

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

STELFONTA 1 mg/ml injekční roztok pro psy

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje:

Léčivá látka:

tigilanoli tiglas 1 mg

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

K léčbě neresekovatelných, nemetastazujících (klasifikace podle WHO), podkožních mastocytomů nacházejících se v lokti či hleznu nebo distálně a neresekovatelných, nemetastazujících kožních mastocytomů u psů.

Nádory musí mít objem menší či roven 8 cm³ a musí umožňovat intratumorální podání injekce.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat u mastocytomů, jejichž povrch není intaktní, aby se minimalizovalo prosakování přípravku z povrchu nádoru po podání injekce.

Nepodávat přípravek přímo do resekcí okrajů po chirurgickém odstranění nádoru.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Působení přípravku STELFONTA na mastocytomy je omezeno na místo vpichu, neboť přípravek nepůsobí systémově. Přípravek STELFONTA se proto nemá používat v případě metastazujícího onemocnění. Léčba nepůsobí jako prevence vzniku mastocytomů *de novo*.

Léčba způsobuje změnu struktury tkáně. Je proto nepravděpodobné, že po ukončení léčby bude možné získat přesný histologický grading nádoru.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Přípravek musí být podáván výhradně intratumorálně, neboť jiné cesty podání injekce jsou spojeny s nežádoucími účinky. Za každých okolností je třeba zabránit náhodnému intravenóznímu podání, neboť se očekává, že takové podání má závažné systémové účinky. Po podání injekce tigilanol-tiglátu

do podkožních tkání vykazovali léčení psi neklid, zvukové projevy i závažné místní reakce v místě vpichu, a to i při nízkých koncentracích/dávkách. Podání injekce do jiných než neoplastických tkání může způsobit přechodnou místní reakci vedoucí k místnímu zánětu, edému, zarudnutí a bolesti. Po podání subkutánní injekce tigilanol-tiglátu byly pozorovány případy vzniku rány.

Léčba vyvolává významnou místní zánětlivou reakci, která obvykle trvá přibližně až 7 dnů. Více informací o ranách je uvedeno v bodech 4.6 a 5.1. Na základě klinického posouzení veterinárním lékařem má být případně zváženo podání dalších analgetik. Jakékoli použité zakrytí musí být dostatečně volné, aby ponechalo prostor předpokládanému místnímu edému.

Léčba tumorů v mukokutánních oblastech (na očních víčkách, vulvě, prepuciálním otvoru, análním otvoru a ústech) a na okrajových částech těla (např. na tlapkách či na ocasu) může v důsledku úbytku tkáně v souvislosti s léčbou zhoršit funkčnost léčeného místa.

Přípravek je dráždivý, a proto je třeba se vyhnout jeho použití v blízkosti citlivých tkání, především oka.

Aby se snížil výskyt místních a systémových nežádoucích účinků souvisejících s degranulací mastocytomu a uvolněním histaminu, musí být všem léčeným psům poskytnuta souběžná podpůrná léčba sestávající z kortikosteroidů a z blokátorů receptorů H1 a H2, a to jak před zahájením léčby, tak po jejím ukončení (viz bod 4.9).

Majitele je třeba instruovat, aby sledovali známky případných reakcí spojených s degranulací mastocytomu. Patří mezi ně zvracení, anorexie, silná bolest, letargie, nechutenství nebo nadměrné otékání. Pokud jsou pozorovány známky degranulace, je třeba ihned kontaktovat ošetřujícího veterinárního lékaře, aby mohla být okamžitě zahájena vhodná léčba.

Po léčbě má být vždy zajištěn přístup k pitné vodě.

Nebyla stanovena bezpečnost přípravku u psů mladších 12 měsíců.

U nádorů, které se nachází kompletně v podkožní tkáni, a nikoli v dermis, může být vytvoření výstupního místa pro odstranění nekrotické tkáně problematické. To může vyžadovat řez, který umožní drenáž nekrotické tkáně.

Přípravek smí podávat pouze veterinární lékař.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Zvláštní opatření určené profesionálním uživatelům (veterinárním lékařům):

Veterinární lékaři by měli majitele zvířete informovat o zvláštních opatřeních, která je třeba dodržovat v domácím prostředí.

Lidé se známou přecitlivělostí na tigilanol-tiglát nebo na propylenglykol by se měli vyhnout kontaktu s přípravkem. Přípravek je dráždivý a při kontaktu s kůží může dojít k její senzibilizaci.

Náhodné sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem může způsobit závažné místní zánětlivé reakce, včetně bolesti, otoku, zarudnutí a případného vzniku rány/nekrózy, jejichž vymizení může trvat několik měsíců. Během léčby je zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem. Psy podstupující léčbu tímto přípravkem je třeba vhodným způsobem znehybnit, v případě potřeby i sedací. K podání přípravku použijte injekční stříkačku typu Luer lock. V případě náhodného sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci praktickému lékaři.

Je třeba se vyhnout náhodnému kontaktu s kůží nebo okem nebo pozřením. Ihned po podání může dojít k vytékání přípravku z místa vpichu. Při nakládání s přípravkem a/nebo při kontaktu s místem vpichu

by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z jednorázových nepropustných rukavic a ochranných brýlí. V případě kontaktu s kůží či očima zasaženou kůží či oko opakovaně oplachujte/vyplachujte vodou. Pokud se vyskytnou symptomy, jako jsou místní známky zarudnutí a otoku, nebo pokud dojde k pozření, vyhledejte lékaře a ukažte mu příbalovou informaci.

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku během těhotenství nebo kojení. Těhotné a kojící ženy by měly dbát na to, aby se vyhnuly náhodnému sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem a kontaktu s místem vpichu, prosakujícím přípravkem či pozůstatky nádoru.

Zvláštní opatření určené majitelům zvířete:

V detritu rány se mohou vyskytovat nízké koncentrace zbytků tigilanol-tiglátu. V případě závažného výtoky detritu z rány, k němuž může dojít v prvních týdnech po podání přípravku, je třeba ránu zakrýt. Pokud je ovšem zakrytí rány kvůli hojení kontraindikováno, musí být zamezeno kontaktu psa s dětmi. Při kontaktu s detritem je třeba vždy použít ochranné prostředky (jednorázové rukavice).

