

**1. sz. MELLÉKLET**

**A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA**

## 1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden ml tartalmaz:

### Hatóanyag:

Tigilanol-tiglát 1 mg

### Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Célállat fajok

Kutya.

### 4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

A könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól disztálisan elhelyezkedő, nem eltávolítható, áttétet nem képező (WHO staging), szubkután hízósejtes daganat, valamint a nem eltávolítható, áttétet nem képező kután hízósejtes daganat kezelésére kutyáknál.

A daganat térfogata nem haladhatja meg a 8 cm<sup>3</sup>-t, és úgy kell elhelyezkednie, hogy az lehetővé tegye az intratumoralis injekció beadását.

### 4.3 Ellenjavallatok

Annak érdekében, hogy az injekció beadásakor minimalizálható legyen a készítmény daganat felszínéről történő szivárgása, ne alkalmazza nem ép felületű hízósejtes daganatok esetén.

A daganat sebészi eltávolítását követően ne adja be a készítményt közvetlenül a sebészi szélbe.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

A STELFONTA hízósejtekre kifejtett hatása az injekció beadásának helyére korlátozódik, mivel szisztémásan nem aktív. A STELFONTA ezért nem alkalmazható áttétes betegségeknél. A kezelés nem akadályozza meg a *de novo* hízósejtes daganatok kialakulását.

A kezelés megváltoztatja a szövet szerkezetét, ezért a kezelés után valószínűleg már nem végezhető el a tumor grade pontos szövettani meghatározása.

## 4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

### A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

A készítményt szigorúan intratumorálisan kell beadni, mivel az injekció egyéb beadási módjaihoz mellékhatások társulnak. A véletlen intravénás (iv.) beadást minden esetben kerülni kell, mivel ez várhatóan súlyos szisztémás hatásokat eredményez. A tiglianol-tiglát szubkután szövetekbe történő beadását követően még alacsony koncentrációk/dózisok esetén is a kezelt kutyáknál nyugtalanság és ugatás, valamint az injekció beadási helyén súlyos helyi reakciók jelentkeztek. A nem neoplastikus szövetekbe történő beadás átmeneti, helyi reakciót válthat ki, amely helyi gyulladást, ödémát, vörösséget és fájdalmat eredményez. A tiglianol-tiglát szubkután beadását követően sebesedést figyeltek meg.

A kezelés jelentős helyi gyulladáshoz vezet, amely általában maximum 7 napig tart. A sebekkel kapcsolatos további információt lásd: 4.6 és 5.1 szakasz. Szükség esetén az állatorvosi vizsgálat alapján mérlegelni kell a kiegészítő fájdalomcsillapítást. A felhelyezett kötés ne legyen túl szoros, így teret engedhet a várható helyi ödémának.

A mukokután területeken (szemhéjak, vulva, fitymanyílás, anus, száj) és a végtagokon (pl. mancsok, farok) elhelyezkedő daganatok kezelése a kezeléssel összefüggő szövetvesztés miatt csökkentheti ezen területek működőképességét.

A készítmény, irritatív hatású, ezért érzékeny szövetek, különösen a szem közelében történő alkalmazását kerülni kell.

A hízósejtek degranulációjával és a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos, helyi és szisztémás mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében minden kezelt kutyának egyidejűleg támogató kezelést kell adni a kezelés előtt és után is, amely kortikoszteroidokból, valamint H1- és H2-receptor-blokkoló szerekből áll (lásd 4.9 szakasz).

Fel kell hívni a tulajdonos figyelmét, hogy ügyeljen a lehetséges hízósejt degranulációs reakciók tüneteire. Ide tartozik, a hányás, az anorexia, a súlyos fájdalom, a levertség, az étvágytalanság vagy a kiterjedt duzzanat. Amennyiben degranuláció jeleit észlelik, haladéktalanul kapcsolatba kell lépni a kezelő állatorvossal, hogy azonnal el lehessen kezdeni a megfelelő kezelést.

A kezelés után folyamatosan rendelkezésre kell állnia itatóvíznek.

A készítmény ártalmatlanságát 12 hónaposnál fiatalabb kutyáknál nem igazolták.

Azon daganatok esetében, amelyek teljes egészében a szubkután rétegben helyezkednek el és nem érintik a dermiszt, nehézségbe ütközhet, hogy az elhalt szövet a kiürüléshez utat találjon. Ez bemetszést tehet szükségessé, hogy az elhalt szövet távozása lehetővé váljon.

A készítményt kizárólag állatorvos adhatja be.

### Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

*A felhasználó szakember (állatorvos) által követendő, különleges óvintézkedések:*

Az állatorvosnak tájékoztatnia kell az állat tulajdonosát az otthon betartandó, különleges óvintézkedésekről.

A tiglianol-tiglát vagy a propilén-glikol iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell a készítménnyel való érintkezést. A készítmény irritáló hatása és potenciálisan a bőr túlérzékenységét okozhatja.

