

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera:

Substancja czynna:

Tyglan tigilanolu 1 mg

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie nieoperacyjnych, nieprzerzutowych (wg klasyfikacji WHO) guzów podskórnych z komórek tłuszczowych umiejscowionych w stawie łokciowym lub stawie skokowym bądź dystalnie w stosunku do nich oraz nieoperacyjnych, nieprzerzutowych guzów skórnych z komórek tłuszczowych u psów. Objętość guza nie może przekraczać 8 cm³. Musi istnieć możliwość wykonania wstrzyknięcia produktu doguzowo.

4.3 Przeciwwskazania

W celu zminimalizowania wycieku produktu z powierzchni guza po wstrzyknięciu nie należy podawać produktu w przypadku guzów z komórek tłuszczowych o uszkodzonej powierzchni. Nie należy podawać produktu bezpośrednio do marginesu chirurgicznego po resekcji guza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Wpływ produktu leczniczego weterynaryjnego STELFONTA na guzy z komórek tłuszczowych jest ograniczony do miejsca wstrzyknięcia, ponieważ nie działa on ogólnoustrojowo. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego weterynaryjnego STELFONTA w przypadku choroby z przerzutami. Leczenie nie zapobiega rozwojowi guzów z komórek tłuszczowych *de novo*. Leczenie powoduje zmianę architektury tkanek. W związku z tym rzetelna ocena stadium histologicznego guza po leczeniu jest mało prawdopodobna.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Produkt należy podawać wyłącznie doguzowo, ponieważ inne drogi wstrzyknięcia są związane z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Przez cały czas należy unikać przypadkowego podania dożylnego, ponieważ spowoduje to poważne skutki ogólnoustrojowe. Po wstrzyknięciu tyglanu tigilanolu do tkanek podskórnych, nawet przy niskich stężeniach/dawkach, u leczonych psów obserwowano niepokój i wokalizację oraz ciężkie reakcje miejscowe w miejscach podania. Wstrzyknięcie do tkanek innych niż nowotworowe może powodować przejściową reakcję miejscową wywołującą miejscowy stan zapalny, obrzęk, rumień i ból. Po wstrzyknięciu podskórnym tyglanu tigilanolu obserwowano przypadki tworzenia się ran.

Leczenie wywołuje znaczną miejscową reakcję zapalną, która zwykle ustępuje po około 7 dniach. Więcej informacji na temat ran podano w punktach 4.6 i 5.1. W razie potrzeby należy rozważyć zastosowanie dodatkowej analgezji, na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez lekarza weterynarii. Bandaż należy zakładać luźno, mając na uwadze, że wystąpi obrzęk miejscowy.

Leczenie nowotworów w miejscach z błoną śluzową (powieki, srom, napletek, odbył, jama ustna), na kończynach oraz ogonie może mieć niekorzystny wpływ na funkcjonalność z powodu utraty tkanki związanej z leczeniem.

Produkt wywołuje podrażnienie, dlatego nie należy go stosować w okolicach tkanek wrażliwych, w szczególności oka.

W celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z degranulacją komórek tucznych i uwalnianiem histaminy, u wszystkich leczonych psów przed leczeniem i po nim należy jednocześnie stosować leczenie wspomagające, obejmujące kortykosterydy oraz antagonisty receptorów H1 i H2 (patrz punkt 4.9).

Należy poradzić właścicielom, aby obserwowali zwierzę pod kątem objawów ewentualnej degranulacji komórek tucznych. Należą do nich wymioty, jadłowstręt, silny ból, letarg, brak apetytu lub rozległy obrzęk. W przypadku zaobserwowania objawów degranulacji należy natychmiast skontaktować się z lekarzem weterynarii, żeby natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Podczas leczenia zwierzę zawsze powinno mieć dostęp do wody pitnej.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego nie zostało ustalone u psów w wieku poniżej 12 miesięcy.

W przypadku guzów znajdujących się wyłącznie w tkance podskórnej, bez zajęcia skóry, mogą wystąpić trudności podczas odsłaniania miejsca do usunięcia tkanki martwiczej. W takiej sytuacji może być konieczne wykonanie nacięcia, aby umożliwić drenaż tkanki martwiczej.

Produkt może być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Specjalne środki ostrożności, które muszą być podjęte przez personel fachowy (lekarza weterynarii):

Lekarz weterynarii powinien poinformować właściciela zwierzęcia o specjalnych środkach ostrożności, które należy podjąć w domu.

Osoby, u których rozpoznano nadwrażliwość na tyglan tigilanolu lub glikol propylenowy, powinny unikać kontaktu z produktem. Produkt wywołuje podrażnienie i może działać uczulająco na skórę.

Przypadkowe samowstrzyknięcie może powodować ciężkie miejscowe reakcje zapalne, w tym ból, opuchliznę, zaczerwienienie oraz powstawanie rany/martwicy, które mogą ustąpić dopiero po kilku miesiącach. Podczas leczenia należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do samowstrzyknięcia. Psy poddawane leczeniu produktem należy odpowiednio unieruchomić, w tym w razie potrzeby można zastosować sedację. Produkt należy podawać za pomocą strzykawki typu Luer Lock. Po przypadkowym samowstrzyknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę dołączoną do opakowania.

Należy unikać przypadkowego kontaktu ze skórą lub oczami oraz połknięcia. Bezpośrednio po podaniu produktu może dojść do jego wycieku z miejsca wstrzyknięcia. Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego lub dotykania miejsca wstrzyknięcia należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się jednorazowe, nieprzepuszczalne rękawiczki oraz okulary ochronne. W razie kontaktu ze skórą lub oczami należy je wielokrotnie przemyć wodą. Należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza i pokazać mu ulotkę dołączoną do opakowania po spożyciu produktu lub jeśli wystąpią takie objawy jak miejscowe oznaki zaczerwienienia i obrzęku.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało ustalone. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny dołożyć starań, by uniknąć przypadkowego samowstrzyknięcia, kontaktu z miejscem wstrzyknięcia, wyciekającym produktem i pozostałościami guza.

Specjalne środki ostrożności dla właściciela zwierzęcia:

W ranie mogą być obecnie pozostałości tyglanu tiglianolu w niskim stężeniu. W przypadku znacznego wycieku z rany, do którego może dojść w ciągu pierwszych tygodni po podaniu produktu, ranę należy zaopatrzyć. Jeżeli jednak bandażowanie rany jest przeciwwskazane ze względu na jej gojenie, pies musi być trzymany z dala od dzieci. Rany można dotykać wyłącznie po założeniu środków ochrony (jednorazowych rękawiczek).

