

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки 1 ml съдържа:

### **Активна субстанция:**

Tigilanol tiglata 1 mg

### **Екципиенти:**

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

## **3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор.

Бистър безцветен разтвор.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП**

Кучета.

### **4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни**

За лечение на неподлежащи на хирургично отстраняване, не-метастатични (според класификацията на СЗО) подкожни мастно-клетъчни тумори, разположени в или дистално на лакътя или скакателната става, и на неподлежащи на хирургично отстраняване, неметастатични кожни мастно-клетъчни тумори при кучета.

Туморите трябва да са с обем по-малък или равен на 8 cm<sup>3</sup> и да са достъпни за интратуморно инжектиране.

### **4.3 Противопоказания**

За да се ограничи до минимум изтичането на продукт от повърхността на тумора при инжектиране, да не се използва при мастно-клетъчни тумори с нарушена повърхност.

Не прилагайте продукта директно по раневите ръбове на операционната рана след хирургичното отстраняване на тумора.

### **4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП**

STELFONTA има ефект върху мастно-клетъчни тумори само в мястото на инжектиране, тъй като продуктът не е системно активен. Поради това STELFONTA не трябва да се използва при метастатично заболяване. Лечението не предотвратява развитието на *de novo* мастно-клетъчни тумори.

Лечението предизвиква промяна в тъканната структура. Поради това е малко вероятно да се получи точно хистологично изследване на туморите след лечение.

#### **4.5 Специални предпазни мерки при употреба**

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Продуктът трябва да се прилага стриктно интратуморно, тъй като другите начини на инжектиране се свързват с неблагоприятни реакции. Непреднамереното интравенозно (IV) приложение трябва да се избягва във всички случаи, тъй като се очаква това да доведе до тежки системни реакции. След инжектиране на тигиланол тиглат в подкожните тъкани дори при ниски концентрации/доза, третираните кучета проявяват безпокойство и вокализация, както и тежки локални реакции в местата на инжектиране. Инжектирането в тъкани, които не са неопластични, може да предизвика преходен, локален отговор, водещ до локализирано възпаление, оток, зачервяване и болка. Наблюдавани са случаи на образуване на рана след подкожно инжектиране на тигиланол тиглат.

Третирането индуцира значителна локална възпалителна реакция, която обикновено продължава до около 7 дни. Повече информация за раните е предоставена в точки 4.6 и 5.1. Трябва да се обмисли осигуряване на допълнителна аналгезия, ако е необходимо, въз основа на клинична оценка от ветеринарния лекар. Всяка използвана превръзка трябва да е хлабава, за да позволява възможността за местен оток.

Третирането на тумори с мукокутанна локализация (клепачи, вулва, отвор на препуциума, анус, уста) и по крайниците (напр. лапи, опашка) може да повлияе върху функционалността на органите поради загубата на тъкан вследствие на лечението.

Продуктът е дразнещ и поради това трябва да се избягва неговата употреба в близост до чувствителни тъкани, по-специално очите.

За да се намали появата на локални и системни неблагоприятни реакции, свързани с дегранулация на мастоцитите и освобождаването на хистамин, на всички третирани кучета трябва да се осигурят съпътстващи поддържащи терапии, състоящи се от кортикостероиди и средства за блокиране на H1 и H2 рецептори както преди, така и след третирането (вж. точка 4.9).

Собствениците трябва да бъдат посъветвани да проверяват за признаци на евентуални реакции на дегранулация на мастоцитите. Те включват повръщане, анорексия, силна болка, летаргия, загуба на апетит или подуване на по-обширна област. Ако наблюдават признаци на дегранулация, трябва веднага да се свържат с лекуващия ветеринарен лекар, за да се започне незабавно подходящо лечение.

След третирането винаги трябва да се осигурява наличие на вода за пиене.

Безопасността на продукта не е доказана при кучета на възраст под 12 месеца.

При тумори, които се намират изцяло в подкожната тъкан, без дермално участие, може да е затруднено създаването на място за изход от тялото за отстраняване на некротичните тъкани. Това може да изисква инцизия, за да се даде възможност за дренаж на некротичната тъкан.

Продуктът трябва да се прилага само от ветеринарен лекар.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

*Специални предпазни мерки, които трябва да се предприемат от професионалния потребител (ветеринарен лекар):*

Ветеринарните лекари трябва да информират собственика на домашния любимец за специалните предпазни мерки, които трябва да се предприемат у дома.

Хора с известна свръхчувствителност към тигиланол тиглат или към пропиленгликол трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт. Продуктът предизвиква дразнене и е потенциален кожен сенсibiliзатор.

Случайното самоинжектиране може да предизвика тежко проявени локални възпалителни реакции, включително болка, подуване, зачервяване и потенциално образуване на рана /некроза, отшумяването на които може да отнеме няколко месеца. По време на прилагането на продукта се изисква повишено внимание, за да се избегне самоинжектиране. Действията на кучетата, които са подложени на лечение с продукта, трябва да бъдат ограничени по подходящ начин, включително чрез седация, ако е необходимо. Използвайте Luer lock спринцовка за прилагане на продукта. При случайно самоинжектиране незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Трябва да се избягва случайният контакт на продукта с кожата, очите или поглъщането му. Непосредствено след прилагане може да се наблюдава изтичане на продукта от мястото на инжектиране. Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от непромокаеми ръкавици за еднократна употреба и предпазни очила, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт и/или се докосва мястото на инжектиране. При контакт с кожата или очите, ги измийте многократно с вода. Ако се появят реакции, като локално зачервяване и подуване, или е погълнат продуктът, да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация. Бременни или кърмещи жени трябва да избягват случайно самоинжектиране, контакт с мястото на инжектиране, изтичащ продукт и туморни остатъци.

*Специални предпазни мерки, които трябва да се предприемат от собственика на животното:*

В секретите от раната може да има ниско съдържание на остатъчни количества тигиланол тиглат. При сериозно секретирание от раната, което може да се случи през първите седмици след прилагане на продукта, раната трябва да бъде покрита. Ако обаче покриването на раната е противопоказано предвид нейното зарастване, кучето трябва да се държи далеч от деца. Със секретите от раните трябва да се работи само с предпазно оборудване (ръкавици за еднократна употреба).