A véletlen öninjekciózás súlyos helyi gyulladást okozhat, köztük fájdalmat, duzzanatot, vörösséget és potenciális sebesedést/szövetelhalást, amelynek gyógyulása több hónapig is eltarthat. A kezelés során az öninjekciózás elkerülése érdekében körültekintően kell eljárni. A készítménnyel kezelendő kutyákat megfelelő módon féken kell tartani, beleértve szükség esetén a szedálást is. A készítmény beadására Luer-záras fecskendőket kell alkalmazni. Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutató a készítmény használati utasítását.

Kerülni kell a bőrrel, a szemmel való érintkezést, illetve a lenyelést. A beadás után közvetlenül az injekció beadási helyén a készítmény szivárogni kezdhet. A készítmény alkalmazása és/vagy az injekció beadási helyének érintése esetén az alábbi egyéni védőfelszerelés viselése kötelező: egyszer használatos, ellenálló kesztyű és védőszemüveg. A készítmény szembe jutása vagy bőrre kerülése esetén egymás után többször vízzel le kell öblíteni az érintett bőrfelületet vagy szemet. Amennyiben tünetek – például a vörösség és duzzanat helyi panaszai – jelentkeznek, illetve ha véletlen lenyelés történt, orvoshoz kell fordulni bemutató a használati utasítást.

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt terhesség és szoptatás idején. Várandós és szoptató nőknek figyelniük kell arra, hogy elkerüljék a véletlen öninjekciózást, illetve az injekció beadási helyének, a szivárgó készítménynek és a daganattörmeléknek az érintését.

*Az állat tulajdonosára vonatkozó különleges óvintézkedések:*

A tigris-tigrlát kis mennyiségben jelen lehet a sebtörmelékben. A készítmény beadását követő első hetekben a sebtörmelék jelentős szivárgása jelentkezhet, ez esetben a sebet le kell fedni. Ha azonban a gyógyulás miatt a seb befedése ellenjavallt, a kutyát gyermekektől távol kell tartani. A sebtörmeléket kizárólag védőfelszerelésben (egyszer használatos kesztyű) szabad kezelni.

A sebtörmelékkel történt bármilyen érintkezés esetén az érintett testfelülete(ke)t alaposan le kell öblíteni. A szennyezett területeket vagy fekhelyet alaposan ki kell tisztítani/mosni.

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt terhesség és szoptatás idején. Várandós és szoptató nőknek figyelniük kell arra, hogy kerüljék az injekció beadási helyének, a szivárgó készítménynek és a daganattörmeléknek az érintését.

#### **4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)**

A hízósejtes daganatok manipulációja a daganatos sejtek degranulációját eredményezheti. A degranuláció duzzanatot és vörösséget eredményezhet a daganat helyén és körülötte, valamint szisztémás klinikai panaszokat – köztük gyomorfekélyt és -vérzést –, illetve potenciálisan életveszélyes szövődeményeket – beleértve a hipovolémiás sokkot és/vagy szisztémás gyulladást okozhat. A hízósejtes degranulációjával és a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos, helyi és szisztémás mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében minden kezelt kutyának egyidejűleg támogató kezelést kell adni a kezelés előtt és után is, amely kortikoszteroidokból, valamint H1- és H2-receptor-blokkoló szerekből áll.

A sebesedés a kezelésre adott, kívánatos és az állatgyógyászati készítmény alkalmazását követően minden esetben várható reakció. A pivotális terepvizsgálatban a maximális seb felszínét a legtöbb beteg esetében a kezelés után 7 nappal figyelték meg, bár kisszámú esetben a seb mérete a kezelés után akár 14 napig is növekedett. A legtöbb seb a kezelés után 28-42 napon belül teljes mértékben hámosodott (egy esetben a 84. nappal gyógyultak be). A legtöbb esetben a sebtörület mérete összefügg a daganat méretével. Ez azonban nem megbízható előrejelzője a seb méretének vagy súlyosságának, valamint a gyógyulás időtartamának. Ezek a sebek minimális beavatkozással másodlagosan gyógyulnak. A kezelést végző állatorvos megítélése alapján sebkezelési intézkedésekre lehet szükség. A gyógyulás sebessége a seb méretével függ össze.

A gyakran jelentett, helyi mellékhatások – például a fájdalom, az injekció beadási helyén jelentkező véralfutás/bőrvörösség/ödéma, a kezelt végtag sántasága és a sebesedés – az adott testtájra lokalizált

kóros állapotokkal kapcsolatosak. Előfordulhat, hogy a sebek a daganat eredeti méreténél lényegesen nagyobb területeket fednek le.

#### Nagyon gyakori

Enyhe-középsúlyos:

Fájdalom az injekció beadásakor.

Sebesedés az injekció beadási helyén, amely fájdalommal és sántasággal társul.

Hányás és szapora szívverés.

#### Gyakori

Súlyos:

Sántaság, fájdalom, sebesedés az injekció beadási helyén és a heg összehúzódása.

