

**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:

### Substanțe active:

Tigilanol tiglat 1 mg

### Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți
Propilenglicol
Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial
Apă pentru preparate injectabile

Soluție limpede, incoloră.

## 3. INFORMAȚII CLINICE

### 3.1 Specii țintă

Câini.

### 3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

Pentru tratamentul tumorilor mastocitare nemetastatice (stadializare 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<sup>3</sup> și să fie accesibile pentru efectuarea injecției intratumorale.

### 3.3 Contraindicații

Pentru a reduce la minimum scurgerea produsului medicinal veterinar de pe suprafața tumorală în timpul injectării, a nu se utiliza la tumorile mastocitare care nu au suprafața intactă.

Nu administrați produsul medicinal veterinar direct în marginile chirurgicale, după excizia chirurgicală a tumorii.

### 3.4 Atenționări speciale

Efectul produsului medicinal veterinar asupra tumorilor mastocitare este limitat la locul injectării, deoarece acesta nu este activ la nivel sistemic. De aceea, produsul medicinal veterinar 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.

### **3.5 Precauții speciale pentru utilizare**

#### Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Produsul medicinal veterinar trebuie administrat strict intratumoral, deoarece alte căi de administrare ale injecției sunt asociate cu reacții adverse. Administrarea intravenoasă accidentală trebuie evitată în toate cazurile, deoarece se preconizează că va provoca efecte sistemice severe. După injectarea tigelanol tigelatului 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 tigelanol tigelatului 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 3.6 și 4.2. 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 prepușală, 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 și fiind posibil să se impună amputarea.

Produsul medicinal veterinar este iritant; de aceea trebuie evitată utilizarea produsului medicinal veterinar 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 3.9).

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 medicinal veterinar 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 medicinal veterinar trebuie administrat numai de medicul veterinar.

#### Precauții speciale care trebuie 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 tiganol tigrat sau la propilenglicol trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar. Produsul medicinal veterinar 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 medicinal veterinar trebuie imobilizați adecvat, inclusiv prin sedare, dacă este necesar. Pentru administrarea produsului medicinal veterinar, 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 medicinal veterinar 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 medicinal veterinar 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 tiganol tigrat 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 medicinal veterinar, 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 medicinal veterinar scurs și reziduurile tumorale.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

### 3.6 Evenimente adverse

Câini:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Durere imediată la injectare <sup>3</sup> , Durere la locul injectării <sup>3</sup> , Plagă <sup>1, 3</sup> , Șchiopătare <sup>2, 3</sup> , Vărsături <sup>3</sup> , Tahicardie <sup>3</sup>
---	--