W razie kontaktu z treścią wyciekającą z rany należy dokładnie przemyć skażone fragmenty skóry danej osoby. Inne zanieczyszczone miejsca lub legowisko należy dokładnie wyczyścić/wyprać.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało ustalone. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny unikać kontaktu z miejscem wstrzyknięcia, wyciekającym produktem i pozostałościami guza.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Jakakolwiek ingerencja w guzy z komórek tucznych może prowadzić do degranulacji komórek guza. Degranulacja może powodować obrzęk i zaczerwienienie w miejscu guza i wokół niego, a także ogólnoustrojowe objawy kliniczne, w tym owrzodzenie żołądka i krwawienie z żołądka oraz powikłania, które mogą zagrażać życiu, takie jak wstrząs hipowolemiczny lub ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna. W celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z degranulacją komórek tucznych i uwalnianiem histaminy, u wszystkich leczonych psów przed leczeniem i po nim należy jednocześnie stosować leczenie wspomagające, obejmujące kortykosteroidy oraz antagonistów receptorów H1 i H2.

Powstawanie ran jest zamierzoną odpowiedzią na leczenie. Należy się tego spodziewać w każdym przypadku po zastosowaniu tego produktu leczniczego weterynaryjnego. W kluczowym badaniu terenowym u większości pacjentów zaobserwowano maksymalną powierzchnię rany po 7 dniach leczenia, choć w niewielkiej liczbie przypadków rana powiększała się do 14 dni po zastosowaniu leczenia. Do całkowitego nabłonkowania większości ran doszło po 28-42 dniach po zastosowaniu leczenia (w indywidualnych przypadkach rany całkowicie goiły się w ciągu 84 dni). W większości przypadków powierzchnia rany wzrosła wraz ze wzrostem guza nowotworowego. Nie jest to jednak wiarygodny wskaźnik wielkości lub stopnia nasilenia zmian w obrębie rany oraz czasu gojenia.

Takie rany pozostawiano do wygojenia się bez zamknięcia (do ziarninowania) przy minimalnej interwencji. Lekarz weterynarii może uznać za konieczne zastosowanie technik leczenia ran. Szybkość gojenia się zależy od wielkości rany.

Często zgłaszane miejscowe działania niepożądane, takie jak ból, zasinienie/rumień/obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, kulawizna w leczonej kończynie i powstawanie ran, są związane z miejscowymi zmianami patologicznymi. Rany mogą zwiększać się i pokrywać obszary znacznie większe niż pierwotna wielkość guza.

Bardzo często

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Ból po wstrzyknięciu.

Powstawanie ran w miejscu wstrzyknięcia, co może być przyczyną bólu i kulawizny.

Wymioty i tachykardia.

Często

O nasileniu ciężkim:

Kulawizna, ból, powstawanie ran w miejscu wstrzyknięcia oraz ściąganie skóry w miejscu powstawania tkanki bliznowatej.

Ospałość.

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Powiększenie węzła chłonnego drenującego leczone miejsce, zakażenie rany, zasinienie, rumień i obrzęk.

Biegunka, jadłowstręt, utrata masy ciała, tachypnoe, ospałość, gorączka, zapalenie pęcherza moczowego, spadek apetytu, nowa zmiana nowotworowa, zmiany osobowości/zachowania, świąd, drżenie i owrzodzenie skóry.

Niedokrwistość, neutrofilia, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, hipoalbuminemia, leukocytoza, monocytoza i podwyższona aktywność kinazy kreatynowej.

Niezbyt często

O nasileniu ciężkim:

Zakażenie/zapalenie tkanki łącznej, złuszczenie się rany.

Jadłowstręt, spadek apetytu, senność, tachykardia, neuropatia i świąd.

Leukocytoza, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, małopłytkowość i podwyższona aktywność ALT.

Drgawki.

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Powstawanie przejściowego guzka naokoło rany.

Odwodnienie, krwotok, cholestaza, polidypsja, wielomocz, zarzucanie treści pokarmowej, smołowate stolce, wzdęcia, nietrzymanie moczu, nieprawidłowe wypróżnianie się, wysypka grudkowo-plamista, otarcia, zapalenie skóry, lizanie się, niepokój.

Białkomocz, trombocytoza, podwyższona aktywność ALT i ALP, podwyższone stężenie bilirubiny, podwyższony poziom mocznika we krwi, podwyższona aktywność GGT, podwyższone stężenie trójglicerydów, hiperkaliemia.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego u suk w czasie ciąży lub laktacji oraz u psów przeznaczonych do hodowli nie zostało ustalone. W związku z tym nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego u tych zwierząt.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących określonych interakcji produktu leczniczego weterynaryjnego, ale w badaniach terenowych nie zaobserwowano interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon), antagonistami receptorów H1 i H2 (np. difenhydramina/chlorfeniramina i famotydyna) bądź opioidowymi lekami przeciwbólowymi (np. chlorowodrek tramadolu).

W głównym badaniu klinicznym nie oceniano jednoczesnego stosowania z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), ponieważ nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie doguzowe.

Produkt leczniczy weterynaryjny STELFONTA jest dostarczany w fiolkach jednorazowego użytku, której zawartość należy wstrzykiwać doguzowo.

Powierzchnia leczonego guza z komórek tucznych (MCT) musi być nienaruszona, aby zmniejszyć ryzyko wycieku produktu po wstrzyknięciu doguzowym.

Przed podaniem tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy rozpocząć jednoczesne leczenie (kortykosteroidy, antagoniści receptorów H1 i H2) w celu zapobiegania degranulacji komórek tucznych. Patrz punkt „Jednocześnie stosowane leczenie”.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy podawać w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 ml na cm³ guza, którą określono w dniu podania (po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia) z zastosowaniem poniższych wzorów:

Obliczanie wielkości guza:

Objętość guza (cm³) = ½ (długości (cm) x szerokość (cm) x grubość (cm))

Obliczanie dawki:

Objętość dawki produktu STELFONTA (ml) do wstrzyknięcia = objętość guza (cm³) x 0,5

Maksymalna dawka produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 0,15 ml/kg m.c. (co odpowiada 0,15 mg tyglanu tigilanolu na kg m.c.). Nie powinna przekraczać 4 ml u jednego zwierzęcia, niezależnie od liczby leczonych guzów, objętości guza bądź masy ciała psa.

