

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

STELFONTA 1 mg/ml soluzione iniettabile per cani

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Principio attivo:

Tigilanolo tiglato 1 mg

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Per il trattamento di mastocitomi sottocutanei non resecabili, non metastatici (stadiazione dell'OMS) localizzati a livello di gomito o garretto o distalmente a esso e dei mastocitomi cutanei non resecabili, non metastatici nei cani.

I tumori devono avere un volume inferiore o pari a 8 cm³ ed essere accessibili tramite iniezione intratumorale.

4.3 Controindicazioni

Al fine di ridurne al minimo la fuoriuscita dalla superficie tumorale al momento dell'iniezione, non utilizzare il prodotto nei mastocitomi con superficie non intatta.

Non somministrare il prodotto direttamente nei margini chirurgici dopo la rimozione chirurgica di un tumore.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

L'effetto di STELFONTA sui mastocitomi è limitato alla sede di iniezione, in quanto non è attivo a livello sistemico. Pertanto, STELFONTA non deve essere usato in caso di malattia metastatica. Il trattamento non impedisce la comparsa di mastocitomi *ex novo*.

Il trattamento provoca un cambiamento nell'architettura tissutale. Pertanto, è improbabile che dopo il trattamento sia possibile ottenere una classificazione istologica accurata del tumore.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Il prodotto deve essere somministrato rigorosamente per via intratumorale, in quanto altre vie di somministrazione iniettiva sono associate a reazioni avverse. La somministrazione endovenosa (e.v.) non intenzionale deve essere sempre evitata, poiché si prevede che causi gravi effetti sistemici. Dopo l'iniezione di tigilanolone tiglato nei tessuti sottocutanei, anche a basse concentrazioni/dosi, i cani trattati hanno manifestato irrequietezza e vocalizzazione, nonché gravi reazioni locali nei siti di iniezione. L'iniezione nei tessuti non neoplastici può causare una risposta locale transitoria con conseguente infiammazione localizzata, edema, arrossamento e dolore. A seguito di iniezione sottocutanea di tigilanolone tiglato sono stati osservati casi di formazione di ferite.

Il trattamento induce una sostanziale reazione infiammatoria locale, che dura generalmente fino a circa 7 giorni. Ulteriori informazioni sulle ferite sono fornite nei paragrafi 4.6 e 5.1. Sulla base della valutazione clinica del veterinario, ove necessario occorre prendere in considerazione la possibilità di fornire ulteriore analgesia. Qualsiasi bendaggio utilizzato deve essere allentato tenendo conto dell'edema locale atteso.

Il trattamento di tumori in aree mucocutanee (palpebre, vulva, orifizio prepuziale, ano, bocca) e alle estremità (ad esempio, zampe, code) potrebbe compromettere la funzionalità a causa della perdita di tessuto associata al trattamento.

Il prodotto è irritante; pertanto, il suo impiego in prossimità di tessuti sensibili, in particolare l'occhio, deve essere evitato.

Al fine di ridurre l'insorgenza di eventi avversi locali e sistemici correlati alla degranolazione mastocitaria e al rilascio di istamina, tutti i cani trattati devono ricevere terapie di supporto concomitanti, costituite da corticosteroidi e agenti che bloccano i recettori H1 e H2, sia prima che dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.9).

Si consiglia ai proprietari di verificare la presenza di segni di potenziali reazioni di degranolazione mastocitaria. Questi includono vomito, anoressia, dolore intenso, letargia, inappetenza o tumefazione estesa. Se si osservano segni di degranolazione, contattare immediatamente il veterinario curante, in modo da poter iniziare subito un trattamento adeguato.

Dopo il trattamento, deve essere sempre disponibile acqua potabile.

La sicurezza del prodotto non è stata stabilita nei cani di età inferiore ai 12 mesi.

I tumori che si trovano completamente nel tessuto sottocutaneo senza coinvolgimento dermico possono presentare difficoltà nel determinare un punto di uscita per la rimozione del tessuto necrotico; ciò può richiedere un'incisione per consentirne il drenaggio.

Il prodotto deve essere somministrato esclusivamente da un veterinario.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Precauzioni speciali che devono essere adottate dall'operatore professionale (veterinario)

I veterinari devono informare il proprietario dell'animale domestico in merito alle precauzioni speciali che devono essere adottate a casa.

Le persone con nota ipersensibilità al tigilanolone tiglato o al glicole propilenico devono evitare contatti con il prodotto. Il prodotto è un irritante e potenzialmente un sensibilizzante della pelle.

L'auto-iniezione accidentale può provocare gravi reazioni infiammatorie locali, tra cui dolore, tumefazione, arrossamento e potenziale necrosi/formazione di ferite, la cui guarigione potrebbe richiedere diversi mesi. Durante il trattamento è necessaria cautela per evitare l'auto-iniezione. I cani sottoposti a trattamento con il prodotto devono essere adeguatamente trattenuti, anche mediante sedazione, se necessario. Utilizzare una siringa con Luer-lock per somministrare il prodotto. In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo.

Evitare l'esposizione accidentale di pelle, occhi o tramite ingestione. Direttamente dopo la somministrazione, può verificarsi una fuoriuscita del prodotto dalla sede di iniezione. Nella manipolazione del prodotto e/o nel contatto con la sede di iniezione si dovrà utilizzare una speciale attrezzatura protettiva composta da guanti impermeabili monouso e occhiali protettivi. In caso di esposizione cutanea od oculare, lavare ripetutamente con acqua la pelle o gli occhi esposti. Se si verificano sintomi come segni locali di arrossamento e tumefazione, o in caso di ingestione, rivolgersi ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo.

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza o l'allattamento non è stata stabilita. Le donne in gravidanza e le donne che allattano al seno devono prestare attenzione onde evitare l'auto-iniezione, il contatto con la sede di iniezione, con le fuoriuscite di prodotto e i detriti tumorali.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dal proprietario dell'animale:

Nei detriti della ferita potrebbero essere presenti ridotti livelli di residui di tigilanol tiglate. In caso di grave fuoriuscita di detriti della ferita, che può verificarsi nelle prime settimane successive alla somministrazione del prodotto, la ferita deve essere coperta. Se tuttavia il bendaggio della ferita è controindicato in vista della sua cicatrizzazione, il cane deve essere tenuto lontano dai bambini. I detriti della ferita devono essere manipolati solo con attrezzatura protettiva (guanti monouso).

