Treba izbjegavati nehotično izlaganje kože, očiju ili gutanje. Do istjecanja veterinarskog lijeka iz mjesta injiciranja može doći odmah nakon primjene. Prilikom rukovanja veterinarskim lijekom 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 veterinarskom lijeku.

Neškodljivost veterinarskog lijeka nije utvrđena za vrijeme trudnoće ili dojenja. Trudnice i dojilje moraju paziti da izbjegavaju nehotično samoinjiciranje, kontakt s mjestom primjene injekcije, veterinarskim lijekom 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 veterinarskog lijeka, 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 veterinarskog lijekanije utvrđena za vrijeme trudnoće ili dojenja. Trudnice i dojilje moraju paziti da izbjegavaju kontakt s mjestom primjene injekcije, veterinarskim lijekom koji istječe i ostatcima tumorskog tkiva.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Psi:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Bol odmah nakon injiciranja ³ , Bol na mjestu injiciranja ³ Rana ^{1,3} , Hromost ^{2,3} , Povraćanje ³ , Tahikardija ³
Često (1 do 10 životinja / 100 tretiranih životinja):	Eritem na mjestu injiciranja ^{3,6} , Infekcija na mjestu injiciranja ³ , Otok na mjestu injiciranja ^{3,6} , Modrice na mjestu injiciranja ³ , Edem na mjestu injiciranja ³ , Ožiljak na mjestu injiciranja ⁴ , Ulceracija kože ³ Poremećaj ponašanja ³ , Uvećani limfni čvorovi (lokalno) ³ , Dijareja ³

	Anemija ³ , Neutrofilija ³ , Povišeni nesegmentiranih neutrofila ³ , Hipoalbuminemija ³ , Leukocitoza ³ , Monocitoza ³ , Povišena kreatin kinaza ³ Hromost ^{2, 4} , Neoplazma ³ , Tremor ³ , Cistitis ³ , Tahipneja ³ , Pruritus ³ , Letargija ^{3, 4} , Anoreksija ³ , Smanjen apetit ³ , Gubitak težine ³ , Pireksija ³
Manje često (1 do 10 životinja / 1 000 tretiranih životinja):	nodul (prolaznih) na mjestu injiciranja ³ , Amputacija prsta Amputacija uda; Amputacija repa ⁵ Neodgovarajuća defekacija ³ , Nemir ³ , Hemoragija ³ , Poremećaj cirkulacije ^{4, 5} , Tahikardija ⁴ , Regurgitacija ³ , Flatulencija ³ , Melena ³ , Kolestaza ³ , Hiperkalemija ³ , Proteinurija ³ , Leukocitoza ⁴ , Povišenje nesegmentiranih neutrofila ⁴ , Trombocitopenija ⁴ , Trombocitoza ³ , Povišena alanin aminotransferaza (ALT) ⁴ , Povišena serumska alkalna fosfataza (ALP) ³ , Povišen ukupni bilirubin ³ , Povišena gama-glutamil transferaza (GGT) ³ , Povišeni trigliceridi ³ , Povišen dušik uree u krvi (BUN) ³ , Somnolencija ⁴ , Neuropatija ⁴ , Epileptični napadaj ⁴ , Poliurija ³ , Urinarna inkontinencija ³ , Celulitis ⁴ , Lokalna nekroza kože (rane) ⁴ , Dermatitis ³ , Lizanje ³ , Makulopapularni osip ³ , Pruritus ⁴ , Anoreksija ⁴ , Abrazija ³ , Smanjen apetit ⁴ , Dehidracija ³ , Polidipsija ³ , Anafilaktoidna reakcija ⁶
Učestalost nije utvrđena (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):	Čir na želucu ⁶ Krvarenje ⁶ , Hipovolemijski šok ⁶

¹ Stvaranje rana je predviđena reakcija na liječenje te se očekuje u svim slučajevima nakon primjene ovog veterinarskog lijeka. 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. Rane se mogu razviti na znatno većoj površini od izvorne veličine tumora.