Minimalna dawka weterynaryjnego produktu leczniczego wynosi 0,1 ml, niezależnie od objętości guza bądź masy ciała psa.

Przed podaniem produktu należy zastosować właściwe środki higieny (np. przycięcie sierści w leczonym obszarze).

Po określeniu prawidłowej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego należy pobrać wymaganą objętość produktu do jałowej strzykawki typu Luer Lock za pomocą igły o średnicy 23-27 G.

Należy zachować ostrożność, żeby nie dopuścić do ingerencji w guza w celu zmniejszenia ryzyka degranulacji. Żeby wykonać wstrzyknięcie, należy wprowadzić igłę do masy guza przez jedno miejsce wstrzyknięcia. Stosując równomierny nacisk na tłok strzykawki, przesuwać igłę do przodu i do tyłu, wykonując ruch „wachlarzowy”, aby wstrzyknąć produkt leczniczy weterynaryjny w różne miejsca w obrębie guza. Należy uważać, żeby produkt był wstrzykiwany wyłącznie do samego guza (nie wykonywać wstrzyknięć w margines guza lub poza jego granicami).

Po podaniu całkowitej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego i przed wysunięciem igły z guza należy poczekać maksymalnie 5 sekund, aby mogło dojść do dyspersji produktu w obrębie tkanki. Miejsce podania leku należy zaopatrzyć pierwszego dnia po zabiegu, aby zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z resztkami produktu lub wyciekającym produktem. Przed dotknięciem bandaża należy założyć rękawiczki, żeby ograniczyć kontakt z produktem. W przypadku znacznego wycieku resztek z rany, do którego może dojść w ciągu pierwszych tygodni po podaniu produktu, ranę należy zabandażować.

Jeżeli tkanka guza nie zniknie w ciągu 4 tygodni od wstępnego leczenia, a powierzchnia masy resztkowej pozostaje nienaruszona, można podać drugą dawkę. Przed podaniem drugiej dawki należy zmierzyć wielkość guza resztkowego i obliczyć nową dawkę.

Jednocześnie stosowane leczenie

Podczas każdego leczenia produktem leczniczym weterynaryjnym STELFONTA należy jednocześnie podawać następujące produkty w celu zapobiegania degranulacji komórek tucznych.

Kortykosteroidy (prednizon lub prednizolon doustnie): leczenie rozpocząć 2 dni przed podaniem produktu STELFONTA, w łącznej dawce 1 mg/kg m.c. podawanej dwa razy dziennie w dawce 0,5 mg/kg m.c. i kontynuować codziennie aż do 4. dnia po leczeniu (tj. łącznie przez 7 dni). Następnie zmniejszyć dawkę kortykosteroidu do pojedynczej dawki 0,5 mg/kg m.c. i podawać ją doustnie raz dziennie przez kolejne 3 dni.

Antagonisty receptorów H1 i H2: rozpocząć leczenie w dniu podania produktu STELFONTA i kontynuować przez 8 dni (patrz punkt 5.1).

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

W laboratoryjnym badaniu nad bezpieczeństwem leku przeprowadzonym na młodych zdrowych samcach psów rasy Beagle zaobserwowano objawy przedawkowania, takie jak wymioty, po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,05 mg/kg m.c. Dalsze objawy, takie jak chwiejny chód, tachypnoe i leżenie na boku ciała, wystąpiły po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,10-0,15 mg/kg m.c. Te objawy były poważne, ale nie wymagały leczenia przyczynowego. Apatię, rozszerzenie źrenic, drgawki i ostatecznie zgon obserwowano po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,225 mg/kg m.c.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu STELFONTA. W razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas przedawkowania lub po nim należy rozpocząć leczenie wspomagające według uznania lekarza weterynarii.

4.11 Okres(-y) karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy – aktywator kinazy białkowej C, tygłan tigilanolu

Kod ATC vet: QL01XX91

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne tygłanu tigilanolu oceniano w kilku badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelu mysim. Nie przeprowadzono badań farmakodynamicznych u psów ani na komórkach guzów z komórek tucznych. W tych nieklinicznych badaniach farmakologicznych wykazano, że tygłan tigilanolu aktywuje kaskadę sygnalizacyjną kinazy białkowej C (PKC). Ponadto w komórkach, które są w bezpośrednim kontakcie z tygłanem tigilanolu, dochodzi do indukcji martwicy.

Wykazano, że pojedyncze wstrzyknięcie tygłanu tigilanolu doguzowo wywołuje szybką i miejscową odpowiedź zapalną za pośrednictwem aktywacji PKC, powoduje utratę integralności unaczynienia guza oraz śmierć jego komórek. Te procesy prowadzą do martwicy krwotocznej oraz zniszczenia masy guza.

U psów leczonych tygłanem tigilanolu leczenie powoduje ostrą odpowiedź zapalną z obrzękiem i rumieniem rozciągającym się na margines guza i jego bezpośrednie okolice. Taka ostra odpowiedź zapalna zwykle ustępuje w ciągu od 48 do 96 godzin. Zniszczenie guza w wyniku martwicy jest obserwowane po 4-7 dniach od leczenia, ale czasem proces ten trwa dłużej. U psów objawia się to czernieniem, kurczeniem się i „zmiękczeniem” guza oraz wyciekaniem gęstej wydzieliny składającej się z resztek guza i zaschniętej krwi. Martwicza masa guza zaczyna odpadać poprzez niedokrwioną powierzchnię, w wyniku czego powstanie rana z wgłębieniem przypominającym kieszonkę lub krater. Zdrowa tkanka ziarninowa szybko wypełnia nowo utworzone łożysko rany, a jej pełne zamknięcie następuje zwykle w ciągu od 4 do 6 tygodni.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego oceniano w wielośrodkowym badaniu klinicznym na 123 psach będących własnością klienta, z pojedynczym guzem z komórek tucznych o objętości do 10 cm³ w chwili leczenia początkowego.

Do badania włączano psy w wieku od 1 roku, jeżeli rozpoznano u nich podskórny guz z komórek tucznych umiejscowiony w stawie łokciowym lub stawie skokowym bądź dystalnie lub skórny guz z komórek tucznych w stadium Ia lub IIIa wg klasyfikacji WHO bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych bądź objawów klinicznych choroby układowej. U psów włączonych do badania występował mierzalny guz o objętości poniżej 10 cm³, który nie był ścierany ani wycinany, jak również nie był nawrotem choroby po operacji, radioterapii lub leczeniu ogólnoustrojowym.