In caso di contatto con i detriti della ferita, lavare accuratamente le aree interessate della persona. Le superfici o le lettiere contaminate devono essere accuratamente pulite/lavate.

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza o l'allattamento non è stata stabilita. Le donne in gravidanza e le donne che allattano al seno devono prestare attenzione onde evitare il contatto con la sede di iniezione, con le fuoriuscite di prodotto e i detriti tumorali.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

La manipolazione dei mastocitomi può causare la degranolazione delle cellule tumorali. La degranolazione può causare tumefazione e arrossamento nella sede del tumore e nelle aree circostanti, nonché segni clinici sistemici, tra cui ulcerazione e sanguinamento dello stomaco e complicanze potenzialmente letali, tra cui shock ipovolemico e/o una risposta infiammatoria sistemica. Al fine di ridurre l'insorgenza di eventi avversi locali e sistemici correlati alla degranolazione mastocitaria e al rilascio di istamina, tutti i cani trattati devono ricevere terapie di supporto concomitanti, costituite da corticosteroidi e agenti che bloccano i recettori H1 e H2, sia prima che dopo il trattamento.

La formazione di ferite è una reazione al trattamento attesa ed è prevista in seguito all'uso di questo medicinale veterinario in tutti i casi. Nello studio cardine sul campo, è stata osservata una superficie massima della ferita 7 giorni dopo il trattamento per la maggior parte dei pazienti, sebbene in un numero ridotto di casi le dimensioni della ferita siano aumentate fino a 14 giorni dopo il trattamento. La maggior parte delle ferite era completamente riepitelizzate entro 28-42 giorni dal trattamento (con singoli casi guariti entro il giorno 84). Nella maggior parte dei casi, la superficie della ferita aumenta con l'incremento della massa tumorale. Tuttavia, non si tratta di un elemento di previsione attendibile delle dimensioni o della gravità della ferita e dei tempi di guarigione. Queste ferite si risolvono mediante guarigione per seconda intenzione con un intervento minimo. Se ritenute necessarie dal veterinario responsabile possono essere opportune misure di gestione delle ferite. La velocità di guarigione è correlata alle dimensioni della ferita.

Eventi avversi locali comunemente segnalati, quali dolore, lividi/eritema/edema in sede di iniezione, zoppia all' arto trattato e formazione di ferite, sono correlati alla patologia localizzata. Le ferite possono estendersi a superfici significativamente più vaste delle dimensioni originarie del tumore.

Molto comune

Da lieve a moderato:

Dolore dopo l'iniezione.

Formazione di ferite in sede di iniezione, associata a dolore e zoppia.

Vomito e tachicardia.

Comune

Grave:

Zoppia, dolore, formazione di ferite in sede di iniezione e contrazione della cicatrice.

Letargia.

Da lieve a moderato:

Ingrossamento del linfonodo drenante, infezione della ferita, lividi, eritema ed edema.

Diarrea, anoressia, calo ponderale, tachipnea, letargia, piressia, cistite, appetito ridotto, nuova massa neoplastica, cambiamenti di personalità/comportamento, prurito, tremore e ulcerazione cutanea.

Anemia, neutrofilia, aumento dei neutrofili a nastro, ipoalbuminemia, leucocitosi, monocitosi e creatinichinasi elevata.

Non comune

Grave:

Infezione/cellulite, necrosi gialla (slough) della ferita.

Anoressia, appetito ridotto, sonnolenza, tachicardia, neuropatia e prurito.

Leucocitosi, aumento dei neutrofili a nastro, trombocitopenia e ALT elevata.

Crisi convulsive.

Da lieve a moderato:

Formazione di un nodulo perilesionale transitorio.

Disidratazione, emorragia, colestasi, polidipsia, poliuria, rigurgito, melena, flatulenza, incontinenza urinaria, defecazione inappropriata, eruzione maculo-papulosa, abrasione, dermatite, leccamento, irrequietezza.

Proteinuria, trombocitosi, ALT e ALP elevate, bilirubina elevata, BUN elevato, GGT elevata, trigliceridi elevati e iperkaliemia.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)

comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)

non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)

rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)

molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario nelle cagne durante la gravidanza o l'allattamento o nei cani da riproduzione non è stata stabilita. Pertanto, l'uso di questo medicinale veterinario non è raccomandato in questi animali.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Nessuna conosciuta.

Non sono stati condotti studi specifici d'interazione con il medicinale veterinario, tuttavia nelle sperimentazioni di campo non sono state osservate interazioni quando somministrato in concomitanza con corticosteroidi (prednisone / prednisolone) e agenti che bloccano i recettori H1 e H2 (ad es. difenidramina / clorfeniramina e famotidina) o con analgesici oppioidi (ad es. tramadolo cloridrato).

L'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non è stato studiato nella sperimentazione clinica cardine, poiché non sono raccomandati per l'uso concomitante con corticosteroidi.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso intratumorale.

STELFONTA è fornito come flaconcino monouso per iniezione intratumorale (IT).

La superficie del tumore dei mastociti (MCT) da trattare deve essere intatta, al fine di ridurre al minimo la fuoriuscita del prodotto dopo l'iniezione IT.

Prima di somministrare questo medicinale veterinario, è essenziale iniziare trattamenti concomitanti (corticosteroidi, agenti che bloccano i recettori H1 e H2) per far fronte al rischio di degranulazione mastocitaria. Vedere "Trattamento concomitante" di seguito.

Somministrare il medicinale veterinario in dose singola di 0,5 ml per cm³ di volume tumorale, come determinato il giorno della somministrazione (dopo l'inizio dei trattamenti concomitanti) dalle seguenti equazioni:

Calcolare le dimensioni del tumore: Volume tumorale (cm ³) = ½ [lunghezza (cm) x larghezza (cm) x altezza (cm)]
Calcolare la dose: Volume della dose di STELFONTA (ml) da iniettare = Volume tumorale (cm ³) x 0,5

La **dose massima** del medicinale veterinario è pari a 0,15 ml/kg di peso corporeo (corrispondenti a 0,15 mg di tigilanolone tigliato/kg di peso corporeo), e non deve superare i 4 ml somministrati per cane, indipendentemente dal numero di tumori trattati, dal volume tumorale o dal peso corporeo del cane.