При контакт със секрети от раната, засегнатата(ите) област(и) на лицето трябва грижливо да се измият. Замърсените области или постелки трябва да бъдат грижливо почистени/измити/изпрани.

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация. Бременни или кърмещи жени трябва да избягват контакт с мястото на инжектиране, изтичащ продукт и туморни остатъци.

#### **4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)**

Манипулирането на мастно-клетъчните тумори може да причини дегрануляция на туморните клетки. Дегрануляцията може да доведе до подуване и зачервяване на и около мястото на тумора, както и до системни клинични реакции, включително стомашни язви и кървене и до потенциално животозастрашаващи усложнения, включително хиповолемичен шок и/или системен възпалителен отговор. За да се намали появата на локални и системни неблагоприятни реакции, свързани с дегрануляция на мастоцити и освобождаване на хистамин, на всички третиранни кучета трябва да се приложи съпътстваща поддържаща терапия, включваща кортикостероиди и средства, блокиращи H1- и H2-рецепторите както преди, така и след лечението.

Образуването на рани е предвидена реакция вследствие на лечението и се очаква във всички случаи след прилагането на този ветеринарномедицински продукт. В основното полево проучване максималният размер на раната се наблюдава 7 дни след лечението при повечето пациенти, въпреки че в малък брой случаи размерът на раната се увеличава до 14 дни след третирането. Повечето рани напълно се епителизират в рамките на 28 до 42 дни след лечението (има случаи, при които зарастват до 84-ия ден). В повечето случаи размерът на раната се увеличава при увеличаване размера на тумора. Но това не е надежден прогнозен показател за размера на раната, тежестта на състоянието и за продължителността на зарастването ѝ. Тези рани заздравяват след прилагане на минимални интервенции. Според отговорния ветеринарен лекар може да е необходимо прилагането на мерки за третиране на раните. Скоростта на зарастването е свързана с размера на раната.

Често съобщаваните локални неблагоприятни реакции като болка, посиняване/еритема/оток в мястото на инжектиране, куцане с третирания крайник и поява на рана, са свързани с локализирана патология. Раните могат да се разраснат и да покрият значително по-големи площи в сравнение с първоначалния размер на тумора.

#### Много чести

Леки до умерени:

Болка при инжектиране.

Поява на рана в мястото на инжектиране, свързано с болка и куцота.

Повръщане и тахикардия.

#### Чести

Тежки:

Куцота, болка, поява на рана в мястото на инжектиране и контрактура на белега.

Летаргия.

Леки до умерени:

Уголемяване на дренирания лимфен възел, инфекция на раната, образуване на синини, еритема и оток.

Диария, анорексия, загуба на тегло, тахипнея, летаргия, пирексия, цистит, намален апетит, нова неопластична маса, промени на личностните характеристики/поведението, сърбеж, тремор и кожни улцерации.

Анемия, неутрофилия, повишен брой пръчкоядрени неутрофили, хипоалбуминемия, левкоцитоза, моноцитоза и повишени стойности на креатинкиназата.

#### Нечести

Тежки:

Инфекция/целулит, загнояване на раната.

Анорексия, намален апетит, сънливост, тахикардия, невропатия и сърбеж.

Левкоцитоза, повишен брой пръчкоядрени неутрофили, тромбоцитопения и повишени стойности на ALT.

Припадъци.

Леки до умерени:

Поява на преходно възелче около раната.

Дехидратация, хеморагия, холестаза, полидипсия, полиурия, регургитация, мелена, метеоризъм, инконтиненция на урината, нетипична дефекация, макулопапуларен обрив, абразия, дерматит, близане, безпокойство.

Протеинурия, тромбоцитоза, повишени нива на ALT и ALP, повишен билирубин, повишен BUN, повишена GGT, повишени триглицериди и хиперкалиемия.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятна(и) реакция(и))
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

#### **4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене**

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана при кучета по време на бременност или лактация или при кучета, предназначени за разплод. Поради това не се препоръчва прилагането му при тези животни.

#### **4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие**

Не са известни.

Не са провеждани специфични проучвания на взаимодействията с ветеринарномедицинския продукт, но при полеви изпитвания не са наблюдавани взаимодействия при едновременно приложение с кортикостероиди (преднизон/преднизолон) и блокиращи H1 и H2 рецепторите средства (напр. дифенхидрамин/хлорфенирамин и фамотидин) или с опиоидни аналгетици (напр. трамадол хидрохлорид).

Съпътстващата употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) не е изследвана в основното клинично изпитване, тъй като те не се препоръчват за съпътстваща употреба с кортикостероиди.

#### **4.9 Доза и начин на приложение**

Интратуморно приложение.

STELFONTA се предлага под формата на флакон за еднократна употреба за интратуморно (IT) инжектиране.

Повърхността на мастно-клетъчния тумор (МКТ), която ще се третира, трябва да е интактна, за да се сведе до минимум изтичането на продукта след IT инжектиране.

Преди прилагане на този ветеринарномедицински продукт е необходимо да се предприеме съпътстваща терапия (кортикостероиди, средства, блокиращи H1- и H2-рецепторите), за да се преодолее рискът от дегрануация на мастоцитите. Вижте по-долу „Съпътстваща терапия“.

Приложете ветеринарномедицинския продукт като еднократна доза от 0,5 ml на cm<sup>3</sup> от обема на тумора, както е определен в деня на дозирането (след започване на съпътстваща терапия), чрез уравненията по-долу:

Изчисляване на размера на тумора:

Обем на тумора (cm<sup>3</sup>) = ½ (дължина (cm) x ширина (cm) x височина (cm))

Изчисляване на дозата:

Обем на дозата STELFONTA (ml) за инжектиране = обем на тумора (cm<sup>3</sup>) x 0,5

**Максималната доза** на ветеринарномедицинския продукт е 0,15 ml/kg телесна маса (съответстваща на 0,15 mg тигиланол тиглат/kg телесна маса), като на куче се прилага не повече от 4 ml, независимо от броя на третираните тумори, обема на тумора или телесната маса на кучето.

**Минималната доза** на ветеринарномедицинския продукт е 0,1 ml, независимо от обема на тумора или телесната маса на кучето.

Преди третиране трябва да се предприемат подходящи хигиенни мерки (напр. подстригване на третираната област).