Jednocześnie podano następujące produkty. Doustne podawanie prednizonu lub prednizolonu w dawce 0,5 mg/kg m.c. rozpoczęto 2 dni przed badaniem leczeniem i kontynuowano przez 7 dni (2 dni przed leczeniem, w jego dniu oraz 4 dni po nim). Następnie prednizon lub prednizolon podawano raz dziennie w dawce 0,5 mg/kg m.c. przez dodatkowe 3 dni. Podawanie famotydy (doustnie, w dawce 0,5 mg/kg m.c., dwa razy dziennie) i difenhydraminy (doustnie, 2 mg/kg m.c., dwa razy dziennie) rozpoczęto w dniu badanego leczenia i kontynuowano przez 7 dni. Leczenie weterynaryjnym produktem leczniczym przeprowadzono raz w dniu leczenia i ponownie 4 tygodnie później, jeżeli wykryto resztkową masę guza. Odpowiedź na leczenie określano za pomocą kryteriów RECIST: odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD).

Cztery tygodnie po pierwszym leczeniu odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u 60/80 (75%) psów, a po kolejnych czterech tygodniach CR obserwowano u 8/18 (44,4%) pozostałych psów, które otrzymały leczenie dwukrotnie. Tym samym CR uzyskano ogółem u 68/78 (87,2%) psów po podaniu

jednej dawki lub dwóch dawek produktu leczniczego weterynaryjnego. U 59/59 (100%) i 55/57 (96%) leczonych psów z CR, którą obserwowano odpowiednio po 8 i 12 tygodniach od ostatniego wstrzyknięcia, w miejscu leczonego guza nie występowała choroba.

Skuteczność produktów podczas leczenia guzów o wysokim stopniu złośliwości (co określano według wyników badania cytologicznego) oceniano jedynie w ograniczonej liczbie przypadków. Podczas badania produkt STELFONTA podano do 10 z 13 guzów zaklasyfikowanych jako „guzy o wysokim stopniu złośliwości” lub „guzy o podejrzanym wysokim stopniu złośliwości”. U 5 psów z takimi guzami uzyskano odpowiedź całkowitą po jednym leczeniu lub dwóch leczeniach. U czterech z nich nie obserwowano guza po 84 dniach od ostatniego leczenia. Trzy spośród 5 przypadków z całkowitą odpowiedzią potwierdzono jako „guzy o wysokim stopniu złośliwości”, a 2 z nich były „guzami o podejrzanym wysokim stopniu złośliwości”.

W tym wielośrodkowym badaniu klinicznym u 98% psów leczonych weterynaryjnym produktem leczniczym rozwinęła się rana w miejscu leczonego guza (zamierzona odpowiedź na leczenie). Po 28 dniach od leczenia doszło do całkowitego zagojenia się 56,5% ran. W ciągu 42 dni od leczenia doszło do całkowitego zagojenia się 76,5% ran. Z kolei w ciągu 84 dni od leczenia 96,5% ran zagoiło się całkowicie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne tyglanu tigilanolu oceniano w badaniu, w którym określano jego stężenie w osoczu u 10 psów po doguzowym wstrzyknięciu zalecanej dawki produktu do 5 skórnych i 5 podskórnych guzów z komórek tłuszczowych. Dawkę wynoszącą $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($=0,5 \text{ ml/cm}^3$) podawano zwierzętom z guzem o objętości od $0,1$ do $6,8 \text{ cm}^3$, co odpowiadało dawkowaniu od $0,002$ do $0,145 \text{ mg/kg m.c.}$ (średnia dawka wynosiła $0,071 \text{ mg/kg m.c.}$).

Ze względu na różne dawki i ograniczenia podczas pobierania próbek nie określono w wiarygodny sposób wartości $C_{\text{maks.}}$ i AUC, ale wyniki oznaczeń sugerowały, że średnie $C_{\text{maks.}}$ wynosiło $5,86 \text{ ng/ml}$ (zakres: $0,36$ – $11,1 \text{ ng/ml}$), a średnie $AUC_{\text{wynosiło}}$ $14,59 \text{ godz.} \cdot \text{ng/ml}$ (zakres: $1,62$ – $28,92 \text{ godz.} \cdot \text{ng/ml}$). Obserwowano dużą zmienność międzysobniczą podczas określania okresu półtrwania po wstrzyknięciu doguzowym, który wynosił $1,24$ – $10,8$ godziny. Wydaje się, że tyglan tigilanolu wykazuje właściwości kinetyczne typu flip-flop (przedłużone uwalnianie), ponieważ po wlewie dożylnym dawki $0,075 \text{ mg/kg m.c.}$ u 12 psów stwierdzono znacznie krótszy okres półtrwania, który wynosił $0,54$ godziny.

W przesiewowych badaniach metabolitów *in vitro* w mikrosomach wątroby psów wykazano, że okres półtrwania tyglanu tigilanolu w hepatocytach wynosi $21,8$ minuty. Zaobserwowano w nich łącznie 13 metabolitów. Były one bardziej polarne i utlenowane niż związek macierzysty. W badaniach zaobserwowano, że niektóre podstawienia grup funkcyjnych tego rodzaju skutkują zmniejszoną aktywnością biologiczną *in vitro* (>60 -krotny spadek aktywności PKC w porównaniu ze związkiem macierzystym).

Nie określono drogi wydalania tyglanu tigilanolu ani jego metabolitów. Podczas analizy próbek moczu, kału i śliny psów leczonych produktem leczniczym weterynaryjnym w pojedynczych próbkach obserwowano tyglan tigilanolu w stężeniu 11 – 44 ng/g (ml) , ale zjawisko to nie było stałe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy

Trójwodny octan sodu (trihydrat octanu sodu)

Kwas octowy lodowaty

Woda do wstrzykiwań

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 48 miesiące.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolka ze szkła bezbarwnego z korkiem z powlekanej gumy chlorobutyłowej, aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym kapslem, zawierająca 2 ml produktu.

Wielkość opakowania:

1 fiolka w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haga
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/19/248/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/01/2020.

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<{DD miesiąc RRRR}>

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**
- D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)

Nie dotyczy.