La **dose minima** del medicinale veterinario è pari a 0,1 ml, indipendentemente dal volume tumorale o dal peso corporeo del cane.

Prima del trattamento devono essere messe in atto misure igieniche appropriate (come la tosatura dell'area trattata).

Una volta determinata la dose corretta del medicinale veterinario, prelevare il volume richiesto in una siringa Luer-lock sterile con un ago da 23-27 gauge.

Prestare particolare attenzione a evitare la manipolazione del tumore in modo da ridurre al minimo il rischio di degranulazione. Per iniettare, inserire l'ago nella massa tumorale in un'unica sede di iniezione. Mentre si applica una pressione uniforme sullo stantuffo della siringa, spostare l'ago avanti e indietro a ventaglio per iniettare il medicinale veterinario in diverse sedi all'interno del tumore. Prestare attenzione a limitare le iniezioni solo alla massa tumorale (nessuna iniezione nei margini o oltre la periferia del tumore).

Quando la dose totale del medicinale veterinario è stata somministrata, attendere fino a 5 secondi prima di rimuovere l'ago dal tumore in modo da consentire la dispersione nei tessuti.

Il sito di applicazione deve essere bendato per il primo giorno dopo il trattamento, al fine di prevenire il contatto diretto con residui o fuoriuscite di prodotto. Maneggiare il bendaggio con i guanti onde evitare il contatto con il prodotto. In caso di grave fuoriuscita di detriti della ferita, che può verificarsi nelle prime settimane successive alla somministrazione del prodotto, la ferita deve essere bendata.

Se 4 settimane dopo il trattamento iniziale il tessuto tumorale permane e la superficie della massa residua è intatta, può essere somministrata una seconda dose. Le dimensioni del tumore residuo devono essere misurate e la nuova dose deve essere calcolata prima della somministrazione della seconda dose.

Trattamento concomitante

I seguenti farmaci devono essere somministrati contemporaneamente a ogni trattamento con STELFONTA per contrastare la potenziale degranolazione mastocitaria:

Corticosteroidi (prednisone o prednisolone orale): iniziare il trattamento 2 giorni prima di quello con STELFONTA alla dose complessiva di 1 mg/kg, somministrato a 0,5 mg/kg per via orale due volte al giorno e continuare quotidianamente fino a 4 giorni dopo il trattamento (vale a dire per 7 giorni in totale). Quindi ridurre i corticosteroidi a una dose singola di 0,5 mg/kg per via orale, una volta al giorno per altri 3 giorni.

Agenti bloccanti i recettori H1 e H2: iniziare il trattamento il giorno della somministrazione di STELFONTA e continuare per 8 giorni (vedere paragrafo 5.1).

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

In uno studio di laboratorio sulla sicurezza condotto su giovani cani Beagle maschi sani, sono stati osservati segni di sovradosaggio, come ad esempio vomito, a seguito di un'infusione endovenosa di 0,05 mg/kg di peso corporeo di tigilanolone tigilato per 15 minuti. Ulteriori segni come andatura ondeggiante, tachipnea e posizione laterale si sono manifestati a seguito di un'infusione endovenosa a una dose di 0,10-0,15 mg/kg di peso corporeo per 15 minuti. Questi segni erano gravi, ma autolimitanti. Apatia, midriasi, crisi convulsive e infine morte sono state osservate dopo un'infusione endovenosa di 15 minuti a 0,225 mg/kg di peso corporeo.

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di STELFONTA. In caso di eventi avversi durante o dopo il sovradosaggio, il trattamento di supporto deve essere somministrato a discrezione del veterinario curante.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: agente antineoplastico – attivatore della proteina chinasi C, tigilanolone tigilato

Codice ATCvet: QL01XX91

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gli effetti farmacodinamici del tigilanolone tigilato sono stati esaminati in numerosi studi su modelli murini *in vitro* e *in vivo*; non sono stati condotti studi farmacodinamici nei cani o in cellule tumorali dei mastociti. In questi studi farmacologici non clinici, è stato dimostrato che il tigilanolone tigilato attiva la cascata di segnalazione della proteina chinasi C (PKC). Inoltre, la necrosi è indotta nelle cellule a diretto contatto con il tigilanolone tigilato.

Una singola iniezione intratumorale di tiglianolo tigliato ha dimostrato di suscitare una risposta infiammatoria rapida e localizzata, attraverso l'attivazione della PKC, la perdita di integrità della vascolarizzazione del tumore e l'induzione della morte delle cellule tumorali. Questi processi hanno portato alla necrosi emorragica e alla distruzione della massa tumorale.

Nei cani trattati con tiglianolo tigliato, il trattamento provoca una risposta infiammatoria acuta con tumefazione ed eritema che si estendono ai margini del tumore e alle aree immediatamente circostanti. Questa risposta infiammatoria acuta si risolve generalmente entro 48-96 ore. La distruzione necrotica del tumore si osserva entro 4-7 giorni dal trattamento, ma a volte richiede più tempo. Nei cani, questo processo è caratterizzato da annerimento, riduzione e "ammorbidimento" del tumore e dalla fuoriuscita di una secrezione densa composta da resti di tumore e sangue secco. La massa tumorale necrotica inizierà a degenerare attraverso la superficie ischemica formando una ferita con una malformazione simile a una tasca o un cratere. Il tessuto di granulazione sano riempie quindi rapidamente il letto della ferita appena creato e la chiusura completa della ferita si verifica in genere entro 4-6 settimane.

L'efficacia e la sicurezza del medicinale veterinario sono state valutate in uno studio clinico multicentrico su 123 cani di proprietà di clienti con un singolo tumore dei mastociti che misurava fino a 10 cm³ al momento del trattamento iniziale.