Pokud dojde ke kontaktu s detritem, je třeba postižené místo osoby důkladně omýt. Kontaminované oblasti či lůžkoviny je nutné důkladně vyčistit/vyprat.

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku během těhotenství nebo kojení. Těhotné a kojící ženy by měly dbát na to, aby se vyhnuly kontaktu s místem vpichu, prosakujícím přípravkem a pozůstatky nádoru.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Manipulace s mastocyty může vést k degranulaci nádorových buněk. Degranulace může způsobit otok a zarudnutí v místě nádoru nebo v jeho okolí, ale i systémové klinické známky, včetně žaludečních vředů a krvácení a potenciálně život ohrožujících komplikací, včetně hypovolemického šoku a/nebo systémové zánětlivé reakce. Aby se snížil výskyt místních a systémových nežádoucích účinků souvisejících s degranulací mastocytů a uvolněním histaminu, musí být všem léčeným psům poskytnuta souběžná podpůrná léčba sestávající z kortikosteroidů a z blokátorů receptorů H1 a H2, a to jak před zahájením léčby, tak po jejím ukončení.

Vznik rány je zamýšlenou reakcí na léčbu a očekává se ve všech případech po použití tohoto veterinárního léčivého přípravku. V rámci pilotní terénní studie byla u většiny pacientů pozorována maximální plocha rány 7 dnů po podání léčby, ačkoli v malém počtu případů se rána zvětšovala až 14 dnů po podání léčby. Většina ran byla kompletně reepitelizována do 28 až 42 dnů po podání léčby (v individuálních případech se rána hojila až 84 dnů). Ve většině případů se velikost rány zvětšuje s rostoucí velikostí nádoru. Nejedná se však o spolehlivý faktor pro předpověď velikosti či závažnosti rány ani délky hojení. Rány se hojí sekundárním hojením s minimální intervencí. Na základě posouzení odpovědného veterinárního lékaře mohou být zapotřebí opatření k hojení ran. Rychlost hojení souvisí s velikostí rány.

Často hlášené místní nežádoucí účinky, jako je bolest, podlitina/erytém/edém v místě vpichu, ochablost léčené končetiny a vznik rány, souvisí s lokalizovanou patologií. Může se stát, že rány budou výrazně větší než původní velikost nádoru.

Velmi časté

Mírné až středně závažné:

Bolest po vpichu.

Vznik rány v místě vpichu spojený s bolestí a kulhání.

Zvracení a tachykardie.

Časté

Závažné:

Kulhání, bolest, vznik rány v místě vpichu a kontrakce jizvy.

Letargie.

Mírné až středně závažné:

Zvětšení spádové mízní uzliny, infekce rány, podlitina, erytém a edém.

Průjem, anorexie, váhový úbytek, tachypnoe, letargie, pyrexie, cystitida, snížená chuť k jídlu, nový neoplastický útvar, změny osobnosti/chování, pruritus, třes a kožní ulcerace.

Anémie, neutrofilie, zvýšené hladiny neutrofilních granulocytů, hypoalbuminémie, leukocytóza, monocytóza a zvýšená hladina kreatin kinázy.

Méně časté

Závažné:

Infekce/celulitida, nekrotický povlak rány.

Anorexie, snížená chuť k jídlu, ospalost, tachykardie, neuropatie a pruritus.

Leukocytóza, zvýšené hladiny neutrofilních granulocytů, trombocytopenie a zvýšená hladina ALT.

Záchvaty.

Mírné až středně závažné:

Vznik přechodného uzlu v okolí jizvy.

Dehydratace, krvácení, cholestáza, polydipsie, polyurie, regurgitace, meléna, flatulence, močová inkontinence, nepřiměřená defekace, makulopapulózní vyrážka, abraze, dermatitida, olizování, neklid. Proteinurie, trombocytóza, zvýšené hladiny ALT a ALP, zvýšená hladina bilirubinu, zvýšená hladina BUN, zvýšená hladina GGT, zvýšená hladina triglyceridů a hyperkalémie.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1 000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10 000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití u psů během březosti nebo laktace nebo u plemenných psů. Proto použití tohoto veterinárního léčivého přípravku u těchto zvířat není doporučováno.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nejsou známy.

U tohoto veterinárního léčivého přípravku nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí, v terénních studiích nicméně nebyly pozorovány žádné interakce při souběžném podání s kortikosteroidy (prednisonem/prednisolonem) a blokátory receptorů H1 a H2 (např. difenhydraminem, chlorfeniraminem a famotidinem) nebo s opioidními analgetiky (např. tramadol-hydrochloridem).

Souběžné použití nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků nebylo v pivotní klinické studii zkoumáno, neboť tyto přípravky se pro souběžné použití s kortikosteroidy nedoporučují.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Intratumorální podání.

Přípravek STELFONTA je dodáván ve formě jednorázové injekční lahvičky k intratumorální (IT) injekci.

Povrch mastocytomu (MCT), který má být podroben léčbě, musí být intaktní, aby se minimalizovalo prosakování přípravku z povrchu nádoru po IT podání injekce.

Před podáním tohoto veterinárního léčivého přípravku je nezbytné zahájit souběžnou léčbu (kortikosteroidy, blokátory receptorů H1 a H2), aby se snížilo riziko degranulace mastocytů. Viz „souběžná léčba“ níže.

Veterinární léčivý přípravek podávejte v jednorázové dávce 0,5 ml na cm³ objemu nádoru stanovené v den podání dávky (po zahájení souběžné léčby) pomocí rovnic uvedených níže:

Výpočet velikosti nádoru:

objem nádoru (cm³) = ½ (délka (cm) x šířka (cm) x výška (cm))

Výpočet dávky:

objem dávky přípravku STELFONTA určené k podání injekce (ml) = objem nádoru (cm³) x 0,5

Maximální dávka veterinárního léčivého přípravku je 0,15 ml/kg živé hmotnosti (což odpovídá 0,15 mg tigilanol-tiglátu/kg živé hmotnosti), přičemž jednomu psovi nesmí být podáno více než 4 ml přípravku bez ohledu na počet léčených nádorů, objem nádoru nebo živou hmotnost psa.

Minimální dávka veterinárního léčivého přípravku je 0,1 ml bez ohledu na objem nádoru nebo živou hmotnost psa.

Před podáním léčby by měla být provedena vhodná hygienická opatření (např. ostříhání léčeného místa).