<p>Frecvente (1 până la 10 animale / 100 de animale tratate):</p>	<p>Eritem la locul injectării<sup>3, 6</sup>, Infecție la locul injectării<sup>3</sup>, Umflare la locul injectării<sup>3, 6</sup>, Vânătași la locul injectării<sup>3</sup>, Edem la locul injectării<sup>3</sup>, Cicatrice la locul aplicării<sup>4</sup>, Ulcerație cutanată<sup>3</sup>          Tulburare de comportament<sup>3</sup>,          Mărirea ganglionului limfatic (localizată)<sup>3</sup>,          Diaree<sup>3</sup>          Anemie<sup>3</sup>, Neutrofilie<sup>3</sup>, Creșterea numărului neutrofilelor nesegmentate<sup>3</sup>, Hipoalbuminemie<sup>3</sup>, Leucocitoză<sup>3</sup>, Monocitoză<sup>3</sup>, Creșterea valorilor creatin-kinazei<sup>3</sup>          Șchiopătare<sup>2, 4</sup>,          Neoplasm<sup>3</sup>,          Tremor<sup>3</sup>,          Cistită<sup>3</sup>,          Tahipnee<sup>3</sup>,          Prurit<sup>3</sup>,          Letargie<sup>3, 4</sup>, Anorexie<sup>3</sup>, Scăderea apetitului alimentar<sup>3</sup>,          Scădere în greutate<sup>3</sup>, Pirexie<sup>3</sup></p>
<p>Mai puțin frecvente (1 până la 10 animale / 1 000 de animale tratate):</p>	<p>Nodul la locul injectării (tranzitoriu)<sup>3</sup>, Amputarea degetului          Amputarea membrelor; Amputarea cozii<sup>5</sup>          Defecație inadecvată<sup>3</sup>, Agitație<sup>3</sup>,          Hemoragie<sup>3</sup>,          Tulburări circulatorii<sup>4, 5</sup>, Tahicardie<sup>4</sup>,          Regurgitare<sup>3</sup>, Flatulență<sup>3</sup>, Melenă<sup>3</sup>,          Colestază<sup>3</sup>,          Hiperpotasemie<sup>3</sup>, Proteinurie<sup>3</sup>, Leucocitoză<sup>4</sup>, Creșterea numărului neutrofilelor nesegmentate<sup>4</sup>, Trombocitopenie<sup>4</sup>, Trombocitoză<sup>3</sup>, Creșterea alanin aminotransferazei (ALT)<sup>4</sup>, Creșterea fosfatazei alcaline serice (ALP)<sup>3</sup>, Creșterea bilirubinei totale<sup>3</sup>, Creșterea gama-glutamyl transferazei (GGT)<sup>3</sup>, Creșterea trigliceridelor<sup>3</sup>, Creșterea azotului ureic din sânge (BUN)<sup>3</sup>,          Somnolență<sup>4</sup>, Neuropatie<sup>4</sup>, Convulsii<sup>4</sup>,          Poliurie<sup>3</sup>, Incontinență urinară<sup>3</sup>,          Celulită<sup>4</sup>, Exfoliere locală a pielii (exfoliere a plăgii)<sup>4</sup>,          Dermatită<sup>3</sup>,          Lingere<sup>3</sup>, Erupție cutanată maculopapulară<sup>3</sup>, Prurit<sup>4</sup>,          Anorexie<sup>4</sup>, Abraziune<sup>3</sup>, Scăderea apetitului alimentar<sup>4</sup>,          Deshidratare<sup>3</sup>, Polidipsie<sup>3</sup>, Reacție de tip anafilactic<sup>6</sup></p>
<p>Frecvență nedeterminată (nu poate fi estimată din datele disponibile)</p>	<p>Ulcer gastric<sup>6</sup>          Sângerare<sup>6</sup>, Șoc hipovolemic<sup>6</sup></p>

<sup>1</sup> Formarea plăgilor este o reacție intenționată la tratament și se preconizează că va apărea în toate cazurile în urma utilizării acestui produs medicinal veterinar. În studiul pivotal, 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. Plăgile pot ajunge să acopere suprafețe semnificativ mai mari decât dimensiunea inițială a tumorii.

<sup>2</sup> la un membru tratat.

<sup>3</sup> ușor până la moderat

<sup>4</sup> sever

<sup>5</sup> și pierderea de țesut esențial

<sup>6</sup> ca urmare a degranulării celulelor tumorale prin manipularea tumorilor mastocitare. 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.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare sau reprezentantului local al acestuia, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Consultați prospectul pentru datele de contact respective.

### **3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului**

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.

### **3.8 Interacțiunea 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.

### **3.9 Căi de administrare și doze**

Administrare intratumorală.

Produsul medicinal veterinar este furnizat sub formă de flacon de unică folosință pentru injecție intratumorală (IT).

Suprafața tumorii mastocitare (TMC) vizată pentru tratament trebuie să fie intactă, pentru a reduce la minimum scurgerea produsului medicinal veterinar după injecția 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<sup>3</sup> de volum tumoral, determinată în ziua administrării (după inițierea medicațiilor concomitente) prin ecuațiile de mai jos:

Calculați mărimea tumorii:

$$\text{Volumul tumoral (cm}^3\text{)} = [\text{lungime (cm)} \times \text{lățime (cm)} \times \text{înălțime (cm)}] \times \frac{1}{2}$$

Calculați doza:

$$\text{Volumul dozei de STELFONTA (ml) pentru injectare} = \text{volumul tumoral (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

**Doza maximă** de produs medicinal veterinar este de 0,15 ml/kg greutate corporală (care corespunde cu 0,15 mg 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 lîngerea produsului rezidual sau care se scurge. Manipulați pansamentul cu mănuși, pentru a evita contactul cu produsul medicinal veterinar. În cazul unor scurgeri importante de reziduuri de la nivelul plăgii, care se pot produce în timpul primelor săptămâni după administrarea produsului medicinal veterinar, 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 produse medicinale veterinare trebuie administrate concomitent cu fiecare tratament cu produsul medicinal veterinar, 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 produsul medicinal veterinar la o doză totală de 1 mg/kg greutate corporală, cu 0,5 mg/kg greutate corporală administrate pe cale orală de două ori pe zi (*per os bis in die* (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 greutate corporală cu administrare orală, o dată pe zi (*per os bis in die* (PO BID)), timp de încă 3 zile.