I cani di età pari o superiore a un anno sono stati inclusi nello studio se avevano ricevuto una diagnosi di MCT sottocutaneo localizzato a livello di gomito o garretto o distalmente ad esso, o di MCT cutaneo, allo stadio Ia o IIIa (stadiazione dell'OMS) senza coinvolgimento linfonodale regionale o segni clinici di malattia sistemica. I cani inclusi avevano un tumore misurabile inferiore a 10 cm³ che non presentava escoriazione o abrasione e che non costituiva una recidiva a seguito di chirurgia, radioterapia o terapia sistemica.

In concomitanza, sono stati somministrati i seguenti farmaci. Il prednisone o il prednisolone è stato iniziato 2 giorni prima del trattamento dello studio a una dose di 0,5 mg/kg per via orale due volte al giorno per 7 giorni (2 giorni prima, il giorno del trattamento e 4 giorni dopo il trattamento), quindi portato a 0,5 mg/kg una volta al giorno per altri 3 giorni. La famotidina (0,5 mg/kg per via orale due volte al giorno) e la difenidramina (2 mg/kg per via orale due volte al giorno) sono state iniziate il giorno del trattamento dello studio e proseguite per 7 giorni. Il trattamento con il medicinale veterinario è stato somministrato una volta, il giorno del trattamento, e nuovamente 4 settimane dopo in caso di riscontro di tumore residuo. La risposta tumorale è stata misurata tramite i punteggi RECIST: risposta completa (CR), risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) o malattia progressiva (PD).

Quattro settimane dopo il primo trattamento, 60/80 (75 %) hanno raggiunto una risposta completa (CR) e altre quattro settimane dopo la CR è stata osservata in 8/18 (44,4 %) dei restanti cani trattati due volte. Pertanto, nel complesso 68/78 (87,2 %) cani hanno ottenuto un risultato di CR dopo una o due dosi del medicinale veterinario. Dei cani trattati con CR, disponibili per il follow-up 8 e 12 settimane dopo l'ultima iniezione, 59/59 (100 %) e 55/57 (96 %), rispettivamente, non presentavano recidive nella sede del tumore trattato.

L'efficacia del prodotto nei tumori di grado elevato (come determinato dalla classificazione citologica) è stata valutata solo in un numero limitato di casi. Dieci tumori su 13 nello studio, che erano stati classificati come "di grado elevato" o "di sospetto grado elevato", hanno ricevuto STELFONTA. Di questi, 5 hanno ottenuto una risposta completa dopo 1 o 2 trattamenti, quattro dei quali erano ancora indenni da tumore dopo 84 giorni dal trattamento finale. Dei 5 casi di risposta completi, 3 sono stati confermati "di grado elevato" e 2 erano "di sospetto grado elevato".

In questo studio clinico multicentrico, il 98 % dei cani trattati con il medicinale veterinario ha sviluppato una ferita nella sede del tumore trattato (una reazione al trattamento prevista). Il 56,5 % di

tali ferite era completamente guarito dopo 28 giorni dal trattamento. Entro 42 giorni dopo il trattamento, il 76,5 % delle ferite era completamente guarito. Entro 84 giorni dopo il trattamento, il 96,5 % delle ferite era completamente guarito.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici del tigilanolone tiglato sono stati valutati in uno studio di monitoraggio dei livelli plasmatici sistemici di 10 cani dopo iniezione intratumorale in 5 MCT cutanei e 5 sottocutanei con il dosaggio raccomandato. È stata utilizzata una dose di 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) di volume tumorale in animali con volumi tumorali compresi tra 0,1 e 6,8 cm³, con conseguenti dosi comprese tra 0,002 e 0,145 mg/kg di peso corporeo (media 0,071 mg/kg di peso corporeo).

A causa della variabilità delle dosi e delle limitazioni nei punti temporali di campionamento, non è stato possibile ottenere una determinazione attendibile dei valori di C_{max} e AUC, ma le misurazioni hanno indicato una C_{max} media di 5,86 ng/ml (intervallo: 0,36–11,1 ng/ml) e una AUC_{last} media di 14,59 h*ng/ml (intervallo: 1,62–28,92 h*ng/ml). È stata osservata un'ampia variabilità interindividuale nel determinare l'emivita dopo iniezione intratumorale, compresa tra 1,24 e 10,8 ore. Il tigilanolone tiglato sembra presentare una cinetica flip-flop (tasso di rilascio prolungato) poiché è stata determinata un'emivita considerevolmente più breve di 0,54 ore dopo infusione endovenosa di 0,075 mg/kg in 12 cani.

Lo screening dei metaboliti *in vitro* nei microsomi epatici canini ha dimostrato un'emivita del tigilanolone tiglato negli epatociti di 21,8 minuti e un totale di tredici metaboliti. I prodotti metabolici erano più polari e ossigenati rispetto al composto originario. Gli studi hanno mostrato alcune sostituzioni di gruppi funzionali di questa natura con conseguente riduzione dell'attività biologica *in vitro* (riduzione superiore a 60 volte dell'attività su PKC rispetto al composto originario).

La via di escrezione del tigilanolone tiglato o dei suoi metaboliti non è stata determinata. L'analisi di campioni di urina, feci e saliva di cani trattati con il medicinale veterinario mostra la comparsa di tigilanolone tiglato in campioni isolati senza tendenza o uniformità a livelli di 11-44 ng/g (ml).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico
Sodio acetato triidrato
Acido acetico, glaciale
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 48 mesi.
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: usare immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Flaconcino in vetro incolore con tappo in gomma clorobutilica rivestita, sigillo in alluminio e pulsante superiore a scatto in polipropilene, contenente 2 ml.

Numero di unità posologiche:

1 flaconcino per scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/19/248/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/01/2020.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. INDICAZIONE DEI LMR**
- D. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEI LMR

Non pertinente.

D. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Per l'uso esclusivo da parte del medico veterinario.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**Scatola di cartone****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

STELFONTA 1 mg/ml soluzione iniettabile per cani
tigilanol tiglato

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

tigilanol tiglato 1 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

2 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)**7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intratumorale.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA**9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.
L'iniezione accidentale è pericolosa.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}
Dopo la perforazione usare immediatamente.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/19/248/001

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino 2 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

STELFONTA 1 mg/ml soluzione iniettabile per cani
tigilanol tiglata



2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

tigilanol tiglata 1 mg/ml

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

2 ml

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intratumorale.