² u udu koji je bio podvrgnut tretmanu.

³ blag/a do umjeren/a

⁴ ozbiljan/na

⁵ i gubitak osnovnog tkiva

⁶ kao rezultat degranulacije tumorskih stanica manipulacijom mastocitoma. 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.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarskog lijeka. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku, ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o veterinarskom lijeku.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Neškodljivost veterinarskog lijeka u pasa nije utvrđena za vrijeme graviditeta ili laktacije, ni u pasa namijenjenih za uzgoj. Primjena veterinarskog lijeka stoga se ne preporučuje u tih životinja.

3.8 Interakcija s drugim veterinarskim lijekovima i drugi oblici interakcije

Nisu poznate.

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s veterinarskim lijekom, 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.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Intratumorska primjena.

Veterinarski lijek dostupan je u obliku bočice za jednokratnu uporabu za intratumorsku injekciju.

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

Prije primjene ovog veterinarskog lijeka 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 veterinarski lijek 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) = (duljina (cm) x širina (cm) x visina (cm)) x ½
Izračun doze: Volumen doze veterinarskog lijeka STELFONTA (ml) koji se ubrizgava = volumen tumora (cm ³) x 0,5

Najveća dopuštena doza veterinarskog lijeka 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 veterinarskog lijeka 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 veterinarskog lijeka, 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 veterinarski lijek 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 veterinarskog lijeka, 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 veterinarskog lijeka i lizanje njegovih ostataka ili veterinarski lijek koji curi. Nositi zaštitne rukavice prilikom rukovanja pokrovom rane kako ne bi došlo do kontakta s veterinarskim lijekom. U slučaju obilnog istjecanja ostataka tkiva iz rane, do čega može doći tijekom prvih tjedana nakon primjene veterinarskog lijeka, 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 veterinarskim lijekom kako bi se uklonila moguća degranulacija mastocita:

Kortikosteroidi (oralna primjena prednizona ili prednizolona): započnite liječenje dva dana prije liječenja veterinarskim lijekom u ukupnoj dozi od 1 mg/kg tjelesne težine, koja se primjenjuje u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine oralno, dvaput dnevno (*per os bis in die* (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 tjelesne težine oralno, jedanput dnevno (*per os omne in die* (PO OID)), sljedeća tri dana.

Blokatori receptora H1 i H2: započnite liječenje na dan primjene veterinarskog lijeka i nastavite tijekom osam dana (vidjeti odjeljak 4.2.).

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

U laboratorijskom ispitivanju neškodljivosti primjene veterinarskog lijeka provedenom u mladim muških pasa pasmine bigl uočeni su znakovi predoziranja poput povraćanja 15 minuta nakon intravenske infuzije 0,05 mg tigilanol tiglata 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 veterinarskim lijekom. U slučaju štetnih događaja prilikom ili nakon predoziranja, treba primijeniti potporno liječenje prema prosudbi nadležnog veterinarara.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarskih lijekova kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Smije ga primijeniti samo doktor veterinarske medicine.

3.12 Karencije

Nije primjenjivo.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd:

QL01XX91

4.2 Farmakodinamika

Farmakodinamički učinci tigilanol tiglata 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 tiglata 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 tiglata 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 veterinarskog lijeka 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 tjelesne težine oralno dvaput dnevno tijekom sedam dana (dva dana prije, na dan liječenja i četiri dana nakon liječenja), zatim u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine jedanput dnevno dodatna tri dana. Liječenje famotidinom (0,5 mg/kg tjelesne težine oralno dvaput dnevno) i difenhidraminom (2 mg/kg tjelesne težine oralno dvaput dnevno) započelo je na dan liječenja provedenog u okviru ispitivanja te se nastavilo sedam dana. Liječenje veterinarskim lijekom 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 veterinarskog lijeka. 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 veterinarskog lijeka 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 veterinarskim lijekom. 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 veterinarskim lijekom 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.

4.3 Farmakokinetika

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 tiglata 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 tjelesne težine.