Po stanovení správné dávky veterinárního léčivého přípravku naberte požadovaný objem do sterilní stříkačky typu Luer lock s jehlou o velikosti 23–27 G.

Aby se minimalizovalo riziko degranulace, je třeba dbát na to, aby nedošlo k manipulaci s nádorem. Zaveďte jehlu do nádorové hmoty skrz jedno místo vpichu. Rovnoměrně tlačte na píst stříkačky a pohybujte jehlou dopředu a dozadu, vějířovitě, aby se veterinární léčivý přípravek dostal na různá místa v rámci nádoru. Dbejte na to, aby injekce byly podány pouze do nádorové hmoty (nikoli na okrajích nebo za okraji nádoru).

Po podání celé dávky veterinárního léčivého přípravku počkejte až 5 sekund, aby se přípravek mohl rozptýlit v tkáni, a až poté vyjměte jehlu z nádoru.

Místo aplikace je třeba první den po podání léčby zakrýt, aby se zabránilo přímému kontaktu se zbytky přípravku nebo s prosakujícím přípravkem. Při manipulaci s obvazem používejte rukavice, aby nedošlo ke kontaktu s přípravkem. V případě závažného výtoky detritu z rány, k němuž může dojít v prvních týdnech po podání přípravku, je třeba ránu zakrýt.

Pokud se po 4 týdnech od počáteční léčby neustále vyskytuje tkáň nádoru a povrch zbytkové hmoty je celistvý, lze podat druhou dávku. Před podáním druhé dávky je třeba změřit velikost zbývajícího nádoru a vypočítat novou dávku.

Souběžná léčba

Aby se zabránilo případné degranulaci mastocytů, musí být souběžně s každou léčbou přípravkem STELFONTA podávány tyto léčivé přípravky:

Kortikosteroidy (perorálně podávaný prednison nebo prednisolon): zahajte léčbu 2 dny před léčbou přípravkem STELFONTA v celkové dávce 1 mg/kg (0,5 mg/kg podávaných perorálně dvakrát denně) a pokračujte v denním podávání této dávky až do 4. dne po ukončení léčby (tj. celkově 7 dnů). Poté

dávku kortikosteroidů snižte na jednorázovou dávku 0,5 mg/kg podávanou perorálně jednou denně po další 3 dny.

Blokátory receptorů H1 a H2: zahajte jejich podávání v den podání přípravku STELFONTA a pokračujte po dobu 8 dnů (viz bod 5.1).

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

V laboratorní studii bezpečnosti provedené u mladých, zdravých samců psů plemene Bígl byly po 15-minutové intravenózní infuzi 0,05 mg tigilanol-tiglátu / kg živé hmotnosti pozorovány příznaky předávkování, jako je zvracení. Další příznaky, jako je houpavá chůze, tachypnoe a laterální poloha se vyskytly po 15-minutové intravenózní infuzi při dávce 0,10 - 0,15 mg/kg živé hmotnosti. Tyto příznaky byly závažné, ale spontánně odezněly. Apatie, mydriáza, záchvaty a následně úhyn byly pozorovány po 15-minutové intravenózní infuzi při dávkování 0,225 mg/kg živé hmotnosti.

Na předávkování přípravkem STELFONTA není známo žádné antidotum. V případě nežádoucích účinků při předávkování nebo po něm by měla být dle uvážení ošetřujícího veterinárního lékaře podána podpůrná léčba.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Není určeno pro potravinová zvířata.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastikum – aktivátor proteinkinázy C, tigilanol-tiglát
ATCvet kód: QL01XX91

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakodynamické účinky tigilanol-tiglátu byly zkoumány v několika studiích s využitím myších modelů *in vitro* a *in vivo*, u psů ani buněk mastocytomů žádné farmakodynamické studie provedeny nebyly. V těchto neklinických farmakologických studiích bylo prokázáno, že tigilanol-tiglát aktivuje signalizační dráhu proteinkinázy C (PKC). Kromě toho je v buňkách, které jsou v přímém kontaktu s tigilanol-tiglátem, vyvolána nekróza.

Bylo prokázáno, že jediná intratumorální injekce tigilanol-tiglátu vyvolá rychlou a lokalizovanou zánětlivou reakci prostřednictvím aktivace PKC, ztrátu integrity vaskulatury nádoru a způsobí smrt nádorových buněk. Tyto procesy vedly k hemoragické nekróze a zničení hmoty nádoru.

U psů léčených tigilanol-tiglátem vede léčba k akutní zánětlivé reakci s otokem a erytémem zasahujícím do okrajů nádoru a jeho bezprostředního okolí. Tato akutní zánětlivá reakce zpravidla odezní do 48 až 96 hodin. Nekrotický rozklad nádoru je pozorován za 4 až 7 dnů po podání léčby, někdy ovšem trvá déle. U psů se projevuje zčernáním, smrštěním a „změknutím“ nádoru a hustým výtokem složeným z pozůstatků nádoru a vysušené krve. Nekrotická hmota nádoru začne odpadávat prostřednictvím ischemického povrchu, přičemž vznikne rána s defektem tvarově připomínajícím kapsu či kráter. Zdravá granulační tkáň poté nově vzniklou ránu rychle zaplní, přičemž rána se obvykle plně zacelí za 4 až 6 týdnů.

Účinnost a bezpečnost tohoto veterinárního léčivého přípravku byla hodnocena v multicentrické klinické studii na 123 psech vlastněných klienty. Tito psi byli postiženi jedním mastocytomem, který v době počáteční léčby měřil až 10 cm³.

Do studie byli zařazeni psi ve věku 1 roku či starší, kterým byl diagnostikován podkožní mastocytom nacházející se v lokti či hleznu nebo distálně od lokte či hlezna nebo kožní mastocytom ve stadiu Ia nebo IIIa podle WHO bez postižení regionálních mízních uzlin nebo klinických příznaků systémového

onemocnění. Psi zařazení do studie měli měřitelný nádor menší než 10 cm³, na němž se neodlupovala ani neodírala kůže a který nebyl opětovně se vyskytujícím nádorem po chirurgickém zákroku, radioterapii nebo systémové terapii.