След като определите правилната доза на ветеринарномедицинския продукт, изтеглете необходимия обем в стерилна луер лок спринцовка с игла размер 23 – 27 G.

Необходимо е повишено внимание, за да се избегне манипулиране на тумора, с цел свеждане до минимум на риска от дегрануация. За инжектиране иглата се вкарва в туморната маса през едно място за инжектиране. Докато прилагате равномерен натиск върху буталото на спринцовката, движете иглата назад и напред, за да инжектирате ветеринарномедицинския продукт на различни места в рамките на тумора. Трябва да се внимава инжектирането да се ограничи само в туморната маса (без инжектиране по границите или извън периферията на тумора).

Когато приложите цялата доза на ветеринарномедицинския продукт, направете пауза за около 5 секунди, за да се даде възможност за разпространение в тъканта преди изваждане на иглата от тумора.

Мястото на прилагане трябва да бъде покрито през първия ден след третиране, за да се предотврати директен контакт с остатъчен или изтичащ продукт. Работете с превръзката с ръкавици, за да избегнете контакт с продукта. При сериозно секретирание от раната, което може да се случи през първите седмици след прилагане на продукта, раната трябва да бъде покрита.

Ако 4 седмици след първоначалното третиране все още има туморна тъкан, а повърхността на остатъчната маса е интактна, може да се приложи втора доза. Преди да се приложи втората доза, трябва да се измери размерът на остатъчния тумор и да се изчисли новата доза.

## Съпътстваща терапия

При всяко третиране със STELFONTA трябва да се прилагат едновременно следните ветеринарномедицински продукти, за да се предотврати вероятността от дегранулация на мастоцитите:

Кортикостероиди (перорален преднизон или преднизолон): започнете лечение 2 дни преди третирането със STELFONTA с обща доза от 1 mg/kg, приложена по 0,5 mg/kg перорално, два пъти дневно (PO BID), и продължете всеки ден в продължение на 4 дни след третирането (т.е. общо 7 дни). След това намалете дозата на кортикостероидите на единична доза от 0,5 mg/kg перорално, веднъж дневно (PO OID) за още 3 дни.

Блокиращи H1 и H2 рецепторите средства: започнете третиране в деня на приложение на STELFONTA и го продължете за 8 дни (вж. точка 5.1).

### **4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо**

В лабораторно проучване за безопасност, проведено при млади здрави кучета от породата бигъл, при предозиране се наблюдават признаци като повръщане, след 15-минутна интравенозна инфузия на 0,05 mg тигиланол тиглат/kg т.м. Допълнителни признаци, като олюляваща се походка, тахипнея и латерална позиция, възникват след 15-минутна интравенозна инфузия на ветеринарномедицинския продукт в доза 0,10 – 0,15 mg/kg . Тези признаци се проявяват в тежка степен, но се самоограничават. Наблюдават се апатия, мидриаза, припадъци и в крайна сметка смърт след 15-минутна интравенозна инфузия на ветеринарномедицинския продукт в доза 0,225 mg/kg.

Няма известен антидот при предозиране на STELFONTA. В случай на неблагоприятни реакции по време на или след предозиране трябва да се приложи поддържаща терапия по преценка на лекуващия ветеринарен лекар.

### **4.11 Карентен срок/карентни срокове** Не е приложимо.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – активатор на протеин киназа С, тигиланол тиглат  
Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QL01XX91

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакодинамичните ефекти на тигиланол тиглат са изследвани в редица *in vitro* и *in vivo* проучвания с мишки; не са провеждани фармакодинамични проучвания при кучета или върху клетки на мастно-клетъчни тумори. В тези неклинични фармакологични проучвания е установено, че тигиланол тиглат активира сигналната каскада на протеин киназа С (PKC). Освен това се индуцира некроза в клетки, които са в пряк контакт с тигиланол тиглат.

Показано е, че еднократна интратуморна инжекция на тигиланол тиглат предизвиква бърза и локализирана възпалителна реакция чрез активиране на PKC, загуба на целостта на туморните кръвоносни съдове и предизвикване на смърт на туморните клетки. Тези процеси водят до хеморагична некроза и разрушаване на туморната маса.



При кучета, третирани с тигиланол тиглат, лечението води до остра възпалителна реакция с подуване и еритема, която се разпространява до границите на тумора и съседните области. Тази остра възпалителна реакция обикновено отшумява в рамките на 48 до 96 часа. Некротично разрушаване на тумора се наблюдава в рамките на 4 до 7 дни след лечението, но понякога отнема повече време. При кучетата това се характеризира с потъмняване, свиване и „омекване“ на тумора и изтичане на обилна маса, състояща се от туморни остатъци и изсъхнала кръв. Некротичната туморна маса ще започне да се отделя през исхемична повърхност, образуваща рана с „дžоб“ или приличащ на кратер дефект. След това здравата грануляционна тъкан бързо запълва новосъздадената рана, като пълното ѝ затваряне обикновено се наблюдава в рамките на 4 до 6 седмици.

Ефикасността и безопасността на ветеринарномедицинския продукт са оценени в многоцентрово клинично проучване на 123 домашни кучета с един мастно-клетъчен тумор, размерът на който е до 10 cm<sup>3</sup> към момента на първоначалното третиране.

Кучета на възраст 1 година или повече се включ в проучването, ако са диагностицирани с подкожен МКТ, разположен в или дистално на лакътя или в областта на скакателната става, или с кожен МКТ в I<sup>ви</sup> или III<sup>ти</sup> стадий на СЗО, без засягане на регионални лимфни възли или клинични признаци на системно заболяване. Включените кучета са имали тумор с размери под 10 cm<sup>3</sup>, чиято повърхност не е ожулена или охлузена и не представлява рецидив след хирургична операция, лъчетерапия или системна терапия.

Прилага се следната съпътстваща терапия. Преднизон или преднизолон се започват 2 дни преди третирането по проучването в доза от 0,5 mg/kg перорално два пъти дневно в продължение на 7 дни (2 дни преди, в деня на третирането и 4 дни след третирането), а след това в доза 0,5 mg/kg веднъж дневно за още 3 дни. Фамотидин (0,5 mg/kg перорално два пъти дневно) и дифенхидрамин (2 mg/kg перорално два пъти дневно) се започват в деня на третирането и се продължават за 7 дни. Приложението на ветеринарномедицинския продукт е еднократно в деня на третирането и отново 4 седмици по-късно, ако е открит остатъчен тумор. Повлияването на тумора се измерва чрез RECIST оценки: пълно повлияване (CR), частично повлияване (PR), стабилно заболяване (SD) или прогресиращо заболяване (PD).