5. TEMPO(I) DI ATTESA

6. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

7. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}
Dopo la perforazione usare immediatamente.

8. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

**FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:
STELFONTA 1 mg/ml soluzione iniettabile per cani**

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

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

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

STELFONTA 1 mg/ml soluzione iniettabile per cani
Tigilanolo tiglato (tigilanol tiglato)

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ogni ml contiene:

Principio attivo:

tigilanolo tiglato (tigilanol tiglato) 1 mg

4. INDICAZIONE(I)

Per il trattamento di mastocitomi sottocutanei non resecabili, non metastatici (stadiazione dell'OMS) localizzati a livello di gomito o garretto o distalmente ad esso e dei mastocitomi cutanei non resecabili, non metastatici nei cani. I tumori devono avere un volume inferiore o pari a 8 cm³ ed essere accessibili tramite iniezione intratumorale.

5. CONTROINDICAZIONI

Al fine di ridurne al minimo la fuoriuscita dalla superficie tumorale al momento dell'iniezione, non utilizzare il prodotto nei mastocitomi con superficie non intatta.

Non somministrare il prodotto direttamente nei margini chirurgici dopo la rimozione chirurgica di un tumore.

6. REAZIONI AVVERSE

La manipolazione dei mastocitomi può causare la degranolazione delle cellule tumorali. La degranolazione può causare tumefazione e arrossamento nella sede del tumore e nelle aree circostanti, nonché segni clinici sistemici, tra cui ulcerazione e sanguinamento dello stomaco e complicanze

potenzialmente letali, tra cui shock ipovolemico e/o una risposta infiammatoria sistemica. Al fine di ridurre l'insorgenza di eventi avversi locali e sistemici correlati alla degranolazione mastocitaria e al rilascio di istamina, tutti i cani trattati devono ricevere terapie di supporto concomitanti, costituite da corticosteroidi e agenti che bloccano i recettori H1 e H2, sia prima che dopo il trattamento.

La formazione di ferite è una reazione al trattamento attesa ed è prevista in seguito all'uso di questo medicinale veterinario in tutti i casi. Nello studio cardine sul campo, è stata osservata una superficie massima della ferita 7 giorni dopo il trattamento per la maggior parte dei pazienti, sebbene in un numero ridotto di casi le dimensioni della ferita siano aumentate fino a 14 giorni dopo il trattamento. La maggior parte delle ferite era completamente riepitelizzate entro 28-42 giorni dal trattamento (con singoli casi guariti entro il giorno 84). Nella maggior parte dei casi, la superficie della ferita aumenta con l'incremento della massa tumorale. Tuttavia, non si tratta di un elemento di previsione attendibile delle dimensioni o della gravità della ferita e dei tempi di guarigione. Queste ferite si risolvono mediante guarigione per seconda intenzione con un intervento minimo. Se ritenute necessarie dal veterinario responsabile possono essere opportune misure di gestione delle ferite. La velocità di guarigione è correlata alle dimensioni della ferita.

Eventi avversi locali comunemente segnalati, quali dolore, lividi/eritema/edema in sede di iniezione, zoppia all'arto trattato e formazione di ferite, sono correlati alla patologia localizzata. Le ferite possono estendersi a superfici significativamente più vaste delle dimensioni originarie del tumore.

Molto comune

Da lieve a moderato:

Dolore dopo l'iniezione.

Formazione di ferite in sede di iniezione, associata a dolore e zoppia.

Vomito e tachicardia.

Comune

Grave:

Zoppia, dolore, formazione di ferite in sede di iniezione e contrazione di cicatrice.

Letargia.

Da lieve a moderato:

Ingrossamento del linfonodo drenante, infezione della ferita, lividi, eritema ed edema.

Diarrea, anoressia, calo ponderale, tachipnea, letargia, piressia, cistite, appetito ridotto, massa neoplastica nuova, cambiamenti di personalità/comportamento, prurito, tremore e ulcerazione cutanea.

Anemia, neutrofilia, aumento dei neutrofili a nastro, ipoalbuminemia, leucocitosi, monocitosi e creatinichinasi elevata.

Non comune

Grave:

Infezione/cellulite, necrosi gialla (slough) della ferita.

Anoressia, appetito ridotto, sonnolenza, tachicardia, neuropatia e prurito.

Leucocitosi, aumento dei neutrofili a nastro, trombocitopenia e ALT elevata.

Crisi convulsive.

Da lieve a moderato:

Formazione di un nodulo perilesionale transitorio.

Disidratazione, emorragia, colestasi, polidipsia, poliuria, rigurgito, melena, flatulenza, incontinenza urinaria, defecazione inappropriata, eruzione maculo-papulosa, abrasione, dermatite, leccamento, irrequietezza.

Proteinuria, trombocitosi, ALT e ALP elevate, bilirubina elevata, BUN elevato, GGT elevata, trigliceridi elevati e iperkaliemia.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)

- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)

- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani



8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

STELFONTA è fornito come flaconcino monouso per iniezione intratumorale (IT).

La superficie del tumore dei mastociti (MCT) da trattare deve essere intatta e si prevede una minima fuoriuscita di prodotto dalla superficie tumorale dopo l'iniezione IT.

Prima di somministrare questo medicinale veterinario, è essenziale iniziare trattamenti concomitanti (corticosteroidi, agenti che bloccano i recettori H1 e H2) per far fronte al rischio di degranolazione mastocitaria. Vedere "Trattamento concomitante" di seguito.

Somministrare il medicinale veterinario in dose singola di 0,5 ml per cm³ di volume tumorale, come determinato il giorno della somministrazione (dopo l'inizio dei trattamenti concomitanti) dalle seguenti equazioni:

<p>Calcolare le dimensioni del tumore:</p>
--

<p>Volume tumorale (cm³) = ½ [lunghezza (cm) x larghezza (cm) x altezza (cm)]</p>
--

<p>Calcolare la dose:</p>

<p>Volume della dose di STELFONTA (ml) da iniettare = Volume tumorale (cm³) x 0,5</p>
--

La **dose massima** del medicinale veterinario è pari a 0,15 ml/kg di peso corporeo (corrispondenti a 0,15 mg di tigilanol tiglate/kg di peso corporeo), e non deve superare i 4 ml somministrati per cane, indipendentemente dal numero di tumori trattati, dal volume tumorale o dal peso corporeo del cane.