Byla podána tato souběžná léčba: Léčba prednisonem nebo prednisolonem byla zahájena 2 dny před léčbou testovaným přípravkem v dávce 0,5 mg/kg perorálně dvakrát denně po dobu 7 dnů (2 dny před léčbou, v den podání léčby a 4 dny po léčbě) a poté 0,5 mg/kg jednou denně po dobu dalších 3 dnů. V den podání léčby testovaným přípravkem byl podán famotidin (0,5 mg/kg perorálně dvakrát denně) a difenhydramin (2 mg/kg perorálně dvakrát denně), přičemž tato léčiva byla podávána po dobu dalších 7 dnů. Léčba tímto veterinárním léčivým přípravkem byla podána jednou v den léčby a znovu o 4 týdny později, pokud byly zjištěny jakékoli pozůstatky nádoru. Reakce nádoru byla hodnocena pomocí skóre RECIST: úplná reakce (complete response, CR), částečná reakce (partial response, PR), stabilní onemocnění (stable disease, SD) nebo progresivní onemocnění (progressive disease, PD).

Čtyři týdny po prvním podání léčby vykázalo 60 z 80 (75 %) psů úplnou reakci a za další čtyři týdny byla úplná reakce pozorována u 8 z 18 (44,4 %) zbývajících psů, kterým byla léčba podána dvakrát. Celkově tedy po podání jedné až dvou dávek veterinárního léčivého přípravku dosáhlo výsledku úplné reakce 68 ze 78 (87,2 %) psů. Z léčených psů, kteří vykázali úplnou reakci a byli k dispozici pro následnou kontrolu 8 a 12 týdnů po posledním podání přípravku, bylo 59 z 59 (100 %) a 55 z 57 (96 %) psů i nadále prsto onemocnění v místě nádoru podrobeného léčbě.

Účinnost přípravku u nádorů vysokého stupně (podle cytologického gradingu) byla hodnocena pouze v omezeném počtu případů. Přípravek STELFONTA byl podán u 10 ze 13 nádorů zařazených do studie, které byly označeny jako nádory „vysokého stupně“ nebo „s podezřením na vysoký stupeň“. Z toho 5 psů vykázalo úplnou reakci po 1 nebo 2 dávkách léčby, přičemž 4 psi byli i nadále bez výskytu nádoru po 84 dnech po posledním podání léčby. Z 5 případů úplné reakce byly 3 potvrzeny jako nádory „vysokého stupně“ a 2 jako nádory „s podezřením na vysoký stupeň“.

V této multicentrické klinické studii se u 98 % psů podrobených léčbě veterinárním léčivým přípravkem vytvořila rána v místě léčeného nádoru (tedy zamýšlená reakce na léčbu). 56,5 % těchto ran se zcela zahojilo do 28 dnů po podání léčby. Do 42. dne po podání léčby bylo zcela zahojeno 76,5 % ran. Do 84. dne po podání léčby bylo zcela zahojeno 96,5 % ran.

5.2 Farmakokinetické údaje

Farmakokinetické parametry tigilanol-tiglátu byly hodnoceny ve studii, která sledovala systémové plazmatické hladiny u 10 psů po intratumorálním podání injekce do 5 kožních a 5 podkožních mastocytomů s doporučenou léčebnou dávkou. Dávka 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) objemu nádoru byla použita u zvířat s objemy nádoru v rozsahu od 0,1 do 6,8 cm³, což vedlo k dávkování od 0,002 do 0,145 mg/kg živé hmotnosti (průměrná hodnota 0,071 mg/kg živé hmotnosti).

Kvůli rozdílnému dávkování a omezením v časech odběru vzorků nebylo možné spolehlivě stanovit hodnoty C_{max} a AUC. Měření nicméně ukazují na průměrnou hodnotu C_{max} 5,86 ng/ml (v rozmezí: 0,36–11,1 ng/ml) a průměrnou hodnotu AUC_{last} 14,59 h*ng/ml (v rozmezí: 1,62–28,92 h*ng/ml). Značná variabilita mezi jednotlivými případy byla pozorována při určování poločasu rozpadu po intratumorálním podání injekce v rozmezí od 1,24–10,8 hodiny. Tigilanol-tiglát pravděpodobně vykazuje střídavou kinetiku (nepřetržité uvolňování), neboť po intravenózní infuzi dávky 0,075 mg/kg u 12 psů byl zjištěn významně kratší poločas rozpadu 0,54 hodiny.

In vitro screening metabolitů v jaterních mikrosomech u psů prokázal poločas rozpadu tigilanol-tiglátu v hepatocytech v délce 21,8 minuty, přičemž bylo zaznamenáno celkem 13 metabolitů. Metabolické produkty byly více polární a více okysličené než původní sloučenina. Studie odhalily určité substituce funkčních skupin tohoto charakteru vedoucí ke snížené biologické aktivitě *in vitro* (> 60násobné snížení aktivity na PKC oproti původní látce).

Cesta vylučování tigilanol-tiglátu ani jeho metabolitů nebyla stanovena. Analýza vzorků moči, výkalů a slin psů léčených tímto veterinárním léčivým přípravkem prokázala výskyt tigilanol-tiglátu v izolovaných vzorcích bez trendu nebo konzistence na úrovni 11 - 44 ng/g (ml).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

propylenglykol
trihydrát octanu sodného
ledová kyselina octová
voda na injekci

6.2 Hlavní inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 48 měsíců.
Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: spotřebujte ihned.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Bezbarvá skleněná 2ml injekční lahvička se zátkou z chlorbutylové pryže, hliníkovým uzávěrem a odtrhávacím polypropylenovým víčkem.

Velikost balení:

Jedna injekční lahvička v jedné kartonové krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pocházejí z tohoto přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/2/19/248/001

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 15/01/2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{DD měsíc RRRR}>

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE NEBO POUŽITÍ**
- C. DEKLARACE HODNOT MRL**
- D. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE

Jméno a adresa výrobce odpovědného za uvolnění šarže

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE NEBO POUŽITÍ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

C. DEKLARACE HODNOT MRL

Není určeno pro potravinová zvířata.

D. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽITÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pouze pro použití veterinárním lékařem.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

STELFONTA 1 mg/ml injekční roztok pro psy
tigilanoli tigras

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

1 mg/ml tigilanoli tigras

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

4. VELIKOST BALENÍ

2 ml

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi

6. INDIKACE

7. ZPŮSOB A CESTA(Y) PODÁNÍ

Intratumorální podání.

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

Náhodné sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem je nebezpečné.

10. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

Po propíchnutí spotřebujte ihned.