In vitro probir metabolita jetrenih mikrosoma u pasa pokazao je poluvijek tigilanol tiglata 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 tiglata ili njegovih metabolita nije utvrđen. Analiza uzoraka mokraće, stolice i slina u pasa liječenih veterinarskim lijekom pokazuje pojavu tigilanol tiglata u izoliranim uzorcima s izostankom trenda ili konzistencije pri razinama od 11-44 ng/g (ml).

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarski lijek ne smije se miješati s drugim veterinarskim lijekovima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarskog lijeka kad je zapakiran za prodaju: 4 godine.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: odmah upotrijebiti.

5.3 Posebne mjere čuvanja

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

Bočicu držati u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetla.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

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

Veličina pakiranja:

1 bočica po kartonskoj kutiji.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarskih lijekova ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

Veterinarski lijekovi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarske lijekove ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarski lijek.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

QBiotics Netherlands B.V.

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/19/248/001

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2020.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

{MM/GGGG}

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKIH LIJEKOVA

Veterinarski lijek izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarskom lijeku dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRILOG II.

OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Nema.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O VETERINARSKOM LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV VETERINARSKOG LIJEKA

STELFONTA 1 mg/ml otopina za injekciju za pse

2. DJELATNE TVARI

tigilanol tiglata 1 mg/ml

3. VELIČINA PAKIRANJA

2 ml

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi

5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

Intratumorska primjena.

7. KARENCIJE

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti odmah.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu držati u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetla.

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VETERINARSKOM LIJEKU”

Prije primjene pročitajte uputu o veterinarskom lijeku.

11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

QBiotics Netherlands B.V.

14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/19/248/001

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

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

BOČICA 2 ML

1. NAZIV VETERINARSKOG LIJEKA

STELFONTA



2. KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA

tigilanol tiglata 1 mg/ml

3. BROJ SERIJE

Lot {broj}

4. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

B. UPUTA O VETERINARSKOM LIJEKU

UPUTA O VETERINARSKOM LIJEKU

1. Naziv veterinarskog lijeka

STELFONTA 1 mg/ml otopina za injekciju za pse

2. Sastav

Svaki ml sadrži:

Djelatna tvar:

Tigilanol tiglat (tigilanol tiglata) 1 mg

Bistra bezbojna otopina.

3. Ciljne vrste životinja

Psi.



4. Indikacije za primjenu

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 veterinarskog lijeka s površine tumora nakon injektiranja, veterinarski lijek se ne koristi kod mastocitoma s oštećenom površinom.

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

6. Posebna upozorenja

Posebna upozorenja:

Učinak veterinarskog lijeka na mastocitome ograničen je na mjesto primjene injekcije jer veterinarski lijek ne djeluje sistemski. Veterinarski lijek 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 za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Veterinarski lijek se mora primjenjivati isključivo intratumorski jer su drugi putevi primjene injekcije povezani sa štetnim reakcijama. 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 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.

Veterinarski lijek je nadražujuće sredstvo, stoga treba izbjegavati primjenu veterinarskog lijeka 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 veterinar koji provodi liječenje kako bi se odmah moglo započeti s odgovarajućim liječenjem.

Voda za piće treba biti stalno dostupna nakon liječenja.

Neškodljivost veterinarskog lijeka 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.

Veterinarski lijek može primjenjivati samo veterinar.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarski lijek u životinja:

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 veterinarskim lijekom. Veterinarski lijek 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. Pse koje se liječi ovim veterinarskim lijekom potrebno je na odgovarajući način obuzdati, uključujući i sedacijom ako je potrebno. Za primjenu veterinarskog lijeka koristite Luer lock štrcaljku. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o veterinarskom lijeku.

Treba izbjegavati nehotično izlaganje kože, očiju ili gutanje. Do istjecanja veterinarskog lijeka iz mjesta injiciranja može doći odmah nakon primjene. Prilikom rukovanja veterinarskim lijekom 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 veterinarskom lijeku.