La **dose minima** del medicinale veterinario è pari a 0,1 ml, indipendentemente dal volume tumorale o dal peso corporeo del cane.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Prima del trattamento devono essere messe in atto misure igieniche appropriate (come la tosatura dell'area trattata).

Una volta determinata la dose corretta del medicinale veterinario, prelevare il volume richiesto in una siringa Luer-lock sterile con un ago da 23-27 gauge.

Prestare particolare attenzione a evitare la manipolazione del tumore in modo da ridurre al minimo il rischio di degranolazione. Per iniettare, inserire l'ago nella massa tumorale in un'unica sede di iniezione. Mentre si applica una pressione uniforme sullo stantuffo della siringa, spostare l'ago avanti e indietro a ventaglio per iniettare il medicinale veterinario in diverse sedi all'interno del tumore. Prestare attenzione a limitare le iniezioni solo alla massa tumorale (nessuna iniezione nei margini o oltre la periferia del tumore).

Quando la dose totale del medicinale veterinario è stata somministrata, attendere fino a 5 secondi prima di rimuovere l'ago dal tumore in modo da consentire la dispersione nei tessuti.

Il sito di applicazione deve essere bendato per il primo giorno dopo il trattamento, al fine di prevenire il contatto diretto con residui o fuoriuscite di prodotto. Maneggiare il bendaggio con i guanti onde evitare il contatto con il prodotto. In caso di grave fuoriuscita di detriti della ferita, che può verificarsi nelle prime settimane successive alla somministrazione del prodotto, la ferita deve essere bendata.

Se 4 settimane dopo il trattamento iniziale il tessuto tumorale permane e la superficie della massa residua è intatta, può essere somministrata una seconda dose. Le dimensioni del tumore residuo devono essere misurate e la nuova dose deve essere calcolata prima della somministrazione della seconda dose.

Trattamento concomitante

I seguenti farmaci devono essere somministrati contemporaneamente a ogni trattamento con STELFONTA per contrastare la potenziale degranolazione mastocitaria:

Corticosteroidi (prednisone o prednisolone orale): iniziare il trattamento 2 giorni prima della somministrazione di STELFONTA alla dose complessiva di 1 mg/kg, somministrato in 0,5 mg/kg per via orale due volte al giorno e continuare quotidianamente fino a 4 giorni dopo il trattamento (vale a dire per 7 giorni in totale). Quindi ridurre i corticosteroidi a una dose singola di 0,5 mg/kg per via orale, una volta al giorno per altri 3 giorni.

Agenti bloccanti i recettori H1 e H2: iniziare il trattamento il giorno della somministrazione di STELFONTA e continuare per 8 giorni.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Dopo la perforazione, usare immediatamente.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta o sulla scatola dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

L'effetto di STELFONTA sui mastocitomi è limitato alla sede di iniezione, in quanto non è attivo a livello sistemico. Pertanto, STELFONTA non deve essere usato in caso di malattia metastatica. Il trattamento non impedisce la comparsa di mastocitomi *ex novo*.

Il trattamento provoca un cambiamento nell'architettura tissutale. Pertanto, è improbabile che dopo il trattamento sia possibile ottenere una classificazione istologica accurata del tumore.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Il prodotto deve essere somministrato rigorosamente per via intratumorale, in quanto altre vie di somministrazione iniettiva sono associate a reazioni avverse. La somministrazione endovenosa (e.v.) non intenzionale deve essere sempre evitata, poiché si prevede che causi gravi effetti sistemici.

Dopo l'iniezione di tiglianolo tigliato nei tessuti sottocutanei, anche a basse concentrazioni/dosi, i cani trattati hanno manifestato irrequietezza e vocalizzazione, nonché gravi reazioni locali nei siti di iniezione. L'iniezione nei tessuti non neoplastici può causare una risposta locale transitoria con conseguente infiammazione localizzata, edema, arrossamento e dolore. A seguito di iniezione sottocutanea di tiglianolo tigliato sono stati osservati casi di formazione di ferite.

Il trattamento induce una sostanziale reazione infiammatoria locale, che dura generalmente fino a circa 7 giorni. Sulla base della valutazione clinica del veterinario, ove necessario occorre prendere in considerazione la possibilità di fornire ulteriore analgesia. Qualsiasi bendaggio utilizzato deve essere allentato tenendo conto dell'edema locale atteso.

Il trattamento di tumori in aree mucocutanee (palpebre, vulva, orifizio prepuziale, ano, bocca) e alle estremità (ad esempio, zampe, code) potrebbe compromettere la funzionalità a causa della perdita di tessuto associata al trattamento.

Il prodotto è irritante; pertanto, il suo impiego in prossimità di tessuti sensibili, in particolare l'occhio, deve essere evitato.

Al fine di ridurre l'insorgenza di eventi avversi locali e sistemici correlati alla degranolazione mastocitaria e al rilascio di istamina, tutti i cani trattati devono ricevere terapie di supporto concomitanti, costituite da corticosteroidi e agenti che bloccano i recettori H1 e H2, sia prima che dopo il trattamento.

Si consiglia ai proprietari di verificare la presenza di segni di potenziali reazioni di degranolazione mastocitaria. Questi includono vomito, anoressia, dolore intenso, letargia, inappetenza o tumefazione estesa. Se si osservano segni di degranolazione, contattare immediatamente il veterinario curante, in modo da poter iniziare subito un trattamento adeguato.

Dopo il trattamento, deve essere sempre disponibile acqua potabile.

La sicurezza del prodotto non è stata stabilita nei cani di età inferiore ai 12 mesi.

I tumori che si trovano completamente nel tessuto sottocutaneo senza coinvolgimento dermico possono presentare difficoltà nel determinare un punto di uscita per la rimozione del tessuto necrotico; ciò può richiedere un'incisione per consentirne il drenaggio.