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem.

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Zneškodňování odpadu: čtěte příbalovou informaci.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/2/19/248/001

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Č.š. {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI

2ml injekční lahvička

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

STELFONTA 1 mg/ml injekční roztok pro psy
tigilanoliglas



2. MNOŽSTVÍ LÉČIVÉ(ÝCH) LÁTKY(EK)

1 mg/ml tigilanoliglas

3. OBSAH VYJÁDŘENÝ HMOTNOSTÍ, OBJEMEM NEBO POČTEM DÁVEK

2 ml

4. CESTA PODÁNÍ

Intratumorální podání.

5. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

6. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š. {číslo}

7. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

Po propíchnutí spotřebujte ihned.

8. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“

Pouze pro zvířata.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE:
STELFONTA 1 mg/ml injekční roztok pro psy**

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

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

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

STELFONTA 1 mg/ml injekční roztok pro psy
tigilanoli tiglas

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje:

Léčivá látka:

tigilanoli tiglas 1 mg

4. INDIKACE

K léčbě neresekovatelných, nemetastazujících (klasifikace podle WHO), podkožních mastocytomů nacházejících se v lokti či hleznu nebo distálně a neresekovatelných, nemetastazujících kožních mastocytomů u psů. Nádory musí mít objem menší či roven 8 cm³ a musí umožňovat intratumorální podání injekce.

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat u mastocytomů, jejichž povrch není intaktní, aby se minimalizovalo prosakování přípravku z povrchu nádoru po podání injekce.

Nepodávat přípravek přímo do resekčních okrajů po chirurgickém odstranění nádoru.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Manipulace s mastocytomy může vést k degranulaci nádorových buněk. Degranulace může způsobit otok a zarudnutí v místě nádoru nebo v jeho okolí, ale i systémové klinické známky, včetně žaludečních vředů a krvácení a potenciálně život ohrožujících komplikací, včetně hypovolemického šoku a/nebo systémové zánětlivé reakce. Aby se snížil výskyt místních a systémových nežádoucích účinků souvisejících s degranulací mastocytomu a uvolněním histaminu, musí být všem léčeným psům

poskytnuta souběžná podpůrná léčba sestávající z kortikosteroidů a z blokátorů receptorů H1 a H2, a to jak před zahájením léčby, tak po jejím ukončení.

Vznik rány je zamýšlenou reakcí na léčbu a očekává se ve všech případech po použití tohoto veterinárního léčivého přípravku. V rámci pilotní terénní studie byla u většiny pacientů pozorována maximální plocha rány 7 dnů po podání léčby, ačkoli v malém počtu případů se rána zvětšovala až 14 dnů po podání léčby. Většina ran byla kompletně reepitelizována do 28 až 42 dnů po podání léčby (v individuálních případech se rána hojila až 84 dnů). Ve většině případů se velikost rány zvětšuje s rostoucí velikostí nádoru. Nejedná se však o spolehlivý faktor pro předpověď velikosti či závažnosti rány ani délky hojení. Rány se hojí sekundárním hojením s minimální intervencí. Na základě posouzení odpovědného veterinárního lékaře mohou být zapotřebí opatření k hojení ran. Rychlost hojení souvisí s velikostí rány.

Často hlášené místní nežádoucí účinky, jako je bolest, podlitina/erytém/edém v místě vpichu, kulhání na ošetřenou končetinu a vznik rány, souvisí s lokalizovanou patologií. Může se stát, že rány budou výrazně větší než původní velikost nádoru.

Velmi časté

Mírné až středně závažné:

Bolest po vpichu.

Vznik rány v místě vpichu spojený s bolestí a kulhání.

Zvracení a tachykardie.

Časté

Závažné:

Kulhání, bolest, vznik rány v místě vpichu a kontrakce jizvy.

Letargie.

Mírné až středně závažné:

Zvětšení spádové mízní uzliny, infekce rány, podlitina, erytém a edém.

Průjem, anorexie, váhový úbytek, tachypnoe, letargie, pyrexie, cystitida, snížená chuť k jídlu, nový neoplastický útvar, změny osobnosti/chování, pruritus, třes a kožní ulcerace.

Anémie, neutrofílie, zvýšené hladiny neutrofilních granulocytů, hypoalbuminémie, leukocytóza, monocytóza a zvýšená hladina kreatinkinázy.

Méně časté

Závažné:

Infekce/celulitida, nekrotický povlak rány.

Anorexie, snížená chuť k jídlu, ospalost, tachykardie, neuropatie a pruritus.

Leukocytóza, zvýšené hladiny neutrofilních granulocytů, trombocytopenie a zvýšená hladina ALT.

Záchvaty.

Mírné až středně závažné:

Vznik přechodného uzlu v okolí jizvy.

Dehydratace, krvácení, cholestáza, polydipsie, polyurie, regurgitace, meléna, flatulence, močová inkontinence, nepřiměřená defekace, makulopapulózní vyrážka, abraze, dermatitida, olizování, neklid. Proteinurie, trombocytóza, zvýšené hladiny ALT a ALP, zvýšená hladina bilirubinu, zvýšená hladina BUN, zvýšená hladina GGT, zvýšená hladina triglyceridů a hyperkalémie.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevily u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1 000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10 000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi



8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Přípravek STELFONTA je dodáván ve formě jednorázové injekční lahvičky k intratumorální (IT) injekci.

Povrch mastocytomu (MCT), který má být podroben léčbě, musí být intaktní, aby se minimalizovalo prosakování přípravku z povrchu nádoru po IT podání injekce.

Před podáním tohoto veterinárního léčivého přípravku je nezbytné zahájit souběžnou léčbu (kortikosteroidy, blokátory receptorů H1 a H2), aby se snížilo riziko degranulace mastocytů. Viz „souběžná léčba“ níže.

Veterinární léčivý přípravek podávejte v jednorázové dávce 0,5 ml na cm³ objemu nádoru stanovené v den podání dávky (po zahájení souběžné léčby) pomocí rovnic uvedených níže:

Výpočet velikosti nádoru:

objem nádoru (cm³) = ½ (délka (cm) x šířka (cm) x výška (cm))

Výpočet dávky:

objem dávky přípravku STELFONTA určené k podání injekce (ml) = objem nádoru (cm³) x 0,5

Maximální dávka veterinárního léčivého přípravku je 0,15 ml/kg živé hmotnosti (což odpovídá 0,15 mg tigilanol-tiglátu/kg živé hmotnosti), přičemž jednomu psovi nesmí být podáno více než 4 ml přípravku bez ohledu na počet léčených nádorů, objem nádoru nebo živou hmotnost psa.