Neškodljivost veterinarskog lijeka nije utvrđena za vrijeme trudnoće ili dojenja. Trudnice i dojilje moraju paziti da izbjegavaju nehotično samoinjiciranje, kontakt s mjestom primjene injekcije, veterinarskim lijekom koji istječe i ostacima tumorskog tkiva.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti vlasnik životinje:

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

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

Neškodljivost veterinarskog lijeka nije utvrđena za vrijeme trudnoće ili dojenja. Trudnice i dojilje moraju paziti da izbjegavaju kontakt s mjestom primjene injekcije, veterinarskim lijekom koji istječe i ostacima tumorskog tkiva.

Graviditet i laktacija:

Neškodljivost veterinarskog lijeka nije utvrđena za vrijeme graviditeta ili laktacije, ni u pasa namijenjenih za uzgoj. Primjena veterinarskog lijeka stoga se ne preporučuje u tih životinja.

Interakcija s drugim veterinarskim lijekovima i drugi oblici interakcije:

Nisu poznate.

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s veterinarskim lijekom, ali u terenskim ispitivanjima nisu primijećene interakcije pri istodobnoj primjeni s kortikosteroidima (prednison/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:

U laboratorijskom ispitivanju neškodljivosti primjene veterinarskog lijeka provedenom u mladim muških pasa pasmine bigl uočeni su znakovi predoziranja poput povraćanja 15 minuta nakon intravenske infuzije 0,05 mg tigilanol tiglata po kg tjelesne težine. Dodatni znakovi kao što su ljuljanje u hod, 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 veterinarskim lijekom. U slučaju štetnih događaja prilikom ili nakon predoziranja, treba primijeniti potporno liječenje prema prosudbi nadležnog veterinara.

Glavne inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarski lijek ne smije se miješati s drugim veterinarskim lijekovima.

7. Štetni događaji

Psi:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Bol odmah nakon injiciranja ³ , Bol na mjestu injiciranja ³ , Rana ^{1,3} , Hromost ^{2,3} , Povraćanje ³ , Tahikardija ³ ,
Često (1 do 10 životinja / 100 tretiranih životinja):
Eritem na mjestu injiciranja ^{3,6} , Infekcija na mjestu injiciranja ³ , Modrice na mjestu injiciranja ^{2,3} , Edem na mjestu injiciranja ^{2,3} , Ožiljak na mjestu injiciranja ⁴ , Ulceracija kože ³ , Poremećaj ponašanja ³ , Uvećani limfni čvorovi (lokalno) ³ , Dijareja ³ , Anemija ³ , Neutrofilija ³ , Povišeni nesegmentirani neutrofilii ³ , Hipoalbuminemija ³ , Leukocitoza ³ , Monocitoza ³ , Povišena kreatin kinaza ³ , Hromost ^{2,4} , Neoplazma ³ , Tremor ³ , Cistitis ³ , Tahipneja ³ , Pruritus ³ , Letargija ^{3,4} , Anoreksija ³ , Smanjen apetit ³ , Gubitak težine ³ , Pireksija ³ ,
Manje često (1 do 10 životinja / 1 000 tretiranih životinja):
Nodul (prolazni) na mjestu injiciranja ³ , Amputacija prsta, Amputacija uda, Amputacija repa ⁵ , Neodgovarajuća defekacija ³ , Nemir ³ , Hemoragija ³ , Poremećaj cirkulacije ^{4,5} , Tahikardija ⁴ , Regurgitacija ³ , Flatulencija ³ , Melena ³ , Kolestaza ³ , Hiperkalemija ³ , Proteinurija ³ , Leukocitoza ⁴ , Povišeni nesegmentirani neutrofilii ⁴ , Trombocitopenija ⁴ , Trombocitoza ³ , Povišena alanin aminotransferaza (ALT) ^{3,4} , Povišena serumska alkalna fosfataza (ALP) ³ , Povišen ukupni bilirubin ³ , Povišena gama-glutamil transferaza (GGT) ³ , Povišeni trigliceridi ³ , Povišen dušik uree u krvi (BUN) ³ , Somnolencija, Neuropatija ⁴ , Epileptični napadaj ⁴ , Poliurija ³ , Urinarna inkontinencija ³ , Celulitis ⁴ , Lokalna nekroza kože (rane) ⁴ , Dermatitis ³ , Lizanje ³ , Makulopapularni osip ³ , Pruritus ⁴ , Anoreksija ⁴ , Abrazija ³ , Smanjen apetit ⁴ , Dehidracija ³ , Polidipsija ³ , Anafilaktoidna reakcija ⁶
Učestalost nije utvrđena (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):
Čir na želucu ⁶ , Krvarenje ⁶ , Hipovolemijski šok ⁶