Blocante ale receptorilor H1 și H2: începeți tratamentul în ziua administrării produsului medicinal veterinar și continuați timp de 8 zile (vezi secțiunea 4.2).

### **3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și 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 tigrat/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 produsul medicinal veterinar. În cazul evenimentelor adverse în timpul sau după o supradoză, trebuie să se administreze tratamentul simptomatic, conform deciziei medicului veterinar curant.

### **3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței**

A se administra doar de către un medic veterinar.

### **3.12 Perioade de așteptare**

Nu este cazul.

## **4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE**

### **4.1 Codul ATCvet:**

QL01XX91

### **4.2 Farmacodinamie**

Efectele farmacodinamice ale tigilanol tigratului 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 tigratul activează cascada de semnalizare a proteinkinazei C (PKC). În plus, necroza este indusă în celulele care intră în contact direct cu tigilanol tigratul.

S-a demonstrat că o singură injecție intratumorală cu tigilanol tigrat 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 tigrat, 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<sup>3</sup> 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<sup>3</sup>, 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 greutate corporală 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 greutate corporală o dată pe zi timp de încă 3 zile. Famotidina (0,5 mg/kg greutate corporală cu administrare orală de două ori pe zi) și difenhidramina (2 mg/kg greutate corporală 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 conform Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (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 medicinal veterinar 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 produsul medicinal veterinar. 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.

### 4.3 Farmacocinetică

Parametrii farmacocinetici ai tigilanol tiglaturii au fost evaluați într-un studiu care a monitorizat concentrațiile plasmatiche 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<sup>3</sup> (= 0,5 ml/cm<sup>3</sup>) volum tumoral a fost utilizată la animalele cu volume tumorale între 0,1 și 6,8 cm<sup>3</sup>, 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<sub>max</sub> și ASC, însă măsurătorile au indicat o medie C<sub>max</sub> de 5,86 ng/ml (interval: 0,36 – 11,1 ng/ml) și o medie ASC<sub>finală</sub> 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 tiglaturii 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 greutate corporală la 12 câini.

Screeningul *in vitro* al metaboliților în microzomii hepatici canini a demonstrat un timp de înjumătățire al tiganol tiglaturii 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 tiganol tiglaturii 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 tiganol tiglaturii în probe izolate, fără nicio tendință sau consecvență la concentrații de 11 – 44 ng/g (ml).

## **5. INFORMAȚII FARMACEUTICE**

### **5.1 Incompatibilități majore**

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

### **5.2 Termen de valabilitate**

Termenul de valabilitate al produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 4 ani.  
Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: a se utiliza imediat.

### **5.3 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.

### **5.4 Natura și compoziția ambalajului primar**

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

#### Dimensiunea ambalajului:

1 flacon per cutie de carton.

### **5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse**

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a oricărui produs medicinal veterinar neutilizat sau a deșeurilor provenite din acesta, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

## **6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

QBiotics Netherlands B.V.

## **7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/2/19/248/001

**8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI**

Data primei autorizări: 15 ianuarie 2020.

**9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

{LL/AAAA}

**10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE**

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind Produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **ANEXA II**

### **ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Nu există.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI 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

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

tigilanol tigrat 1 mg/ml

**3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI**

2 ml

**4. SPECII ȚINTĂ**

Câini

**5. INDICAȚII**

**6. CĂI DE ADMINISTRARE**

Administrare intratumorală.

**7. PERIOADE DE AȘTEPTARE**

**8. DATA EXPIRĂRII**

Exp. {ll/aaaa}

După desigilare a se utiliza imediat.

**9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

**10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”**

Numai pentru uz veterinar.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

QBiotics Netherlands B.V.