Четири седмици след първото третиране 60/80 (75 %) постигат пълно повлияване (CR), а след още четири седмици CR се наблюдава при 8/18 (44,4 %) от останалите кучета, които са третирани два пъти. Следователно общо 68/78 (87,2 %) от кучетата постигат CR след една до две дози на ветеринарномедицинския продукт. От третираните кучета с CR, които са били на разположение за проследяване 8 и 12 седмици след последната инжекция, съответно 59/59 (100 %) и 55/57 (96 %) са нямали заболяване в мястото на третирания тумор.

Ефикасността на продукта при тумори с висока степен (определена чрез цитологично изследване) е оценена само в ограничен брой случаи. Десет от 13 тумора в проучването, които са категоризирани или като с „висока степен“, или като „със съмнение за висока степен“, са третирани със STELFONTA. От тях 5 са постигнали пълно повлияване след 1 или 2 третираня, като четири от тях още са били без тумор 84 дни след първоначалното им третиране. От 5-те случая на пълно повлияване за 3 е потвърдено, че са с „висока степен“, а 2 са „със съмнение за висока степен“.

В това многоцентрово клинично проучване 98 % от кучетата, третирани с ветеринарномедицинския продукт, развиват рана в мястото на третирания тумор (предвидена реакция на лечението). 56,5 % от тези рани зарастват напълно 28 дни след третирането. 42 дни след третирането 76,5 % от раните зарастват изцяло. 84 дни след лечението 96,5 % от раните зарастват изцяло.

## 5.2 Фармакокинетични особености

Фармакокинетичните параметри на тигиланол тиглат са оценени в едно проучване, което наблюдава системните плазмени нива на 10 кучета след интратуморна инжекция в 5 кожни и 5 подкожни МКТ с препоръчителната доза за лечение. Доза от  $0,5 \text{ mg/cm}^3$  ( $= 0,5 \text{ ml/cm}^3$ ) обем на тумора се използва при животни с обем на тумора, вариращ от 0,1 до  $6,8 \text{ cm}^3$ , която води до нива на доза от 0,002 до 0,145 mg/kg телесна маса (средно 0,071 mg/kg телесна маса).

Поради вариращите дози и ограниченията във времето за пробовземане не може да се получи надеждно определяне на стойностите  $C_{\text{max}}$  и AUC, но измерванията посочват средна  $C_{\text{max}}$  5,86 ng/ml (диапазон: 0,36 – 11,1 ng/ml) и средна  $AUC_{\text{last}}$  14,59 час\*ng/ml (диапазон: 1,62 – 28,92 час\*ng/ml). Наблюдават се големи различия между отделните индивиди при определяне на полуживота след интратуморно инжектиране, който варира от 1,24 до 10,8 часа. Тигиланол тиглат показва flip-flop кинетика (устойчива скорост на освобождаване), тъй като полуживотът след интравенозна инфузия на 0,075 mg/kg при 12 кучета е по-кратък - 0,54 часа.

*In vitro* метаболитният скрининг в кучешки чернодробни микрозомни показва 21,8 минути полуживот на тигиланол тиглат в хепатоцитите и общо тринадесет метаболита. Метаболитните продукти са по-полярни и наситени с кислород, отколкото изходната субстанция. Проучванията показват някои замени на функционални групи от такова естество, които водят до намалена *in vitro* биологична активност (> 60X намаление на активността на РКС в сравнение с изходната субстанция).

Не е определен пътят на екскрецията на тигиланол тиглат и неговите метаболити. Анализът на проби от урина, фекалии и слюнка, взети от кучета, третирани с ветеринарномедицинския продукт, показват появата на тигиланол тиглат в изолирани проби, без наблюдаване на тенденция или последователност при нива от 11 – 44 ng/g (ml).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на ексципиентите**

Пропиленгликол  
Натриев ацетат трихидрат  
Оцетна киселина, кристална  
Вода за инжекции

### **6.2 Основни несъвместимости**

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

### **6.3 Срок на годност**

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 48 месеца.  
Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: използвайте незабавно.

### **6.4 Специални условия за съхранение на продукта**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка с цел предпазване от светлина.

### **6.5 Вид и състав на първичната опаковка**

Безцветен стъклен флакон с гумена запушалка с покритие от хлоробутил, алуминиево уплътнение и отчупваща се тапа от полипропилен, съдържащ 2 ml.

#### Опаковка:

1 флакон в картонена кутия.

### **6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

EU/2/19/248/001

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото издаване на лиценз за употреба: 15/01/2020.

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

ДД/месец/ГГГГ

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата (<http://www.ema.europa.eu/>).

**ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА**

Не е приложимо.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**
- В. СТАТУС НА МДСОК**
- Г. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите за продажба

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП,  
ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

**В. СТАТУС НА МДСОК**

Не е приложимо.

**Г. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

**· УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА МЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

За употреба само от ветеринарен лекар.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТ**



**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета  
tigilanol tiglolate

**2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ**

tigilanol tiglolate 1 mg/ml

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

**4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

2 ml

**5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета

**6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Интратуморно приложение.  
Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТЕН СРОК /КАРЕНТНИ СРОКОВЕ**

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Преди употреба прочети листовката.  
Случайното инжектиране е опасно.

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}  
След отваряне използвай незабавно.

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка с цел предпазване от светлина.