Minimální dávka veterinárního léčivého přípravku je 0,1 ml bez ohledu na objem nádoru nebo živou hmotnost psa.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Před podáním léčby by měla být provedena vhodná hygienická opatření (např. ostříhání léčeného místa).

Po stanovení správné dávky veterinárního léčivého přípravku naberte požadovaný objem do sterilní stříkačky typu Luer lock s jehlou o velikosti 23–27 G.

Aby se minimalizovalo riziko degranulace, je třeba dbát na to, aby nedošlo k manipulaci s nádorem. Zaveďte jehlu do nádorové hmoty skrz jedno místo vpichu. Rovnoměrně tlačte na píst stříkačky a pohybujte jehlou dopředu a dozadu, vějířovitě, aby se veterinární léčivý přípravek dostal na různá místa v rámci nádoru. Dbejte na to, aby injekce byly podány pouze do nádorové hmoty (nikoli na okrajích nebo za okraji nádoru).

Po podání celé dávky veterinárního léčivého přípravku počkejte až 5 sekund, aby se přípravek mohl rozptýlit v tkáni, a až poté vyjměte jehlu z nádoru.

Místo aplikace je třeba první den po podání léčby zakrýt, aby se zabránilo přímému kontaktu se zbytky přípravku nebo s prosakujícím přípravkem. Při manipulaci s obvazem používejte rukavice, aby nedošlo ke kontaktu s přípravkem. V případě závažného výtoku detritu z rány, k němuž může dojít v prvních týdnech po podání přípravku, je třeba ránu zakrýt.

Pokud se po 4 týdnech od počáteční léčby neustále vyskytuje tkáň nádoru a povrch zbytkové hmoty je celistvý, lze podat druhou dávku. Před podáním druhé dávky je třeba změřit velikost zbývajícího nádoru a vypočítat novou dávku.

Souběžná léčba

Aby se zabránilo případné degranulaci mastocytů, musí být souběžně s každou léčbou přípravkem STELFONTA podávány tyto léčivé přípravky:

Kortikosteroidy (perorálně podávaný prednison nebo prednisolon): zahajte léčbu 2 dny před léčbou přípravkem STELFONTA v celkové dávce 1 mg/kg (0,5 mg/kg podávaných perorálně dvakrát denně) a pokračujte v denním podávání této dávky až do 4. dne po ukončení léčby (tj. celkově 7 dnů). Poté dávku kortikosteroidů snižte na jednorázovou dávku 0,5 mg/kg podávanou perorálně jednou denně po další 3 dny.

Blokátory receptorů H1 a H2: zahajte jejich podávání v den podání přípravku STELFONTA a pokračujte po dobu 8 dnů.

10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Není určeno pro potravinová zvířata.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem.

Po propíchnutí spotřebujte ihned.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na etiketě nebo krabici po „EXP“. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh:

Působení přípravku STELFONTA na mastocyty je omezeno na místo vpichu, neboť přípravek nepůsobí systémově. Přípravek STELFONTA se proto nemá používat v případě metastazujícího onemocnění. Léčba nepůsobí jako prevence vzniku mastocytomů *de novo*. Léčba způsobuje změnu struktury tkáně. Je proto nepravděpodobné, že po ukončení léčby bude možné získat přesný histologický grading nádoru.

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Přípravek musí být podáván výhradně intratumorálně, neboť jiné cesty podání injekce jsou spojeny s nežádoucími účinky. Za každých okolností je třeba zabránit náhodnému intravenóznímu podání, neboť se očekává, že takové podání má závažné systémové účinky.

Po podání injekce tigilanol-tiglátu do podkožních tkání vykazovali léčení psi neklid, zvukové projevy i závažné místní reakce v místě vpichu, a to i při nízkých koncentracích/dávkách. Podání injekce do jiných než neoplastických tkání může způsobit přechodnou místní reakci vedoucí k místnímu zánětu, edému, zarudnutí a bolesti. Po podání subkutánní injekce tigilanol-tiglátu byly pozorovány případy vzniku rány.

Léčba vyvolává významnou místní zánětlivou reakci, která obvykle trvá přibližně až 7 dnů. Na základě klinického posouzení veterinárním lékařem má být případně zvaženo podání dalších analgetik. Jakékoli použité zakrytí musí být dostatečně volné, aby ponechalo prostor předpokládanému místnímu edému.

Léčba tumorů v mukokutánních oblastech (na očních víčkách, vulvě, prepuciálním otvoru, análním otvoru a ústech) a na okrajových částech těla (např. na tlapkách či na ocasu) může v důsledku úbytku tkáně v souvislosti s léčbou zhoršit funkčnost léčeného místa.

Přípravek je dráždivý, a proto je třeba se vyhnout jeho použití v blízkosti citlivých tkání, především oka.

Aby se snížil výskyt místních a systémových nežádoucích účinků souvisejících s degranulací mastocytomu a uvolněním histaminu, musí být všem léčeným psům poskytnuta souběžná podpůrná léčba sestávající z kortikosteroidů a z blokátorů receptorů H1 a H2, a to jak před zahájením léčby, tak po jejím ukončení.

Majitele je třeba instruovat, aby sledovali známky případných reakcí spojených s degranulací mastocytomu. Patří mezi ně zvracení, anorexie, silná bolest, letargie, nechutenství nebo nadměrné otékání. Pokud jsou pozorovány známky degranulace, je třeba ihned kontaktovat ošetřujícího veterinárního lékaře, aby mohla být okamžitě zahájena vhodná léčba.

Po léčbě má být vždy zajištěn přístup k pitné vodě.

Nebyla stanovena bezpečnost přípravku u psů mladších 12 měsíců.

U nádorů, které se nachází kompletně v podkožní tkáni, a nikoli v dermis, může být vytvoření výstupního místa pro odstranění nekrotické tkáně problematické. To může vyžadovat řez, který umožní drenáž nekrotické tkáně.

Přípravek smí podávat pouze veterinární lékař.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Zvláštní opatření určené profesionálním uživatelům (veterinárním lékařům):

Veterinární lékaři by měli majitele zvířete informovat o zvláštních opatřeních, která je třeba dodržovat v domácím prostředí.