**14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE**

EU/2/19/248/001

**15. NUMĂRUL SERIEI**

Lot {număr}

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
FLACON 2 ML**

**1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

STELFONTA



**2. INFORMAȚII CANTITATIVE PRIVIND SUBSTANȚELE ACTIVE**

tigilanol tigate 1 mg/ml

**3. NUMĂRUL SERIEI**

Lot {număr}

**4. DATA EXPIRĂRII**

Exp. {ll/aaaa}

## **B. PROSPECTUL**

## PROSPECTUL

### 1. Denumirea produsului medicinal veterinar

STELFONTA 1 mg/ml soluție injectabilă pentru câini

### 2. Compoziție

Fiecare ml conține:

**Substanță activă:**

Tigilanol tigrat (tigilanol tigrate) 1 mg

Soluție limpede, incoloră.

### 3. Specii țintă

Câini.



### 4. Indicații de utilizare

Pentru tratamentul tumorilor mastocitare nemetastatice (stadializare 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<sup>3</sup> și să fie accesibile pentru efectuarea injecției intratumorale.

### 5. Contraindicații

Pentru a reduce la minimum scurgerea produsului medicinal veterinar de pe suprafața tumorală în timpul injectării, a nu se utiliza la tumorile mastocitare care nu au suprafața intactă.

Nu administrați produsul medicinal veterinar direct în marginile chirurgicale, după excizia chirurgicală a tumorii.

### 6. Atenționări speciale

Atenționări speciale:

Efectul produsului medicinal veterinar asupra tumorilor mastocitare este limitat la locul injectării, deoarece acesta nu este activ la nivel sistemic. De aceea, produsul medicinal veterinar 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 utilizarea în siguranță la speciile țintă:

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

După injectarea tiganolului 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 tiganolului 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 ușor, pentru a permite formarea anticipată a edemului local.

Tratarea tumorilor localizate la nivel mucocutanat (pleoape, vulvă, deschidere prepușală, 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 și fiind posibil să se impună amputarea.

Produsul medicinal veterinar este iritant; de aceea trebuie evitată utilizarea produsului medicinal veterinar 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 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 medicinal veterinar 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 medicinal veterinar trebuie administrat numai de medicul veterinar.

#### Precauții speciale care trebuie 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 tiganolul tiganol sau la propilenglicol trebuie să evite

contactul cu produsul medicinal veterinar. Produsul medicinal veterinar 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 medicinal veterinar trebuie imobilizați adecvat, inclusiv prin sedare, dacă este necesar. Pentru administrarea produsului medicinal veterinar, 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 medicinal veterinar 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 medicinal veterinar 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 tigrat 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 medicinal veterinar, 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 medicinal veterinar scurs și reziduurile tumorale.

#### Gestație și lactație:

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.

#### Interacțiunea 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.

### Supradozaj:

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 durată 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 durată 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 durată de 15 minute cu 0,225 mg/kg greutate corporală.

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

### Incompatibilități majore:

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

## **7. Evenimente adverse**

Câini:

<b>Foarte frecvente (&gt;1 animal / 10 animale tratate):</b>
Durere imediată la injectare <sup>3</sup> , Durere la locul injectării <sup>3</sup> , Plagă <sup>1, 3</sup> , Șchiopătare <sup>2, 3</sup> , Vărsături <sup>3</sup> , Tahicardie <sup>3</sup> ,
<b>Frecvente (1 până la 10 animale / 100 de animale tratate):</b>
Eritem la locul injectării <sup>3, 6</sup> , Infecție la locul injectării <sup>3</sup> , Vânătași la locul injectării <sup>2, 3</sup> , Edem la locul injectării <sup>2, 3</sup> , Cicatrice la locul aplicării <sup>4</sup> , Ulcerație cutanată <sup>3</sup> , Tulburare de comportament <sup>3</sup> , Mărirea ganglionului limfatic (localizată) <sup>3</sup> , Diaree <sup>3</sup> , Anemie <sup>3</sup> , Neutrofilie <sup>3</sup> , Creșterea numărului neutrofilelor nesegmentate <sup>3</sup> , Hipoalbuminemie <sup>3</sup> , Leucocitoză <sup>3</sup> , Monocitoză <sup>3</sup> , Creșterea valorilor creatin-kinazei <sup>3</sup> , Șchiopătare <sup>2, 4</sup> , Neoplasm <sup>3</sup> , Tremor <sup>3</sup> , Cistită <sup>3</sup> , Tahipnee <sup>3</sup> , Prurit <sup>3</sup> , Letargie <sup>3, 4</sup> , Anorexie <sup>3</sup> , Scăderea apetitului alimentar <sup>3</sup> , Scădere în greutate <sup>3</sup> , Pirexie <sup>3</sup> ,
<b>Mai puțin frecvente (1 până la 10 animale / 1 000 de animale tratate):</b>
Nodul la locul injectării (tranzitoriu) <sup>3</sup> , Amputarea degetului, Amputarea membrelor, Amputarea cozii <sup>5</sup> , Defecație inadecvată <sup>3</sup> , Agitație <sup>3</sup> , Hemoragie <sup>3</sup> , Tulburări circulatorii <sup>4, 5</sup> , Tahicardie <sup>4</sup> , Regurgitare <sup>3</sup> , Flatulență <sup>3</sup> , Melenă <sup>3</sup> , Colestază <sup>3</sup> , Hiperpotasemie <sup>3</sup> , Proteinurie <sup>3</sup> , Leucocitoză <sup>4</sup> , Creșterea numărului neutrofilelor nesegmentate <sup>4</sup> , Trombocitopenie <sup>4</sup> , Trombocitoză <sup>3</sup> , Creșterea alanin aminotransferazei (ALT) <sup>3, 4</sup> , Creșterea fosfatazei alcaline serice (ALP) <sup>3</sup> , Creșterea bilirubinei totale <sup>3</sup> , Creșterea gama-glutamil transferazei (GGT) <sup>3</sup> , Creșterea trigliceridelor <sup>3</sup> , Creșterea azotului ureic din sânge (BUN) <sup>3</sup> , Somnolență, Neuropatie <sup>4</sup> , Convulsii <sup>4</sup> , Poliurie <sup>3</sup> , Incontinență urinară <sup>3</sup> , Celulită <sup>4</sup> , Exfoliere locală a pielii (exfoliere a plăgii) <sup>4</sup> , Dermatită <sup>3</sup> , Lingere <sup>3</sup> , Erupecie cutanată maculopapulară <sup>3</sup> , Prurit <sup>4</sup> , Anorexie <sup>4</sup> , Abraziune <sup>3</sup> , Scăderea apetitului alimentar <sup>4</sup> , Deshidratare <sup>3</sup> , Polidipsie <sup>3</sup> , Reacție de tip anafilactic <sup>6</sup>
<b>Frecvență nedeterminată (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>

## Ulcer gastric<sup>6</sup>, Sângerare<sup>6</sup>, Șoc hipovolemic<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Formarea plăgilor este o reacție intenționată la tratament și se preconizează că va apărea în toate cazurile în urma utilizării acestui produs medicinal veterinar. În studiul pivotal, 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. Plăgile pot ajunge să acopere suprafețe semnificativ mai mari decât dimensiunea inițială a tumorii.

<sup>2</sup> la un membru tratat.

<sup>3</sup> ușor până la moderat

<sup>4</sup> sever

<sup>5</sup> și pierderea de țesut esențial

<sup>6</sup> ca urmare a degranulării celulelor tumorale prin manipularea tumorilor mastocitare. 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.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței unui produs. 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 contactați mai întâi medicul dumneavoastră veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare sau reprezentantul local al acestuia utilizând datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: {datele sistemului național}

### 8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare

Produsul medicinal veterinar este furnizat sub formă de flacon de unică folosință pentru injectarea intratumorală. Suprafața tumorii mastocitare (TMC) vizată pentru tratament trebuie să fie intactă, pentru a reduce la minimum scurgerea produsului medicinal veterinar de la suprafața tumorii după injectarea intratumorală (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<sup>3</sup> de volum tumoral, determinată în ziua administrării (după inițierea medicațiilor concomitente) prin ecuațiile de mai jos:

Calculați mărimea tumorii:

$$\text{Volumul tumoral (cm}^3\text{)} = [\text{lungime (cm)} \times \text{lățime (cm)} \times \text{înălțime (cm)}] \times \frac{1}{2}$$

Calculați doza:

$$\text{Volumul dozei de STELFONTA (ml) pentru injectare} = \text{volumul tumoral (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