D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów
tigilanol tiglata

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

tigilanol tiglata 1 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

2 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

6. WSKAZANIA LECZNICZE**7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA**

Podanie doustne.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI**9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE**

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.
Przypadkowe wstrzyknięcie jest niebezpieczne.

10. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {miesiąc/rok}
Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haga
Holandia

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/19/248/001

17. NUMER SERII

Nr serii (Lot): {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka 2 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów
tigilanol tiglata



2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

tigilanol tiglata 1 mg/ml

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
DAWEK**

2 ml

4. DROGA(-I) PODANIA

Podanie doustne.

5. OKRES(-Y) KARENCJI

6. NUMER SERII

Lot: {numer}

7. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {miesiąc/rok}
Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu.

8. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA
STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haga
Holandia

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów
Tyglan tigilanolu

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Jeden ml zawiera:

Substancja czynna:

Tyglan tigilanolu 1 mg

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie nieoperacyjnych, nieprzerzutowych (wg klasyfikacji WHO) guzów podskórnych z komórek tucznych umiejscowionych w stawie łokciowym lub stawie skokowym bądź dystalnie w stosunku do nich oraz nieoperacyjnych, nieprzerzutowych guzów skórnych z komórek tucznych u psów. Objętość guza nie może przekraczać 8 cm³. Musi istnieć możliwość wykonania wstrzyknięcia produktu doguzowo.

5. PRZECIWWSKAZANIA

W celu zminimalizowania wycieku produktu z powierzchni guza po wstrzyknięciu, nie należy podawać produktu w przypadku guzów z komórek tucznych o uszkodzonej powierzchni. Nie należy podawać produktu bezpośrednio do marginesu chirurgicznego po resekcji guza.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jakakolwiek ingerencja w guzy z komórek tucznych może prowadzić do degranulacji komórek guza. Degranulacja może powodować obrzęk i zaczerwienienie w miejscu guza i wokół niego, a także ogólnoustrojowe objawy kliniczne, w tym owrzodzenie żołądka i krwawienie z żołądka oraz powikłania, które mogą zagrażać życiu, takie jak wstrząs hipowolemiczny lub ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna. W celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych

działań niepożądanych związanych z degranulacją komórek tucznych i uwalnianiem histaminy, u wszystkich leczonych psów przed leczeniem i po nim należy jednocześnie stosować leczenie wspomagające, obejmujące kortykosteroidy oraz antagonistów receptorów H1 i H2.

Powstawanie ran jest zamierzoną odpowiedzią na leczenie. Należy się tego spodziewać w każdym przypadku po zastosowaniu tego produktu leczniczego weterynaryjnego. W kluczowym badaniu terenowym u większości pacjentów zaobserwowano maksymalną powierzchnię rany po 7 dniach leczenia, choć w niewielkiej liczbie przypadków rana powiększała się do 14 dni po zastosowaniu leczenia. Do całkowitego nabłonkowania większości ran doszło po 28-42 dniach po zastosowaniu leczenia (w indywidualnych przypadkach rany całkowicie goiły się w ciągu 84 dni). W większości przypadków powierzchnia rany wzrosła wraz ze wzrostem guza nowotworowego. Nie jest to jednak wiarygodny wskaźnik wielkości lub stopnia nasilenia zmian w obrębie rany oraz czasu gojenia. Takie rany pozostawiano do wygojenia się bez zamknięcia (do ziarninowania) przy minimalnej interwencji. Lekarz weterynarii może uznać za konieczne zastosowanie technik leczenia ran. Szybkość gojenia się zależy od wielkości rany.

Często zgłaszane miejscowe działania niepożądane, takie jak ból, zasinienie/rumień/obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, kulawizna w leczonej kończynie i powstanie rany, są związane z miejscowymi zmianami patologicznymi. Rany mogą zwiększać się i pokrywać obszary znacznie większe niż pierwotna wielkość guza.

Bardzo często

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Ból po wstrzyknięciu.

Powstawanie ran w miejscu wstrzyknięcia, co może być przyczyną bólu i kulawizny.

Wymioty i tachykardia.

Często

O nasileniu ciężkim:

Kulawizna, ból, powstawanie ran w miejscu wstrzyknięcia oraz ściąganie skóry w miejscu powstawania tkanki bliznowatej.

Ospałość.

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Powiększenie węzła chłonnego drenującego leczone miejsce, zakażenie rany, zasinienie, rumień i obrzęk.

Biegunka, jadłowstręt, utrata masy ciała, tachypnoe, ospałość, gorączka, zapalenie pęcherza moczowego, spadek apetytu, nowa zmiana nowotworowa, zmiany osobowości/zachowania, świąd, drżenie i owrzodzenie skóry.

Niedokrwistość, neutrofilia, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, hipoalbuminemia, leukocytoza, monocytoza i podwyższona aktywność kinazy kreatynowej.

Niezbyt często

O nasileniu ciężkim:

Zakażenie/zapalenie tkanki łącznej, złuszczenie się skóry w obrębie rany.

Jadłowstręt, spadek apetytu, senność, tachykardia, neuropatia i świąd.

Leukocytoza, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, małopłytkowość i podwyższona aktywność ALT.

Drgawki.

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Powstawanie przejściowego guzka wokół rany.

Odwodnienie, krwotok, cholestaza, polidypsja, wielomocz, zarzucanie treści pokarmowej, smołowate stolce, wzdęcia, nietrzymanie moczu, nieprawidłowe wypróżnianie się, wysypka grudkowo-plamista, otarcia, zapalenie skóry, lizanie się, niepokój.

Białkomocz, trombocytoza, podwyższona aktywność ALT i ALP, podwyższone stężenie bilirubiny, podwyższony poziom mocznika we krwi, podwyższona aktywność GGT, podwyższone stężenie trójglicerydów, hiperkaliemia.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(-a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 zwierzę na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy



8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Produkt leczniczy weterynaryjny STELFONTA jest dostarczany w fiolkach jednorazowego użytku, której zawartość należy wstrzykiwać doguzowo.

Powierzchnia leczonego guza z komórek tucznych (MCT) musi być nienaruszona. Należy spodziewać się minimalnego wycieku produktu z jego powierzchni po wstrzyknięciu doguzowym.