Il prodotto deve essere somministrato esclusivamente da un veterinario.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Precauzioni speciali che devono essere adottate dall'operatore professionale (veterinario)

I veterinari devono informare il proprietario dell'animale domestico in merito alle precauzioni speciali che devono essere adottate a casa.

Le persone con nota ipersensibilità al tiglianolo tiglato o al glicole propilenico devono evitare contatti con il prodotto. Il prodotto è un irritante e potenzialmente un sensibilizzante della pelle.

L'auto-iniezione accidentale può provocare gravi reazioni infiammatorie locali, tra cui dolore, tumefazione, arrossamento e potenziale necrosi/formazione di ferite, la cui guarigione potrebbe richiedere diversi mesi. Durante il trattamento è necessaria cautela per evitare l'auto-iniezione. I cani sottoposti a trattamento con il prodotto devono essere adeguatamente trattenuti, anche mediante sedazione, se necessario. Utilizzare una siringa con Luer-lock per somministrare il prodotto. In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo.

Evitare l'esposizione accidentale di pelle, occhi o tramite ingestione. Direttamente dopo la somministrazione, può verificarsi una fuoriuscita del prodotto dalla sede di iniezione. Nella manipolazione del prodotto e/o nel contatto con la sede di iniezione si dovrà utilizzare una speciale attrezzatura protettiva composta da guanti impermeabili monouso e occhiali protettivi. In caso di esposizione cutanea od oculare, lavare ripetutamente con acqua la pelle o gli occhi esposti. Se si verificano sintomi come segni locali di arrossamento e tumefazione, o in caso di ingestione, rivolgersi ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo.

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza o l'allattamento non è stata stabilita. Le donne in gravidanza e le donne che allattano al seno devono prestare attenzione onde evitare l'auto-iniezione, il contatto con la sede di iniezione e con le fuoriuscite di prodotto nonché i detriti tumorali.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dal proprietario dell'animale:

Nei detriti della ferita potrebbero essere presenti ridotti livelli di residui di tiglianolo tiglato. In caso di grave fuoriuscita di detriti della ferita, che può verificarsi nelle prime settimane successive alla somministrazione del prodotto, la ferita deve essere coperta. Se tuttavia il bendaggio della ferita è controindicato in vista della sua cicatrizzazione, il cane deve essere tenuto lontano dai bambini. I detriti della ferita devono essere manipolati solo con attrezzatura protettiva (guanti monouso).

In caso di contatto con i detriti della ferita, lavare accuratamente le aree interessate della persona. Le superfici o le lettiere contaminate devono essere accuratamente pulite/lavate.

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza o l'allattamento non è stata stabilita. Le donne in gravidanza e le donne che allattano al seno devono prestare attenzione onde evitare il contatto con la sede di iniezione, con le fuoriuscite di prodotto e i detriti tumorali.

Gravidanza, allattamento e fertilità:

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza o l'allattamento o nei cani da riproduzione non è stata stabilita. Pertanto, l'uso di questo medicinale veterinario non è raccomandato in questi animali.

Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione:

Nessuna conosciuta.

Non sono stati condotti studi specifici d'interazione con il medicinale veterinario, tuttavia nelle sperimentazioni di campo non sono state osservate interazioni quando somministrato in concomitanza con corticosteroidi (prednisone / prednisolone) e agenti che bloccano i recettori H1 e H2 (ad es. difenidramina / clorfeniramina e famotidina) o con analgesici oppioidi (ad es. tramadolo cloridrato).

L'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non è stato studiato nella sperimentazione clinica cardine, poiché non sono raccomandati per l'uso concomitante con corticosteroidi.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

In uno studio di laboratorio sulla sicurezza condotto su giovani cani Beagle maschi sani, sono stati osservati segni di sovradosaggio, come ad esempio vomito, a seguito di un'infusione endovenosa di 0,05 mg/kg di peso corporeo di tigilanolone tiglato per 15 minuti. Ulteriori segni come andatura ondeggiante, tachipnea e posizione laterale si sono manifestati a seguito di un'infusione endovenosa a una dose di 0,10-0,15 mg/kg di peso corporeo di tigilanolone tiglato per 15 minuti. Questi segni erano gravi, ma autolimitanti. Apatia, midriasi, crisi convulsive e infine morte sono state osservate dopo un'infusione endovenosa di 15 minuti con 0,225 mg/kg di peso corporeo.

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di STELFONTA. In caso di eventi avversi durante o dopo il sovradosaggio, il trattamento di supporto deve essere somministrato a discrezione del veterinario curante.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTRE INFORMAZIONI

Numero di unità posologiche: flaconcino da 2 ml

Meccanismo d'azione

Gli effetti farmacodinamici del tigilanolone tiglato sono stati esaminati in numerosi studi su modelli murini *in vitro* e *in vivo*; non sono stati condotti studi farmacodinamici nei cani o in cellule tumorali dei mastociti. In questi studi farmacologici non clinici, è stato dimostrato che il tigilanolone tiglato attiva la cascata di segnalazione della proteina chinasi C (PKC). Inoltre, la necrosi è indotta nelle cellule a diretto contatto con il tigilanolone tiglato.

Una singola iniezione intratumorale di tigilanolone tiglato ha dimostrato di suscitare una risposta infiammatoria rapida e localizzata, attraverso l'attivazione della PKC, la perdita di integrità della vascolarizzazione del tumore e l'induzione della morte delle cellule tumorali. Questi processi hanno portato alla necrosi emorragica e alla distruzione della massa tumorale.

Nei cani trattati con tigilanolone tiglato, il trattamento provoca una risposta infiammatoria acuta con tumefazione ed eritema che si estendono ai margini del tumore e alle aree immediatamente

circostanti. Questa risposta infiammatoria acuta si risolve generalmente entro 48-96 ore. La distruzione necrotica del tumore si osserva entro 4-7 giorni dal trattamento, ma a volte richiede più tempo. Nei cani, questo processo è caratterizzato da annerimento, riduzione e “ammorbidente” del tumore e dalla fuoriuscita di una secrezione densa composta da resti di tumore e sangue secco. La massa tumorale necrotica inizierà a degenerare attraverso la superficie ischemica formando una ferita con una malformazione simile a una tasca o un cratere. Il tessuto di granulazione sano riempie quindi rapidamente il letto della ferita appena creato e la chiusura completa della ferita si verifica in genere entro 4-6 settimane.