Lidé se známou přecitlivělostí na tigilanol-tiglát nebo na propylenglykol by se měli vyhnout kontaktu s přípravkem. Přípravek je dráždivý a při kontaktu s kůží může dojít k její senzibilizaci.

Náhodné sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem může způsobit závažné místní zánětlivé reakce, včetně bolesti, otoku, zarudnutí a případného vzniku rány/nekrózy, jejichž vymizení může trvat několik měsíců. Během léčby je zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem. Psy podstupující léčbu tímto přípravkem je třeba vhodným způsobem znehybnit, v případě potřeby i sedací. K podání přípravku použijte injekční stříkačku typu Luer lock. V případě náhodného sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci praktickému lékaři.

Je třeba se vyhnout náhodnému kontaktu s kůží nebo okem nebo pozřetí. Ihned po podání může dojít k vytékání přípravku z místa vpichu. Při nakládání s přípravkem a/nebo při kontaktu s místem vpichu by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z jednorázových nepropustných rukavic a ochranných brýlí. V případě kontaktu s kůží či očima zasaženou kůží či oko opakovaně oplachujte/vyplachujte vodou. Pokud se vyskytnou symptomy, jako jsou místní známky zarudnutí a otoku, nebo pokud dojde k pozřetí, vyhledejte lékaře a ukažte mu příbalovou informaci.

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku během těhotenství nebo kojení. Těhotné a kojící ženy by měly dbát na to, aby se vyhnuly náhodnému sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem a kontaktu s místem vpichu, prosakujícím přípravkem či pozůstatky nádoru.

Zvláštní opatření určené majitelům zvířete:

V detritu rány se mohou vyskytovat nízké koncentrace zbytků tigilanol-tiglátu. V případě závažného výtoku detritu z rány, k němuž může dojít v prvních týdnech po podání přípravku, je třeba ránu zakrýt. Pokud je ovšem zakrytí rány kvůli hojení kontraindikováno, musí být zamezeno kontaktu psa s dětmi. Při kontaktu s detritem je třeba vždy použít ochranné prostředky (jednorázové rukavice).

Pokud dojde ke kontaktu s detritem, je třeba postižené místo osoby důkladně omýt. Kontaminované oblasti či lůžkoviny je nutné důkladně vyčistit/vyprat.

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku během těhotenství nebo kojení. Těhotné a kojící ženy by měly dbát na to, aby se vyhnuly kontaktu s místem vpichu, prosakujícím přípravkem a pozůstatky nádoru.

Březost, laktace a plodnost:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti nebo laktace nebo u plemenných psů. Proto použití tohoto veterinárního léčivého přípravku u těchto zvířat není doporučováno.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Nejsou známy.

U tohoto veterinárního léčivého přípravku nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí, v terénních studiích nicméně nebyly pozorovány žádné interakce při souběžném podání s kortikosteroidy (prednisonem/prednisolonem) a blokátory receptorů H1 a H2 (např. difenhydraminem, chlorfeniraminem a famotidinem) nebo s opioidními analgetiky (např. tramadol-hydrochloridem).

Souběžné použití nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků nebylo v pivotní klinické studii zkoumáno, neboť tyto přípravky se pro souběžné použití s kortikosteroidy nedoporučují.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

V laboratorní studii bezpečnosti provedené u mladých, zdravých samců psů plemene Bígl byly po 15-minutové intravenózní infuzi 0,05 mg tigilanol-tiglátu / kg živé hmotnosti pozorovány příznaky předávkování, jako je zvracení. Další příznaky, jako je houpavá chůze, tachypnoe a laterální poloha se vyskytly po 15-minutové intravenózní infuzi při dávce 0,10 - 0,15 mg/kg živé hmotnosti. Tyto příznaky byly závažné, ale spontánně odezněly. Apatie, mydriáza, záchvaty a následně úhyn byly pozorovány po 15-minutové intravenózní infuzi při dávkování 0,225 mg/kg živé hmotnosti.

Na předávkování přípravkem STELFONTA není známo žádné antidotum. V případě nežádoucích účinků při předávkování nebo po něm by měla být dle uvážení ošetřujícího veterinárního lékaře podána podpůrná léčba.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. DALŠÍ INFORMACE

Velikost balení: 2ml injekční lahvička

Mechanismus účinku

Farmakodynamické účinky tigilanol-tiglátu byly zkoumány v několika studiích s využitím myších modelů *in vitro* a *in vivo*, u psů ani buněk mastocytomů žádné farmakodynamické studie provedeny nebyly. V těchto neklinických farmakologických studiích bylo prokázáno, že tigilanol-tiglát aktivuje signalizační dráhu proteinkinázy C (PKC). Kromě toho je v buňkách, které jsou v přímém kontaktu s tigilanol-tiglátem, vyvolána nekróza.

Bylo prokázáno, že jediná intratumorální injekce tigilanol-tiglátu vyvolá rychlou a lokalizovanou zánětlivou reakci prostřednictvím aktivace PKC, ztrátu integrity vaskulatury nádoru a způsobí smrt nádorových buněk. Tyto procesy vedly k hemoragické nekróze a zničení hmoty nádoru.

U psů léčených tigilanol-tiglátem vede léčba k akutní zánětlivé reakci s otokem a erytémem zasahujícím do okrajů nádoru a jeho bezprostředního okolí. Tato akutní zánětlivá reakce zpravidla odezní do 48 až 96 hodin. Nekrotický rozklad nádoru je pozorován za 4 až 7 dnů po podání léčby, někdy ovšem trvá déle. U psů se projevuje zčernáním, smrštěním a „změknutím“ nádoru a hustým výtokem složeným z pozůstatků nádoru a suché krve. Nekrotická hmota nádoru začne odpadávat prostřednictvím ischemického povrchu, přičemž vznikne rána s defektem tvarově připomínajícím kapsu či kráter. Zdravá granulační tkáň poté nově vzniklou ránu rychle zaplní, přičemž rána se obvykle plně zacílí za 4 až 6 týdnů.

Účinnost

Účinnost a bezpečnost tohoto veterinárního léčivého přípravku byla hodnocena v multicentrické klinické studii na 123 psech vlastněných klienty. Tito psi byli postiženi jedním mastocytomem, který v době počáteční léčby měřil až 10 cm³.