Przed podaniem tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy rozpocząć jednoczesne leczenie (kortykosteroidy, antagonisty receptorów H1 i H2) w celu zapobiegania degranulacji komórek tucznych. Patrz punkt „Jednocześnie stosowane leczenie”.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy podawać w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 ml na cm³ guza, którą określono w dniu podania (po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia) z zastosowaniem poniższych wzorów:

Obliczanie wielkości guza:

Objętość guza (cm³) = ½ (długości (cm) x szerokość (cm) x grubość (cm))

Obliczanie dawki:

Objętość dawki produktu STELFONTA (ml) do wstrzyknięcia = objętość guza (cm³) x 0,5

Maksymalna dawka produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 0,15 ml/kg m.c. (co odpowiada 0,15 mg tyglanu tigilanolu na kg m.c.). Nie powinna przekraczać 4 ml u jednego zwierzęcia, niezależnie od liczby leczonych guzów, objętości guza bądź masy ciała psa.

Minimalna dawka produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 0,1 ml, niezależnie od objętości guza bądź masy ciała psa.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Przed podaniem produktu należy zastosować właściwe środki higieny (np. strzyżenie sierści w leczonym obszarze).

Po określeniu prawidłowej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego należy pobrać wymaganą objętość produktu do jałowej strzykawki typu Luer Lock za pomocą igły o średnicy 23-27 G.

Należy zachować ostrożność, żeby nie dopuścić do ingerencji w guza w celu zmniejszenia ryzyka degranulacji. Żeby wykonać wstrzyknięcie, należy wprowadzić igłę do masy guza przez jedno miejsce wstrzyknięcia. Stosując równomierny nacisk na tłok strzykawki, przesuwać igłę do przodu i do tyłu, wykonując ruch „wachlarzowy”, aby wstrzyknąć weterynaryjny produkt leczniczy w różne miejsca w obrębie guza. Należy uważać, żeby produkt był wstrzykiwany wyłącznie do samego guza (nie wykonywać wstrzyknięć w margines guza lub poza jego granicami).

Po podaniu całkowitej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego i przed wysunięciem igły z guza należy poczekać maksymalnie 5 sekund, aby mogło dojść do dyspersji produktu w obrębie tkanki.

Miejsce podania leku należy zaopatrzyć pierwszego dnia po zabiegu, aby zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z resztkami produktu lub wyciekającym produktem. Przed dotknięciem bandaża należy założyć rękawiczki, żeby ograniczyć kontakt z produktem. W przypadku znacznego wycieku resztek z rany, do którego może dojść w ciągu pierwszych tygodni po podaniu produktu, ranę należy zabandażować.

Jeżeli tkanka guza nie zniknie w ciągu 4 tygodni od wstępnego leczenia, a powierzchnia masy resztkowej pozostaje nienaruszona, można podać drugą dawkę. Przed podaniem drugiej dawki należy zmierzyć wielkość guza resztkowego i obliczyć nową dawkę.

Jednocześnie stosowane leczenie

Podczas każdego leczenia produktem leczniczym weterynaryjnym STELFONTA należy jednocześnie podawać następujące produkty w celu zapobiegania degranulacji komórek tucznych.

Kortykosteroidy (prednizon lub prednizolon doustnie): leczenie rozpocząć 2 dni przed podaniem produktu STELFONTA, w łącznej dawce 1 mg/kg m.c. podawanej dwa razy dziennie w dawce 0,5 mg/kg m.c. i kontynuować codziennie aż do 4. dnia po leczeniu (tj. łącznie przez 7 dni). Następnie zmniejszyć dawkę kortykosteroidu do pojedynczej dawki 0,5 mg/kg m.c. i podawać ją doustnie raz dziennie przez kolejne 3 dni.

Antagonisty receptorów H1 i H2: rozpocząć leczenie w dniu podania produktu STELFONTA i kontynuować przez 8 dni.

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Nie dotyczy.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie lub pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

Wpływ produktu leczniczego weterynaryjnego STELFONTA na guzy z komórek tucznych jest ograniczony do miejsca wstrzyknięcia, ponieważ nie działa on ogólnoustrojowo. Dlatego nie należy stosować produktu weterynaryjnego STELFONTA w przypadku choroby z przerzutami. Leczenie nie zapobiega rozwojowi guzów z komórek tucznych *de novo*.

Leczenie powoduje zmianę architektury tkanek. W związku z tym rzetelna ocena stadium histologicznego guza po leczeniu jest mało prawdopodobna.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Produkt należy podawać wyłącznie doguzowo, ponieważ inne drogi wstrzyknięć są związane z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Przez cały czas należy unikać przypadkowego podania dożylnego, ponieważ spowoduje to poważne skutki ogólnoustrojowe.

Po wstrzyknięciu tyglanu tiganolu do tkanek podskórnych, nawet przy niskich stężeniach/dawkach, u leczonych psów obserwowano niepokój i wokalizację oraz ciężkie reakcje miejscowe w miejscach podania. Wstrzyknięcie do tkanek innych niż nowotworowe może powodować przejściową reakcję miejscową wywołującą miejscowy stan zapalny, obrzęk, rumień i ból. Po wstrzyknięciu podskórnym tyglanu tiganolu obserwowano przypadki tworzenia się ran.

Leczenie wywołuje znaczną miejscową reakcję zapalną, która zwykle ustępuje po około 7 dniach. W razie potrzeby należy rozważyć zastosowanie dodatkowej analgezji, na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez lekarza weterynarii. Bandaż należy zakładać luźno, mając na uwadze, że wystąpi obrzęk miejscowy.

Leczenie nowotworów w sąsiedztwie błony śluzowej (powieki, srom, napletek, odbyt, jama ustna), na kończynach oraz ogonie, może mieć niekorzystny wpływ na funkcjonowanie tych miejsc z powodu ubytku tkanki związanej z leczeniem.

Produkt wywołuje podrażnienie, dlatego nie należy go stosować w okolicach tkanek wrażliwych, w szczególności oka.

W celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych związanych z degranulacją komórek tucznych i uwalnianiem histaminy, u wszystkich leczonych psów przed leczeniem i po nim należy jednocześnie stosować leczenie wspomagające, obejmujące kortykosteroidy oraz antagonisty receptorów H1 i H2.

Należy poradzić właścicielom, aby obserwowali zwierzę pod kątem objawów ewentualnej degranulacji komórek tucznych. Należą do nich wymioty, jadłowstręt, silny ból, letarg, brak apetytu lub rozległy obrzęk. W przypadku zaobserwowania objawów degranulacji należy natychmiast skontaktować się z lekarzem weterynarii, żeby natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Podczas leczenia zwierzę zawsze powinno mieć dostęp do wody pitnej.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego nie zostało ustalone u psów w wieku poniżej 12 miesięcy.