**12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Унищожаване: прочети листовката.

**13. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

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

**16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП**

EU/2/19/248/001

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot {номер}

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ МАЛКИ  
ОПАКОВКИ ВМП, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

Флакон 2 ml

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета  
tigilanol tiglolate



**2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНАТА(ИТЕ) СУБСТАНЦИЯ(И)**

tigilanol tiglolate 1 mg/ml

**3. СЪДЪРЖАНИЕ СПРЯМО МАСА, ОБЕМ ИЛИ БРОЙ НА ЕДИНИЧНИТЕ ДОЗИ**

2 ml

**4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Интратуморно приложение.

**5. КАРЕНТЕН СРОК /КАРЕНТНИ СРОКОВЕ**

**6. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot {номер}

**7. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}  
След отваряне използвайте незабавно.

**8. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

## **В. ЛИСТОВКА**

**ЛИСТОВКА:**  
**STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета**

**1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ**

Притежател на лиценза за употреба:

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

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

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

**2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

STELFONTA 1 mg/ml инжекционен разтвор за кучета  
Tigilanol tiglolate

**3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ**

Всеки ml съдържа:

**Активна субстанция:**

Tigilanol tiglolate            1 mg

**4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

За лечение на неподлежащи на хирургично отстраняване, не-метастатични (според класификацията на СЗО) подкожни мастно-клетъчни тумори, разположени в или дистално на лакътя или скакателната става, и на неподлежащи на хирургично отстраняване, неметастатични кожни мастно-клетъчни тумори при кучета. Туморите трябва да са с обем по-малък или равен на 8 cm<sup>3</sup> и да са достъпни за интратуморноинжектиране.

**5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

За да се ограничи до минимум изтичането на продукт от повърхността на тумора при инжектиране, да не се използва при мастно-клетъчни тумори с нарушена повърхност.  
Не прилагайте продукта директно по раневите ръбове на операционната рана след хирургичното отстраняване на тумора.

## **6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ**

Манипулирането на мастно-клетъчните тумори може да причини дегранулация на туморните клетки. Дегранулацията може да доведе до подуване и зачервяване на и около мястото на тумора, както и до системни клинични реакции, включително стомашни язви и кървене и до потенциално животозастрашаващи усложнения, включително хиповолемичен шок и/или системен възпалителен отговор. За да се намали появата на локални и системни неблагоприятни реакции, свързани с дегранулация на мастоцити и освобождаване на хистамин, на всички третиранни кучета трябва да се приложи съпътстваща поддържаща терапия, включваща кортикостероиди и средства, блокиращи H1- и H2- рецепторите както преди, така и след третирането.

Образуването на рани е предвидена реакция вследствие на лечението и се очаква във всички случаи след прилагането на този ветеринарномедицински продукт.. В основното полево проучване максималният размер на раната се наблюдава 7 дни след лечението при повечето пациенти, въпреки че в малък брой случаи размерът на раната се увеличава до 14 дни след лечението. Повечето рани напълно се епителизират отново в рамките на 28 до 42 дни след лечението (има случаи, при които зарастват до 84-ия). В повечето случаи размерът на раната се увеличава при увеличаване размера на тумора. Но това не е надежден прогнозен показател за размера на раната, тежестта на състоянието и за продължителността на зарастване ѝ. Тези рани заздравяват след прилагане на минимални интервенции. Според ветеринарния лекар може да е необходимо прилагането на мерки за третиране на раните. Скоростта на зарастването е свързана с размера на раната.

Често съобщаваните локални неблагоприятни реакции като болка, посиняване/еритема/оток в мястото на инжектиране, куцане с третирания крайник и поява на рана, са свързани с локализирана патология. Раните могат да се разраснат и да покрият значително по-големи площи в сравнение с първоначалния размер на тумора.

### Много чести

Леки до умерени:

Болка при инжектиране.

Поява на рана в мястото на инжектиране, свързано с болка и куцота.

Повръщане и тахикардия.

### Чести

Тежки:

Куцота, болка, поява на рана в мястото на инжектиране и контрактура на белега.

Летаргия.

Леки до умерени

Уголемяване на дренирания лимфен възел, инфекция на раната, образуване на синини, еритема и оток.

Диария, анорексия, загуба на тегло, тахипнея, летаргия, пирексия, цистит, намален апетит, нова неопластична маса, промени на личностните характеристики/поведението, сърбеж, тремор и кожни улцерации.

Анемия, неутрофилия, повишен брой пръчкоядрени неутрофили, хипоалбуминемия, левкоцитоза, моноцитоза и повишени стойности на креатинкиназата.

### Нечести

Тежки:

Инфекция/целулит, загнояване на раната.

Анорексия, намален апетит, сънливост, тахикардия, невропатия и сърбеж.  
Левкоцитоза, повишен брой пръчкоядрени неутрофили, тромбоцитопения и повишени стойности на ALT.  
Припадъци.

Леки до умерени:

Поява на преходно възелче около раната

Дехидратация, хеморагия, холестаза, полидипсия, полиурия, регургитация, мелена, метеоризъм, инконтиненция на урината, нетипична дефекация, макулопапуларен обрив, абразия, дерматит, близане, безпокойство.

Протеинурия, тромбоцитоза, повишени нива на ALT и ALP, повишен билирубин, повишен BUN, повишена GGT, повишени триглицериди и хиперкалиемия.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции неблагоприятна(и) реакция(и))
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

## **7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета



## **8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

STELFONTA се предлага под формата на флакон за еднократна употреба за интратуморно (IT) инжектиране.

Повърхността на мастно-клетъчния тумор (МКТ), която ще се третира, трябва да е интактна, за да се сведе до минимум изтичането на продукта след IT инжектиране.

Преди прилагане на този ветеринарномедицински продукт е необходимо да се предприеме съпътстваща терапия (кортикостероиди, средства, блокиращи H1- и H2- рецепторите), за да се преодолее рискът от дегранулация на мастоцитите. Вижте по-долу „Съпътстваща терапия“.



Приложете ветеринарномедицинския продукт като еднократна доза от 0,5 ml на cm<sup>3</sup> от обема на тумора, както е определен в деня на дозирането (след започване на съпътстваща терапия), чрез уравненията по-долу:

Изчисляване на размера на тумора: Обем на тумора (cm <sup>3</sup> ) = ½ (дължина (cm) x ширина (cm) x височина (cm))
Изчисляване на дозата: Обем на дозата STELFONTA (ml) за инжектиране = обем на тумора (cm <sup>3</sup> ) x 0,5

**Максималната доза** на ветеринарномедицинския продукт е 0,15 ml/kg телесна маса (съответстваща на 0,15 mg тигиланол тиглат/kg телесна маса), като на куче се прилага не повече от 4 ml, независимо от броя на третираните тумори, обема на тумора или телесната маса на кучето.