¹ Stvaranje rana je predviđena reakcija na liječenje te se očekuje u svim slučajevima nakon primjene ovog veterinarskog lijeka. 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.

Rane se mogu razviti na znatno većoj površini od izvorne veličine tumora.

² u udu koji je bio podvrgnut tretmanu.

³ blag/a do umjeren/a

⁴ ozbiljan/na

⁵ i gubitak osnovnog tkiva

⁶ kao rezultat degranulacije tumorskih stanica manipulacijom mastocitoma. 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.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarskog lijeka. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i onu koja nije navedena u ovoj uputi o veterinarskom lijeku, ili mislite da veterinarski lijek nije djelovao, obratite se prvo veterinaru. Štetne događaje možete prijaviti i nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku koristeći se podacima za kontakt na kraju ove upute ili putem nacionalnog sustava za prijavljivanje: {podatci o nacionalnom sustavu}

8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene

Veterinarski lijek dostupan je u obliku bočice za jednokratnu uporabu za intratumorsku injekciju.

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

Prije primjene ovog veterinarskog lijeka 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 veterinarski lijek 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:

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

Izračun doze:

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

Najveća dopuštena doza veterinarskog lijeka 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 veterinarskog lijeka 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 veterinarskog lijeka, 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 veterinarski lijek 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 veterinarskog lijeka, 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 veterinarskog lijeka i lizanje njegovih ostataka ili veterinarskog lijeka koji curi. Nositi zaštitne rukavice prilikom rukovanja pokrovom rane kako ne bi došlo do kontakta s veterinarskim lijekom. U slučaju obilnog istjecanja ostataka tkiva iz rane, do čega može doći tijekom prvih tjedana nakon primjene veterinarskog lijeka, 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 veterinarskim lijekom kako bi se uklonila moguća degranulacija mastocita:

Kortikosteroidi (oralna primjena prednizona ili prednizolona): započnite liječenje dva dana prije liječenja veterinarskim lijekom u ukupnoj dozi od 1 mg/kg tjelesne težine koja se primjenjuje u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine oralno, dvaput dnevno (*per os bis in die* (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 tjelesne težine oralno, jedanput dnevno (*per os omne in die* (PO OID)), sljedeća tri dana.

Blokatori receptora H1 i H2: započnite liječenje na dan primjene veterinarskog lijeka i nastavite tijekom osam dana.

10. Karencije

Nije primjenjivo.

11. Posebne mjere čuvanja

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu držati u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetla.

Nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: upotrijebiti odmah.

Ne koristite veterinarski lijek nakon isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi ili kutiji nakon „Exp“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

12. Posebne mjere za zbrinjavanje

Veterinarski lijekovi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarske lijekove ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša.

13. Klasifikacija veterinarskih lijekova

Veterinarski lijek izdaje se na veterinarski recept.