Do studie byli zařazeni psi ve věku 1 roku či starší, kterým byl diagnostikován podkožní mastocytom nacházející se v lokti či hleznu nebo distálně od lokte či hlezna nebo kožní mastocytom ve stadiu Ia nebo IIIa podle WHO bez postižení regionálních mízních uzlin nebo klinických příznaků systémového onemocnění. Psi zařazení do studie měli měřitelný nádor menší než 10 cm³, na němž se neodluhovala ani neodírala kůže a který nebyl opětovně se vyskytující nádorem po chirurgickém zákroku, radioterapii nebo systémové terapii.

Byla podána tato souběžná léčba: Léčba prednisonem nebo prednisolonem byla zahájena 2 dny před léčbou testovaným přípravkem v dávce 0,5 mg/kg perorálně dvakrát denně po dobu 7 dnů (2 dny před léčbou, v den podání léčby a 4 dny po léčbě) a poté 0,5 mg/kg jednou denně po dobu dalších 3 dnů. V den podání léčby testovaným přípravkem byl podán famotidin (0,5 mg/kg perorálně dvakrát denně) a difenhydramin (2 mg/kg perorálně dvakrát denně), přičemž tato léčiva byla podávána po dobu dalších 7 dnů. Léčba tímto veterinárním léčivým přípravkem byla podána jednou v den léčby a znovu o 4 týdny později, pokud byly zjištěny jakékoli pozůstatky nádoru. Reakce nádoru byla hodnocena pomocí skóre RECIST: úplná reakce (complete response, CR), částečná reakce (partial response, PR), stabilní onemocnění (stable disease, SD) nebo progresivní onemocnění (progressive disease, PD).

Čtyři týdny po prvním podání léčby vykázalo 60 z 80 (75 %) psů úplnou reakci a za další čtyři týdny byla úplná reakce pozorována u 8 z 18 (44,4 %) zbývajících psů, kterým byla léčba podána dvakrát. Celkově tedy po podání jedné až dvou dávek veterinárního léčivého přípravku dosáhlo výsledku úplné reakce 68 ze 78 (87,2 %) psů. Z léčených psů, kteří vykázali úplnou reakci a byli k dispozici pro následnou kontrolu 8 a 12 týdnů po posledním podání přípravku, bylo 59 z 59 (100 %) a 55 z 57 (96 %) psů i nadále prosto onemocnění v místě nádoru podrobeného léčbě.

Účinnost přípravku u nádorů vysokého stupně (podle cytologického gradingu) byla hodnocena pouze v omezeném počtu případů. Přípravek STELFONTA byl podán u 10 ze 13 nádorů zařazených do studie, které byly označeny jako nádory „vysokého stupně“ nebo „s podezřením na vysoký stupeň“. Z toho 5 psů vykázalo úplnou reakci po 1 nebo 2 dávkách léčby, přičemž 4 psi byli i nadále bez výskytu nádoru po 84 dnech po posledním podání léčby. Z 5 případů úplné reakce byly 3 potvrzeny jako nádory „vysokého stupně“ a 2 jako nádory „s podezřením na vysoký stupeň“.

V této multicentrické klinické studii se u 98 % psů podrobených léčbě veterinárním léčivým přípravkem vytvořila rána v místě léčeného nádoru (tedy zamýšlená reakce na léčbu). 56,5 % těchto ran se zcela zahojilo do 28 dnů po podání léčby. Do 42. dne po podání léčby bylo zcela zahojeno 76,5 % ran. Do 84. dne po podání léčby bylo zcela zahojeno 96,5 % ran.

Farmakokinetika

Farmakokinetické parametry tigilanol-tiglátu byly hodnoceny ve studii, která sledovala systémové plazmatické hladiny u 10 psů po intratumorálním podání injekce do 5 kožních a 5 podkožních mastocytomů s doporučenou léčebnou dávkou. Dávka 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) objemu nádoru byla použita u zvířat s objemy nádoru v rozsahu od 0,1 do 6,8 cm³, což vedlo k dávkování od 0,002 do 0,145 mg/kg živé hmotnosti (průměrná hodnota 0,071 mg/kg živé hmotnosti).

Kvůli rozdílnému dávkování a omezením v časech odběru vzorků nebylo možné spolehlivě stanovit hodnoty C_{max} a AUC, měření nicméně ukazují na průměrnou hodnotu C_{max} 5,86 ng/ml (v rozmezí: 0,36–11,1 ng/ml) a průměrnou hodnotu AUC_{last} 14,59 h*ng/ml (v rozmezí: 1,62–28,92 h*ng/ml). Při určování poločasu rozpadu po intratumorálním podání injekce byla pozorována značná variabilita mezi jednotlivými případy, a to v rozmezí od 1,24–10,8 hodiny. Tigilanol-tiglát pravděpodobně vykazuje střídavou kinetiku (nepřetržité uvolňování), neboť po intravenózní infuzi dávky 0,075 mg/kg u 12 psů byl zjištěn významně kratší poločas rozpadu 0,54 hodiny.

In vitro screening metabolitů v jaterních mikrosomech u psů prokázal poločas rozpadu tigilanol-tiglátu v hepatocytech v délce 21,8 minuty, přičemž bylo zaznamenáno celkem 13 metabolitů. Metabolické produkty byly více polární a více okysličené než původní sloučenina. Studie odhalily určité substituce

funkčních skupin tohoto charakteru vedoucí ke snížené biologické aktivitě *in vitro* (> 60násobné snížení aktivity na PKC oproti původní látce).

Cesta vylučování tigilanol-tiglátu ani jeho metabolitů nebyla stanovena. Analýza vzorků moči, výkalů a slin psů léčených tímto veterinárním léčivým přípravkem prokázala výskyt tigilanol-tiglátu v izolovaných vzorcích bez trendu nebo konzistence na úrovni 11 - 44 ng/g (ml).

Pokud chcete získat informace o tomto veterinárním léčivém přípravku, kontaktujte prosím příslušného místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Република България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
R.do Centro Empresarial
Ed13-Piso 1- Esc.3
Quinta da Beloura
PT-2710-693 Sintra
Tel: + 351 219 245 020

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

VIRBAC LTD
Suffolk, IP30 9UP - U.K.
Tel: 44 (0)-1359 243243