**Минималната доза** на ветеринарномедицинския продукт е 0,1 ml, независимо от обема на тумора или телесната маса на кучето.

## **9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди третиране трябва да се предприемат подходящи хигиенни мерки (напр. подстригване на третираната област).

След като определите правилната доза на ветеринарномедицинския продукт, изтеглете необходимия обем в стерилна луер лок спринцовка с игла размер 23 – 27 G.

Необходимо е повишено внимание, за да се избегне манипулиране на тумора, с цел свеждане до минимум на риска от дегрануляция. За инжектиране иглата се вкарва в туморната маса през едно място за инжектиране. Докато прилагате равномерен натиск върху буталото на спринцовката, движете иглата назад и напред, за да инжектирате ветеринарномедицинския продукт на различни места в рамките на тумора. Трябва да се внимава инжектирането да се ограничи само в туморната маса (без инжектиране по границите или извън периферията на тумора).

Когато приложите цялата доза на ветеринарномедицинския продукт, направете пауза за около 5 секунди, за да се даде възможност за разпространение в тъканта преди изваждане на иглата от тумора.

Мястото на прилагане трябва да бъде покрито през първия ден след третиране, за да се предотврати директен контакт с остатъчен или изтичащ продукт. Работете с превръзката с ръкавици, за да избегнете контакт с продукта. При сериозно секретирание от раната, което може да се случи през първите седмици след прилагане на продукта, раната трябва да бъде покрита.

Ако 4 седмици след първоначалното третиране все още има туморна тъкан, а повърхността на остатъчната маса е интактна, може да се приложи втора доза. Преди да се приложи втората доза, трябва да се измери размерът на остатъчния тумор и да се изчисли новата доза.

### **Съпътстваща терапия**

При всяко третиране със STELFONTA трябва да се прилагат едновременно следните ветеринарномедицински продукти, за да се предотврати вероятността от дегрануация на мастоцитите:

**Кортикостероиди (перорален преднизон или преднизолон):** започнете лечение 2 дни преди прилагането на STELFONTA с обща доза от 1 mg/kg, приложена по 0,5 mg/kg перорално, два пъти дневно (PO BID), и продължете всеки ден в продължение на 4 дни след лечението (т.е. общо 7 дни). След това намалете дозата на кортикостероидите на единична доза от 0,5 mg/kg перорално, веднъж дневно (PO OID) за още 3 дни.

**Блокиращи H1 и H2 рецепторите средства:** започнете третиране в деня на приложение на STELFONTA и го продължете за 8 дни.

#### **10. КАРЕНТЕН СРОК /КАРЕНТНИ СРОКОВЕ**

Не е приложимо.

#### **11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка с цел предпазване от светлина.

След отваряне използвайте незабавно.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху етикета или картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

#### **12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП:

STELFONTA има ефект върху мастно-клетъчни тумори само в мястото на инжектиране, тъй като продуктът не е системно активен. Поради това STELFONTA не трябва да се използва при метастатично заболяване. Лечението не предотвратява развитието на *de novo* мастно-клетъчни тумори.

Лечението предизвиква промяна в тъканната архитектура. Поради това е малко вероятно да се получи точно хистологично изследване на туморите след лечение.

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Продуктът трябва да се прилага стриктно интратуморно, тъй като другите начини на инжектиране се свързват с неблагоприятни реакции. Непреднамереното интравенозно (IV) приложение трябва да се избягва във всички случаи, тъй като се очаква това да доведе до тежки системни реакции.

След инжектиране на тигиланол тиглат в подкожните тъкани дори при ниски концентрации/дозы, третираните кучета проявяват безпокойство и вокализация, както и тежки локални реакции в местата на инжектиране. Инжектирането в тъкани, които не са неопластични, може да предизвика преходен, локален отговор, водещ до локализирано възпаление, оток, зачервяване и болка. Наблюдавани са случаи на образуване на рана след подкожно инжектиране на тигиланол тиглат.

Третирането индуцира значителна локална възпалителна реакция, която обикновено продължава до около 7 дни. Трябва да се обмисли осигуряване на допълнителна аналгезия, ако е необходимо, въз основа на клинична оценка от ветеринарния лекар. Всяка използвана превръзка трябва да е хлабава, за да позволява възможността за локален оток.

Третирането на тумори с мукокутанна локализация (клепачи, вулва, отвор на препуциума, анус, уста) и по крайниците (напр. лапи, опашка) може да повлияе върху функционалността на органите поради загубата на тъкан вследствие на лечението.

Продуктът е дразнещ и поради това трябва да се избягва неговата употреба в близост до чувствителни тъкани, по-специално очите.

За да се намали появата на локални и системни неблагоприятни реакции, свързани с дегрануляция на мастоцитите и освобождаване на хистамин, на всички третирани кучета трябва да се осигурят съпътстващи поддържащи терапии, състоящи се от кортикостероиди и средства за блокиране на H1 и H2 рецептори както преди, така и след третирането.

Собствениците трябва да бъдат посъветвани да проверяват за признаци на евентуални реакции на дегрануляция на мастоцитите. Те включват повръщане, анорексия, силна болка, летаргия, загуба на апетит или подуване на по-обширна област. Ако наблюдават признаци на дегрануляция, трябва веднага да се свържат с лекуващия ветеринарен лекар, за да се започне незабавно подходяща терапия.

След третирането винаги трябва да се осигурява наличие на вода за пиене.

Безопасността на продукта не е доказана при кучета на възраст под 12 месеца.

При тумори, които се намират изцяло в подкожната тъкан, без дермално участие, може да е затруднено създаването на място за изход от тялото за отстраняване на некротичните тъкани. Това може да изисква инцизия, за да се даде възможност за дренаж на некротичната тъкан.

Продуктът трябва да се прилага само от ветеринарен лекар.

#### Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

*Специални предпазни мерки, които трябва да се предприемат от професионалния потребител (ветеринарен лекар):*

Ветеринарните лекари трябва да информират собственика на домашния любимец за специалните предпазни мерки, които трябва да се предприемат у дома.

Хора с известна свръхчувствителност към тигиланол тиглат или към пропиленгликол трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт. Продуктът предизвиква дразнене и е потенциален кожен сенсibiliзатор.