W przypadku guzów znajdujących się wyłącznie w tkance podskórnej, bez zajęcia skóry, mogą wystąpić trudności podczas odsłaniania miejsca do usunięcia tkanki martwiczej. W takiej sytuacji może być konieczne wykonanie nacięcia, aby umożliwić drenaż tkanki martwiczej.

Produkt może być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Specjalne środki ostrożności, które muszą być podjęte przez personel fachowy (lekarza weterynarii):

Lekarz weterynarii powinien poinformować właściciela zwierzęcia o szczególnych środkach ostrożności, które należy podjąć w domu.

Osoby, u których rozpoznano nadwrażliwość na tygłan tigilanolu lub glikol propylenowy, powinny unikać kontaktu z produktem. Produkt wywołuje podrażnienie i może działać uczulająco na skórę.

Przypadkowe samowstrzyknięcie może powodować ciężkie miejscowe reakcje zapalne, w tym ból, obrzęk, rumień oraz powstanie rany/martwicy, które mogą ustąpić dopiero po kilku miesiącach. Podczas leczenia należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do samowstrzyknięcia. Psy poddawane leczeniu produktem należy odpowiednio unieruchomić, w tym w razie potrzeby można zastosować sedację. Produkt należy podawać za pomocą strzykawki typu Luer Lock. Po przypadkowym samowstrzyknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę dołączoną do opakowania.

Należy unikać przypadkowego kontaktu ze skórą lub oczami oraz połknięcia. Bezpośrednio po podaniu produktu może dojść do jego wycieku z miejsca wstrzyknięcia. Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego lub dotykania miejsca wstrzyknięcia należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się jednorazowe, nieprzepuszczalne rękawiczki oraz okulary ochronne. W razie kontaktu ze skórą lub oczami należy je wielokrotnie przemyć wodą. Po spożyciu produktu lub jeśli wystąpią takie objawy jak rumień i obrzęk, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza i pokazać mu ulotkę dołączoną do opakowania.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało ustalone. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny dołożyć starań, by uniknąć przypadkowego samowstrzyknięcia, kontaktu z miejscem wstrzyknięcia, wyciekającym produktem i pozostałościami guza.

Specjalne środki ostrożności dla właściciela zwierzęcia:

W ranie mogą być obecne pozostałości tygłanu tigilanolu w niskim stężeniu. W przypadku znacznego wycieku z rany, do którego może dojść w ciągu pierwszych tygodni po podaniu produktu, ranę należy zaopatrzyć. Jeżeli jednak bandażowanie rany jest przeciwwskazane ze względu na jej gojenie, pies musi być trzymany z dala od dzieci. Rany można dotykać wyłącznie po założeniu środków ochrony (jednorazowych rękawiczek).

W razie kontaktu z treścią wyciekającą z rany należy dokładnie przemyć skażone fragmenty skóry danej osoby. Inne zanieczyszczone miejsca lub legowisko należy dokładnie wyczyścić/wyprać.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało ustalone. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny unikać kontaktu z miejscem wstrzyknięcia, wyciekającym produktem i pozostałościami guza.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży lub laktacji oraz u psów przeznaczonych do hodowli nie zostało ustalone. W związku z tym nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego u tych zwierząt.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji:

Nieznane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących określonych interakcji produktu leczniczego weterynaryjnego, ale w badaniach terenowych nie zaobserwowano interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon), antagonistami receptorów H1 i H2 (np. difenhydramina/chlorfeniramina i famotydyna) bądź opioidowymi lekami przeciwbólowymi (np. chlorowodrek tramadolu).

W głównym badaniu klinicznym nie oceniano jednoczesnego stosowania z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), ponieważ nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

W laboratoryjnym badaniu nad bezpieczeństwem leku przeprowadzonym na młodych zdrowych samcach psów rasy Beagle zaobserwowano objawy przedawkowania, takie jak wymioty, po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,05 mg/kg m.c. Dalsze objawy, takie jak chwiejny chód, tachypnoe i leżenie na boku ciała, wystąpiły po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,10-0,15 mg/kg m.c. Te objawy były poważne, ale nie wymagały leczenia przyczynowego. Apatię, rozszerzenie źrenic, drgawki i ostatecznie zgon obserwowano po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,225 mg/kg m.c.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu STELFONTA. W razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas przedawkowania lub po nim należy rozpocząć leczenie wspomagające według uznania lekarza weterynarii.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. INNE INFORMACJE

Wielkość opakowania: fiolka 2 ml

Mechanizm działania

Działanie farmakodynamiczne tyglanu tigilanolu oceniano w kilku badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelu mysim. Nie przeprowadzono badań farmakodynamicznych u psów ani na komórkach guzów z komórek tucznych. W tych nieklinicznych badaniach farmakologicznych wykazano, że tygłan tigilanolu aktywuje kaskadę sygnalizacyjną kinazy białkowej C (PKC). Ponadto w komórkach, które są w bezpośrednim kontakcie z tygłanem tigilanolu, dochodzi do indukcji martwicy.

Wykazano, że pojedyncze wstrzyknięcie tyglanu tigilanolu doguzowo wywołuje szybką i miejscową odpowiedź zapalną za pośrednictwem aktywacji PKC, powoduje utratę integralności unaczynienia guza oraz śmierć jego komórek. Te procesy prowadzą do martwicy krwotocznej oraz zniszczenia masy guza.

U psów leczonych tyglanem tigilanolu leczenie powoduje ostrą odpowiedź zapalną z obrzękiem i rumieniem rozciągającym się na margines guza i jego bezpośrednie okolice. Taka ostra odpowiedź zapalna zwykle ustępuje w ciągu od 48 do 96 godzin. Zniszczenie guza w wyniku martwicy jest obserwowane po 4-7 dniach od leczenia, ale czasem proces ten trwa dłużej. U psów objawia się to czernieniem, kurczeniem się i „zmiękczeniem” guza oraz wyciekaniem gęstej wydzieliny składającej się z resztek guza i zaschniętej krwi. Martwicza masa guza zaczyna odpadać poprzez niedokrwioną powierzchnię, w wyniku czego powstanie rana z wgłębieniem przypominającym kieszonkę lub krater. Zdrowa tkanka ziarninowa szybko wypełnia nowo utworzone łożysko rany, a jej pełne zamknięcie następuje zwykle w ciągu od 4 do 6 tygodni.