Efficacia

L'efficacia e la sicurezza del medicinale veterinario sono state valutate in uno studio clinico multicentrico su 123 cani di proprietà di clienti con un singolo tumore dei mastociti che misurava fino a 10 cm³ al momento del trattamento iniziale.

I cani di età pari o superiore a un anno sono stati inclusi nello studio se avevano ricevuto una diagnosi di MCT sottocutaneo localizzato a livello di gomito o garretto o distalmente a esso, o di MCT cutaneo, allo stadio Ia o IIIa (stadiazione dell'OMS) senza coinvolgimento linfonodale regionale o segni clinici di malattia sistemica. I cani inclusi avevano un tumore misurabile inferiore a 10 cm³ che non presentava escoriazione o abrasione e che non costituiva una recidiva a seguito di chirurgia, radioterapia o terapia sistemica.

In concomitanza, sono stati somministrati i seguenti farmaci. Il prednisone o il prednisolone è stato iniziato 2 giorni prima del trattamento dello studio a una dose di 0,5 mg/kg per via orale due volte al giorno per 7 giorni (2 giorni prima, il giorno del trattamento e 4 giorni dopo il trattamento), quindi portato a 0,5 mg/kg una volta al giorno per altri 3 giorni. La famotidina (0,5 mg/kg per via orale due volte al giorno) e la difenidramina (2 mg/kg per via orale due volte al giorno) sono state iniziate il giorno del trattamento dello studio e proseguite per 7 giorni. Il trattamento con il medicinale veterinario è stato somministrato una volta, il giorno del trattamento, e nuovamente 4 settimane dopo in caso di riscontro di tumore residuo. La risposta tumorale è stata misurata tramite i punteggi RECIST: risposta completa (CR), risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) o malattia progressiva (PD).

Quattro settimane dopo il primo trattamento, 60/80 (75 %) hanno raggiunto una risposta completa (CR) e altre quattro settimane dopo la CR è stata osservata in 8/18 (44,4 %) dei restanti cani trattati due volte. Pertanto, nel complesso 68/78 (87,2 %) cani hanno ottenuto un risultato di CR dopo una o due dosi del medicinale veterinario. Dei cani trattati con CR, disponibili per il follow-up 8 e 12 settimane dopo l'ultima iniezione, 59/59 (100 %) e 55/57 (96 %), rispettivamente, non presentavano recidive nella sede del tumore trattato.

L'efficacia del prodotto nei tumori di grado elevato (come determinato dalla classificazione citologica) è stata valutata solo in un numero limitato di casi. Dieci tumori su 13 nello studio, che erano stati classificati come "di grado elevato" o "di sospetto grado elevato", hanno ricevuto STELFONTA. Di questi, 5 hanno ottenuto una risposta completa dopo 1 o 2 trattamenti, quattro dei quali erano ancora indenni da tumore dopo 84 giorni dal trattamento finale. Dei 5 casi di risposta completi, 3 sono stati confermati "di grado elevato" e 2 erano "di sospetto grado elevato".

In questo studio clinico multicentrico, il 98 % dei cani trattati con il medicinale veterinario ha sviluppato una ferita nella sede del tumore trattato (una reazione al trattamento prevista). Il 56,5 % di tali ferite era completamente guarito dopo 28 giorni dal trattamento. Entro 42 giorni dopo il trattamento, il 76,5 % delle ferite era completamente guarito. Entro 84 giorni dopo il trattamento, il 96,5 % delle ferite era completamente guarito.

Farmacocinetica

I parametri farmacocinetici del tiglianolo tiglato sono stati valutati in uno studio di monitoraggio dei livelli plasmatici sistemici di 10 cani dopo iniezione intratumorale in 5 MCT cutanei e 5 sottocutanei con il dosaggio raccomandato. È stata utilizzata una dose di 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) di volume tumorale in animali con volumi tumorali compresi tra 0,1 e 6,8 cm³, con conseguenti dosi comprese tra 0,002 e 0,145 mg/kg di peso corporeo (media 0,071 mg/kg di peso corporeo).

A causa della variabilità delle dosi e delle limitazioni nei punti temporali di campionamento, non è stato possibile ottenere una determinazione attendibile dei valori di C_{max} e AUC, ma le misurazioni hanno indicato una C_{max} media di 5,86 ng/ml (intervallo: 0,36-11,1 ng/ml) e una AUC_{last} media di 14,59 h*ng/ml (intervallo: 1,62-28,92 h*ng/ml). È stata osservata un'ampia variabilità interindividuale nel determinare l'emivita dopo iniezione intratumorale compresa tra 1,24 e 10,8 ore. Il tiglianolo tiglato sembra presentare una cinetica flip-flop (tasso di rilascio prolungato) poiché è stata determinata un'emivita considerevolmente più breve di 0,54 ore dopo infusione endovenosa di 0,075 mg/kg in 12 cani.

Lo screening dei metaboliti *in vitro* nei microsomi epatici canini ha dimostrato un'emivita del tiglianolo tiglato negli epatociti di 21,8 minuti e un totale di tredici metaboliti. I prodotti metabolici erano più polari e ossigenati rispetto al composto originario. Gli studi hanno mostrato alcune sostituzioni di gruppi funzionali di questa natura con conseguente riduzione dell'attività biologica *in vitro* (riduzione superiore a 60 volte dell'attività su PKC rispetto al composto originario).

La via di escrezione del tiglianolo tiglato o dei suoi metaboliti non è stata determinata. L'analisi di campioni di urina, feci e saliva di cani trattati con il medicinale veterinario mostra la comparsa di tiglianolo tiglato in campioni isolati senza tendenza o uniformità a livelli di 11-44 ng/g (ml).

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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
France
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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Francia

VIRBAC France
13^e 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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francija
Tel. +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
Svezia
Tel. +45 75521244

United Kingdom

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