Случайното самоинжектиране може да предизвика тежко протичащи локални възпалителни реакции, включително болка, подуване, зачервяване и потенциално образуване на рана/некроза, отшумяването на които може да отнеме няколко месеца. По време на прилагането на продукта се изисква повишено внимание, за да се избегне самоинжектиране. Действията на кучетата, които са подложени на лечение с продукта, трябва да бъдат ограничени по подходящ начин, включително чрез седация, ако е необходимо. Използвайте Lueg lock спринцовка за прилагане на продукта. При случайно самоинжектиране незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Трябва да се избягва случайният контакт на продукта с кожата, очите или поглъщането му. Непосредствено след прилагане може да се наблюдава изтичане на продукта от мястото на инжектиране. Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от непромокаеми ръкавици за еднократна употреба и предпазни очила, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт и/или се докосва мястото на инжектиране. При контакт с кожата или очите, ги измийте многократно с вода. Ако се появят реакции, като локално зачервяване и подуване, или е погълнат продуктът, да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация. Бременни или кърмещи жени трябва да избягват случайно самоинжектиране, контакт с мястото на инжектиране, изтичащ продукт и туморни остатъци.

*Специални предпазни мерки, които трябва да се предприемат от собственика на животното:*

В секретите от раната може да има ниско съдържание на остатъчни количества тигиланол тиглат. При сериозно секретирание от раната, което може да се случи през първите седмици след прилагане на продукта, раната трябва да бъде покрита. Ако обаче покриването на раната е противопоказано предвид нейното зарастване, кучето трябва да се държи далеч от деца. Със секретите от раните трябва да се работи само с предпазно оборудване (ръкавици за еднократна употреба).

При контакт със секрети от раната, засегнатата(ите) област(и) на лицето трябва грижливо да се измият. Замърсените области или постелки трябва да бъдат грижливо почистени/измити/изпрани.

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация. Бременни или кърмещи жени трябва да избягват контакт с мястото на инжектиране, изтичащ продукт и туморни остатъци.

#### Бременност, лактация и фертилитет:

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност или лактация или при кучета, предназначени за разплод. Поради това не се препоръчва прилагането на ветеринарномедицинския продукт при тези животни.

#### Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Не са известни.

Не са провеждани специфични проучвания на взаимодействията с ветеринарномедицинския продукт, но при полеви изпитвания не са наблюдавани взаимодействия при едновременно приложение с кортикостероиди (преднизон/преднизолон) и блокиращи H1 и H2 рецепторите

средства (напр. дифенхидрамин/хлорфенирамин и фамотидин) или с опиоидни аналгетици (напр. трамадол хидрохлорид).

Съпътстващата терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) не е изследвана в основното клинично изпитване, тъй като те не се препоръчват за съпътстваща терапия с кортикостероиди.

#### Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

В лабораторно проучване за безопасност, проведено при млади здрави кучета от породата бийгъл, при предозиране се наблюдават признаци като повръщане, след 15-минутна интравенозна инфузия на 0,05 mg тигиланол тиглат/kg. Допълнителни признаци, като олюляваща се походка, тахипнея и латерална позиция, възникват след 15-минутна интравенозна инфузия на ветеринарномедицинския продукт в доза 0,10 – 0,15 mg/kg. Тези признаци се проявяват в тежка степен, но се самоограничават. Наблюдават се апатия, мидриаза, припадъци и в крайна сметка смърт след 15-минутна интравенозна инфузия на ветеринарномедицинския продукт в доза 0,225 mg/kg.

Няма известен антидот при предозиране на STELFONTA. В случай на неблагоприятни реакции по време на или след предозиране трябва да се приложи поддържаща терапия по преценка на лекуващия ветеринарен лекар.

### **13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

### **14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

15/01/2020

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата (<http://www.ema.europa.eu/>).

### **15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

Опаковка: 2 ml флакон

#### **Механизъм на действие**

Фармакодинамичните ефекти на тигиланол тиглат са изследвани в редица *in vitro* и *in vivo* проучвания с миши; не са провеждани фармакодинамични проучвания при кучета или върху клетки на мастно-клетъчни тумори. В тези неклинични фармакологични проучвания е установено, че тигиланол тиглат активира сигналната каскада на протеин киназа С (PKC). Освен това се индуцира некроза в клетки, които са в пряк контакт с тигиланол тиглат.

Показано е, че еднократна интратуморна инжекция на тигиланол тиглат предизвиква бърза и локализирана възпалителна реакция чрез активиране на PKC, загуба на целостта на туморните

кръвоносни съдове и предизвикване на смърт на туморните клетки. Тези процеси водят до хеморагична некроза и разрушаване на туморната маса.

При кучета, третирани с тигиланол тиглат, терапията води до остра възпалителна реакция с подуване и еритема, която се разпространява до границите на тумора и съседните области. Тази остра възпалителна реакция обикновено отшумява в рамките на 48 до 96 часа. Некротично разрушаване на тумора се наблюдава в рамките на 4 до 7 дни след лечението, но понякога отнема повече време. При кучетата това се характеризира с потъмняване, свиване и „омекване“ на тумора и изтичане на обилна маса, състояща се от туморни остатъци и изсъхнала кръв. Некротичната туморна маса ще започне да се отделя през исхемична повърхност, образуваща рана с „дъжоб“ или приличащ на кратер дефект. След това здравата грануляционна тъкан бързо запълва новосъздадената рана, като пълното ѝ затваряне обикновено се наблюдава в рамките на 4 до 6 седмици.

### **Ефикасност**

Ефикасността и безопасността на ветеринарномедицинския продукт са оценени в многоцентрово клинично проучване на 123 домашни кучета с един мастно-клетъчен тумор, размерът на който е до 10 cm<sup>3</sup> към момента на първоначалното лечение.

Кучета на възраст 1 година или повече се включ в проучването, ако са диагностицирани с подкожен МКТ, разположен в или дистално на лакътя или в областта на скакателната става, или с кожен МКТ в I<sup>вн</sup> или III<sup>тн</sup> стадий на СЗО, без засягане на регионални лимфни възли или клинични признаци на системно заболяване. Включените кучета са имали тумор с размери под 10 cm<sup>3</sup>, чиято повърхност не е ожулена или охлузена и не представлява рецидив след хирургична операция, лъчетерапия или системна терапия.