14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja

EU/2/19/248/001

Veličina pakiranja: Bočica od 2 ml

15. Datum posljednje revizije upute o veterinarskom lijeku

{MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom veterinarskom lijeku dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

16. Podatci za kontakt:

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

Lokalni predstavnici i podatci za kontakt za prijavu sumnji na štetne događaje:

Za sve informacije o ovom veterinarskom lijeku možete se obratiti lokalnom predstavniku 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: +372 56480207

Република България

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Франция
Тел: +359 2 810 0173

Česká republika

VIRBAC Czech Republic s.r.o.
Žitavského 496
CZ-156 00
Praha 5
Tel.: +420 608 836 529

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

VIRBAC HUNGARY KFT
Dózsa György út 84. B épület
HU-1068 Budapest
Tel: +36703387177

Malta

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Netherlands
Tel: (+61) 7 3870 8933

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
Ruado Centro Empresarial
Edif.13-Piso 1- Escrit.3
Quinta da Beloura
PT-2710-693 Sintra
Tel: + 351 219 245 020

Hrvatska

Centralna Veterinarska Agencija d.o.o. (CVA)
Prve Ravnice 2e
HR-10000 Zagreb
Tel: + 385 91 46 55 115

Ireland

McInerney & Saunders
38, Main Street
Swords, Co Dublin
K67 E0A2
Ireland
Tel: 44 (0)-1359 243243

Ísland

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Netherlands
Sími: (+61) 7 3870 8933

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francija
Tel: +386 1 2529 113

Slovenská republika

VIRBAC Czech Republic s.r.o.
Žitavského 496
156 00 Praha 5
Česká republika
Tel.: +420 608 836 529

Suomi/Finland

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Ranska
Puh/Tel: +358-9-225 2560

Sverige

Box 1027
VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige
SE-171 21 Solna
Sverige
Tel: +45 75521244

United Kingdom (Northern Ireland)

McInerney & Saunders
38, Main Street
Swords, Co Dublin
K67 E0A2
Ireland Tel: 44 (0)-1359 243243

17. Ostale informacije**Mehanizam djelovanja**

Farmakodinamički učinci tigilanol tiglata 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 tiglata 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 počat 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 veterinarskog lijeka 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 sustavne 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 tjelesne težine oralno dvaput dnevno tijekom sedam dana (dva dana prije, na dan liječenja i četiri dana nakon liječenja), zatim u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine jedanput dnevno dodatna tri dana. Liječenje famotidinom (0,5 mg/kg tjelesne težine oralno dvaput dnevno) i difenhidraminom (2 mg/kg tjelesne težine oralno dvaput dnevno) započelo je na dan liječenja provedenog u okviru ispitivanja te se nastavilo sedam dana. Liječenje veterinarskim lijekom 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 veterinarskog lijeka 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 veterinarskim lijekom. 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 veterinarskim lijekom 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 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 $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($= 0,5 \text{ ml/cm}^3$) volumena tumora primijenjena je u životinja s volumenom tumora u rasponu od $0,1$ do $6,8 \text{ cm}^3$, što rezultira stopom doziranja u rasponu od $0,002$ do $0,145 \text{ mg/kg}$ tjelesne težine (srednja vrijednost $0,071 \text{ mg/kg}$ 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 $5,86 \text{ ng/ml}$ (raspon: $0,36$ - $11,1 \text{ ng/ml}$) i srednju vrijednost AUC_{last} od $14,59 \text{ h*ng/ml}$ (raspon: $1,62$ - $28,92 \text{ h*ng/ml}$). Uočena je visoka interindividualna varijabilnost pri utvrđivanju poluvijeka nakon intratumorske injekcije u rasponu od $1,24$ - $10,8$ sati. Čini se da tigilanol tiglata pokazuje flip-flop kinetiku (stopa produljenog oslobađanja), jer je u 12 pasa utvrđen znatno kraći poluvijek od $0,54$ sata nakon intravenske infuzije od $0,075 \text{ mg/kg}$ tjelesne težine.

In vitro probir metabolita jetrenih mikrosoma u pasa pokazao je poluvijek tigilanol tiglata 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 ($> 60\text{X}$ smanjenje aktivnosti PKC u usporedbi s ishodišnim spojem).

Put izlučivanja tigilanol tiglata ili njegovih metabolita nije utvrđen. Analiza uzoraka mokraće, stolice i sline u pasa liječenih veterinarskim lijekom pokazuje pojavu tigilanol tiglata u izoliranim uzorcima s izostankom trenda ili konzistencije pri razinama od 11 - 44 ng/g (ml).