Skuteczność

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego oceniano w wieloosrodkowym badaniu klinicznym na 123 psach będących własnością klienta, z pojedynczym guzem z komórek tucznych o objętości do 10 cm³ w chwili leczenia początkowego.

Do badania włączano psy w wieku od 1 roku, jeżeli rozpoznano u nich podskórny guz z komórek tucznych umiejscowiony w stawie łokciowym lub stawie skokowym bądź dystalnie lub skórny guz z komórek tucznych w stadium Ia lub IIIa wg klasyfikacji WHO bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych bądź objawów klinicznych choroby układowej. U psów włączonych do badania występował mierzalny guz o objętości poniżej 10 cm³, który nie był ścierany ani wycinany, jak również nie był nawrotem choroby po operacji, radioterapii lub leczeniu ogólnoustrojowym.

Jednocześnie podano następujące produkty. Doustne podawanie prednizonu lub prednizolonu w dawce 0,5 mg/kg m.c. rozpoczęto 2 dni przed badaniem leczeniem i kontynuowano przez 7 dni (2 dni przed leczeniem, w jego dniu oraz 4 dni po nim). Następnie prednizon lub prednizolon podawano raz dziennie w dawce 0,5 mg/kg m.c. przez dodatkowe 3 dni. Podawanie famotydyny (doustnie, w dawce 0,5 mg/kg m.c., dwa razy dziennie) i difenhydraminy (doustnie, 2 mg/kg m.c., dwa razy dziennie) rozpoczęto w dniu badanego leczenia i kontynuowano przez 7 dni. Leczenie weterynaryjnym produktem leczniczym przeprowadzono raz w dniu leczenia i ponownie 4 tygodnie później, jeżeli wykryto resztkową masę guza. Odpowiedź na leczenie określano za pomocą kryteriów RECIST: odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD).

Cztery tygodnie po pierwszym leczeniu odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u 60/80 (75%) psów, a po kolejnych czterech tygodniach CR obserwowano u 8/18 (44,4%) pozostałych psów, które otrzymały leczenie dwukrotnie. Tym samym CR uzyskano ogółem u 68/78 (87,2%) psów po podaniu jednej dawki lub dwóch dawek weterynaryjnego produktu leczniczego. U 59/59 (100%) i 55/57 (96%) leczonych psów z CR, którą obserwowano odpowiednio po 8 i 12 tygodniach od ostatniego wstrzyknięcia, w miejscu leczonego guza nie występowała choroba.

Skuteczność produktów podczas leczenia guzów o wysokim stopniu złośliwości (co określano według wyników badania cytologicznego) oceniano jedynie w ograniczonej liczbie przypadków. Podczas badania produkt STELFONTA podano do 10 z 13 guzów zaklasyfikowanych jako „guzy o wysokim stopniu złośliwości” lub „guzy o podejrzanym wysokim stopniu złośliwości”. U 5 psów z takimi guzami uzyskano odpowiedź całkowitą po jednym leczeniu lub dwóch leczeniach. U czterech z nich nie obserwowano guza po 84 dniach od ostatniego leczenia. Trzy spośród 5 przypadków z całkowitą odpowiedzią potwierdzono jako „guzy o wysokim stopniu złośliwości”, a 2 z nich były „guzami o podejrzanym wysokim stopniu złośliwości”.

W tym wielośrodkowym badaniu klinicznym u 98% psów leczonych weterynaryjnym produktem leczniczym rozwinęła się rana w miejscu leczonego guza (zamierzona odpowiedź na leczenie). Po 28 dniach od leczenia doszło do całkowitego zagojenia się 56,5% ran. W ciągu 42 dni od leczenia doszło do całkowitego zagojenia się 76,5% ran. Z kolei w ciągu 84 dni od leczenia 96,5% ran zagoiło się całkowicie.

Farmakokinetyka

Parametry farmakokinetyczne tyglanu tigilanolu oceniano w badaniu, w którym określano jego stężenie w osoczu u 10 psów po doguzowym wstrzyknięciu zalecanej dawki produktu do 5 skórnych i 5 podskórnych guzów z komórek tłuszczowych. Dawkę wynoszącą $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($=0,5 \text{ ml/cm}^3$) podawano zwierzętom z guzem o objętości od 0,1 do 6,8 cm^3 , co odpowiadało dawkowaniu od 0,002 do 0,145 mg/kg m.c. (średnia dawka wynosiła 0,071 mg/kg m.c.).

Ze względu na różne dawki i ograniczenia podczas pobierania próbek, nie określono w wiarygodny sposób wartości C_{maks} i AUC, ale wyniki oznaczeń sugerowały, że średnie C_{maks} wynosiło 5,86 ng/ml (zakres: 0,36-11,1 ng/ml), a średnie AUC_{last} – 14,59 godz.*ng/ml (zakres: 1,62-28,92 godz.*ng/ml). Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą podczas określania okresu półtrwania po wstrzyknięciu doguzowym, który wynosił 1,24-10,8 godziny. Wydaje się, że tyglan tigilanolu wykazuje właściwości kinetyczne typu flip-flop (przedłużone uwalnianie), ponieważ po wlewie dożylnym dawki 0,075 mg/kg m.c. u 12 psów stwierdzono znacznie krótszy okres półtrwania, który wynosił 0,54 godziny.

W przesiewowych badaniach metabolitów *in vitro* w mikrosomach wątroby psów wykazano, że okres półtrwania tyglanu tigilanolu w hepatocytach wynosi 21,8 minuty. Zaobserwowano w nich łącznie 13 metabolitów. Były one bardziej polarne i utlenowane niż związek macierzysty. W badaniach zaobserwowano, że niektóre podstawienia grup funkcyjnych tego rodzaju skutkują zmniejszoną aktywnością biologiczną *in vitro* (>60-krotny spadek aktywności PKC w porównaniu ze związkiem macierzystym).

Nie określono drogi wydalania tyglanu tigilanolu ani jego metabolitów. Podczas analizy próbek moczu, kału i śliny psów leczonych produktem leczniczym weterynaryjnym w pojedynczych próbkach obserwowano tyglan tigilanolu w stężeniu 11-44 ng/g (ml), ale zjawisko to nie było stałe.

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Francja

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

VIRBAC Nederland BV
Hermesweg 15
NL-3771 ND-Barneveld
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

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^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

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