Прилага се следната съпътстваща терапия. Преднизон или преднизолон се започват 2 дни преди третирането по проучването в доза от 0,5 mg/kg перорално два пъти дневно в продължение на 7 дни (2 дни преди, в деня на третирането и 4 дни след третирането), а след това в доза 0,5 mg/kg веднъж дневно за още 3 дни. Фамотидин (0,5 mg/kg перорално два пъти дневно) и дифенхидрамин (2 mg/kg перорално два пъти дневно) се започват в деня на третирането и се продължават за 7 дни. Ветеринарномедицинския продукт се прилага еднократно в деня на третирането и отново 4 седмици по-късно, ако е открит остатъчен тумор. Повлияването на тумора се измерва чрез RECIST оценки: пълно повлияване (CR), частично повлияване (PR), стабилно заболяване (SD) или прогресиращо заболяване (PD).

Четири седмици след първото третиране 60/80 (75 %) постигат пълно повлияване (CR), а след още четири седмици CR се наблюдава при 8/18 (44,4 %) от останалите кучета, които са третирани два пъти. Следователно общо 68/78 (87,2 %) от кучетата постигат CR след една до две дози на ветеринарномедицинския продукт. От третираните кучета с CR, които са били на разположение за проследяване 8 и 12 седмици след последната инжекция, съответно 59/59 (100 %) и 55/57 (96 %) са нямали заболяване в мястото на третирания тумор.

Ефикасността на продукта при тумори с висока степен (определена чрез цитологично изследване) е оценена само в ограничен брой случаи. Десет от 13 тумора в проучването, които са категоризирани или като с „висока степен“, или като „със съмнение за висока степен“, са третирани със STELFONTA. От тях 5 са постигнали пълно повлияване след 1 или 2 третирания, като четири от

тях още са били без тумор 84 дни след първоначалното им третиране. От 5-те случая на пълно повлияване за 3 е потвърдено, че са с „висока степен“, а 2 са „със съмнение за висока степен“.

В това многоцентрично клинично проучване 98 % от кучетата, третирани с ветеринарномедицинския продукт, развиват рана в мястото на третирания тумор (предвидена реакция на лечението). 56,5 % от тези рани зарастват напълно 28 дни след третирането. 42 дни след лечението 76,5 % от раните зарастват изцяло. 84 дни след терапията 96,5 % от раните зарастват изцяло.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетичните параметри на тигиланол тиглат са оценени в едно проучване, което наблюдава системните плазмени нива на 10 кучета след интратуморна инжекция в 5 кожни и 5 подкожни МКТ с препоръчителната доза за лечение. Доза от 0,5 mg/cm<sup>3</sup> (= 0,5 ml/cm<sup>3</sup>) обем на тумора се използва при животни с обем на тумора, вариращ от 0,1 до 6,8 cm<sup>3</sup>, която води до нива на доза от 0,002 до 0,145 mg/kg телесна маса (средно 0,071 mg/kg телесна маса).

Поради вариращите дози и ограниченията във времето за пробовземане не може да се получи надеждно определяне на стойностите C<sub>max</sub> и AUC, но измерванията посочват средна C<sub>max</sub> 5,86 ng/ml (диапазон: 0,36-11,1 ng/ml) и средна AUC<sub>last</sub> 14,59 час\*ng/ml (диапазон: 1,62 – 28,92 час\*ng/ml). Наблюдават се големи различия между отделните индивиди при определяне на полуживота след интратуморно инжектиране, който варира от 1,24 до 10,8 часа. Тигиланол тиглат показва flip-flop кинетика (устойчива скорост на освобождаване), тъй като полуживотът след интравенозна инфузия на 0,075 mg/kg при 12 кучета е по-кратък - 0,54 часа.

*In vitro* метаболитният скрининг в кучешки чернодробни микросоми показва 21,8 минути полуживот на тигиланол тиглат в хепатоцитите и общо тринадесет метаболита. Метаболитните продукти са по-полярни и наситени с кислород, отколкото изходната субстанция. Проучванията показват някои замени на функционални групи от такова естество, които водят до намалена *in vitro* биологична активност (> 60X намаление на активността на РКС в сравнение с изходната субстанция).

Не е определен пътят на екскрецията на тигиланол тиглат и неговите метаболити. Анализът на проби от урина, фекалии и слюнка, взети от кучета, третирани с ветеринарномедицинския продукт, показват появата на тигиланол тиглат в изолирани проби, без наблюдаване на тенденция или последователност при нива от 11 – 44 ng/g (ml).

За всяка информация относно този ветеринарномедицински продукт, моля, свържете се с териториалния представител на притежателя на лиценз за употреба.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prancūzija  
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

#### **Република България**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros

#### **Luxembourg/Luxemburg**

VIRBAC BELGIUM NV  
Esperantolaan 4  
BE-3001 Leuven

**Франция**  
Тел.: +33-(0)4 92 08 73 00

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

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

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

**Eesti**  
VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prantusamaa  
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

**Ελλάδα**  
VIRBAC HELLAS SA  
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

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

**Belgique/Belgien**  
Tel: +32-(0)16 387 260

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

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

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

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

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

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

**Portugal**  
VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA  
R.do Centro Empresarial  
Edp13-Piso 1- Emsc.3  
Quinta da Beloura  
PT-2710-693 Sintra  
Tel: + 351 219 245 020



**Hrvatska**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francuska

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Ирландия**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

France

Tel: + 33 (0) 4 92 08 73 00

**Ísland**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Frakkland

Sími: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Italia**

VIRBAC SRL

Via Ettore Bugatti, 15

IT-20142 Milano

Tel: + 39 02 40 92 47 1

**Κύπρος**

VIRBAC HELLAS 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: +33-(0)4 92 08 73 00

**România**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Franța

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Slovenija**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francija

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Slovenská republika**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francúzsko

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Suomi/Finland**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

06516 Carros

Ranska

Puh/Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Sverige**

VIRBAC Danmark A/S Firial Sverige

SE-171 21 Solna

Швеция

Tel: +45 75521244

**United Kingdom**

VIRBAC LTD

Suffolk, IP30 9UP — U.K.

Tel: 44 (0)-1359 243243