**Doza maximă** de produs medicinal veterinar este de 0,15 ml/kg greutate corporală (care corespunde cu 0,15 mg 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 medicinal veterinar rezidual sau care se scurge. Manipulați pansamentul cu mănuși, pentru a evita contactul cu produsul medicinal veterinar. În cazul unor scurgeri importante de reziduuri de la nivelul plăgii, care se pot produce în timpul primelor săptămâni după administrarea produsului medicinal veterinar, 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 produsul medicinal veterinar, 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 produsul medicinal veterinar la o doză totală de 1 mg/kg greutate corporală, cu 0,5 mg/kg greutate corporală administrate pe cale orală de două ori pe zi (*per os bis in die* (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 greutate corporală cu administrare orală o dată pe zi (*per os omne in die* (PO OID)), timp de încă 3 zile.

**Blocante ale receptorilor H1 și H2:** începeți tratamentul în ziua administrării produsului medicinal veterinar și continuați timp de 8 zile.

## 10. Perioade 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. Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: a se utiliza imediat.

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

## **12. Precauții speciale pentru eliminare**

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a oricărui produs medicinal veterinar neutilizat sau a deșeurilor provenite din acesta, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

## **13. Clasificarea produselor medicinale veterinare**

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

## **14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile de ambalaj**

EU/2/19/248/001

Dimensiunea ambalajului: Flacon de 2 ml

## **15. Data ultimei revizuirii a prospectului**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind Produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **16. Date de contact**

Deținătorul autorizației de comercializare:

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

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Virbac  
1<sup>ère</sup> avenue  
2065m L I D  
06516 Carros  
Franța

Reprezentanți locali și date de contact pentru raportarea evenimentelor adverse suspectate:

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.

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

**Република България**  
VIRBAC  
1<sup>ère</sup> 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  
Tlf: +45 75521244

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

**Eesti**  
VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prantsusmaa  
Tel: +372 56480207

**Ελλάδα**  
VIRBAC HELLAS Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
13<sup>ο</sup> χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,  
EL-14452, Μεταμόρφωση  
Τηλ: +30-2106219520

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

**Lietuva**  
VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prancūzija  
Tel: +372 56480207

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

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

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

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

**Norge**  
VIRBAC Danmark A/S  
Profilvej 1  
DK-6000 Kolding  
Danmark  
Tlf: + 45 75521244

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

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francija  
Tel: +372 56480207

**Portugal**

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

**România**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Franța  
Tel: +40 21 310 88 80

**Slovenija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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. Alte informații****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<sup>3</sup> 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<sup>3</sup>, 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 greutate corporală 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 greutate corporală 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 greutate corporală 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 conform Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (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 medicinal veterinar 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 produsul medicinal veterinar. 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 tiglaturii au fost evaluați într-un studiu care a monitorizat concentrațiile plasmatiche sistemice la 10 câini, în urma injectării intratumorale în 5 TMC cutanate și 5 TMC subcutanate cu doza recomandată de tratament. O doză de  $0,5 \text{ mg/cm}^3$  ( $= 0,5 \text{ ml/cm}^3$ ) volum tumoral a fost utilizată la animalele cu volume tumorale între  $0,1$  și  $6,8 \text{ cm}^3$ , determinând debite ale dozei între  $0,002$  și  $0,145 \text{ mg/kg}$  greutate corporală (în medie  $0,071 \text{ mg/kg}$  greutate corporală).

Din cauza variațiilor debitelor dozei și a limitărilor momentelor de eșantionare, nu a putut fi obținută o determinare precisă a valorilor  $C_{\text{max}}$  și ASC, însă măsurătorile au indicat o medie  $C_{\text{max}}$  de  $5,86 \text{ ng/ml}$  (interval:  $0,36 - 11,1 \text{ ng/ml}$ ) și o medie  $ASC_{\text{finală}}$  de  $14,59 \text{ oră*ng/ml}$  (interval:  $1,62-28,92 \text{ oră*ng/ml}$ ). 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 tiglaturii 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  $0,075 \text{ mg/kg}$  greutate corporală la 12 câini.

Screeningul *in vitro* al metaboliților în microzomii hepatici canini a demonstrat un timp de înjumătățire al tigilanol tiglaturii 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 tiglaturii 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 tiglaturii în probe izolate, fără nicio tendință sau consecvență la concentrații de  $11-44 \text{ ng/g}$  (ml).