Levertség.

Enyhe-középsúlyos:

A drenáló nyirokcsomó megnagyobbodása, sebfertőzés, véraláfutás, bőrvörösség és ödéma.

Hasmenés, étvágytalanság, súlycsökkenés, szapora légzés, levertség, magas láz, hólyaggyulladás, étvágycsökkenés, új neoplasticus elváltozás, személyiség/viselkedés változása, viszketés, remegés és a bőr fekélyesedése.

Vérszegénység, neutrofilia, megnövekedett stab neutrofil-szám, hypoalbuminémia, leukocitózis, monocitózis és emelkedett kreatinkináz-szint.

#### Nem gyakori

Súlyos:

Fertőzés/cellulitisz, pörkös seb.

Étvágytalanság, étvágycsökkenés, aluszékonyság, szapora szívverés, idegrendszeri megbetegedés és viszketés.

Leukocitózis, emelkedett stab neutrofil-szám, normál trombocitaszám csökkenése és emelkedett ALT-szint.

Görcsrohamok.

Enyhe-középsúlyos:

Átmeneti kis csomó képződése a seb mellett.

Kiszáradás, vérzés, epepangás, kóros szomjúságérzet, fokozott vizeletürítés, regurgitáció, véres bélsárürítés, flatulencia, húgyúti inkontinencia, nem megfelelő székletürítés, makulopapulás kiütés, felületes seb, bőrgyulladás, nyalogatás, nyugtalanság.

Fehérjevizelés, thrombocitózis, emelkedett ALT és ALP-szint, emelkedett bilirubinszint, emelkedett BUN-szint, emelkedett GGT-szint, emelkedett triglicerid-szint, valamint a vér káliumszintjének emelkedése.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)

gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)

nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)

ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)

nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb, mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

#### **4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás**

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség és laktáció idején, illetve tenyésztésre szánt kutyákon. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása ezért ezeknél az állatoknál nem javasolt.

## 4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem ismert.

Specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek az állatgyógyászati készítménnyel, azonban a terepvizsgálatokban nem figyeltek meg kölcsönhatásokat, amikor egyidejűleg kortikoszteroidokkal (prednizon/prednizolon), H1- és H2-receptor-blokkoló szerekkel (pl. difenhidramin/klorfeniramin és famotidin), illetve opioid analgetikumokkal (pl. tramadol-hidroklorid) együtt alkalmazták.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű alkalmazását nem tanulmányozták a pivotális klinikai vizsgálatban, mivel azok egyidejű alkalmazása kortikoszteroidokkal nem javasolt.

## 4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Intratumorális alkalmazásra.

A STELFONTA intratumorális injekcióhoz való, egyszeri alkalmazásra szolgáló injekciós üvegben kerül forgalomba.

A készítmény intratumorális beadását követő szivárgásának minimalizálása érdekében a kezelendő hízósejtes daganat felszínének épeknek kell lennie.

Az állatgyógyászati készítmény beadását megelőzően elengedhetetlen, hogy megkezdjék ez egyidejű kezeléseket (kortikoszteroidok, H1- és H2-receptor-gátló szerek) a hízósejtek degranulációjának kockázata miatt. Lásd a lenti „Egyidejű kezelés” szakaszt.

Az állatgyógyászati készítményt tumortérfogat  $\text{cm}^3$ -enként 0,5 ml-es, egyszeri adagban kell beadni az alábbi egyenlet alapján az alkalmazás napján meghatározottak szerint (az egyidejű kezeléseket megkezdését követően):

A daganat méretének kiszámítása:

$$\text{Tumortérfogat (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{hossz (cm)} \times \text{szélesség (cm)} \times \text{magasság (cm)})$$

A dózis kiszámítása:

$$\text{A beadandó STELFONTA dózis térfogata (ml)} = \text{Tumortérfogat (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Az állatgyógyászati készítmény **maximális adagja** 0,15 ml/testtömeg-kilogramm (amely testtömeg-kilogrammonként 0,15 mg tigilanol-tiglátnak felel meg). Egy kutyának legfeljebb 4 ml-t lehet beadni, függetlenül a kezelt daganatok számától, a daganat térfogatától, illetve a kutya testsúlyától.

Az állatgyógyászati készítmény **minimális adagja** 0,1 ml, függetlenül a daganat térfogatától vagy a kutya testsúlyától.

A kezelés előtt megfelelő higiénés intézkedéseket (például a kezelt terület szőrtelenítése) kell tenni.

Az állatgyógyászati készítmény megfelelő adagjának meghatározását követően a szükséges térfogatot egy steril, Luer-záras fecskendőbe 23-27G tű segítségével kell felszívni.

Körültekintően kell eljárni a daganat manipulációjának elkerülése érdekében, a degranuláció kockázatának minimalizálásáért. A beadáshoz egyetlen helyen kell beleszúrni a tűt a daganatba. A fecskendő dugattyújára gyakorolt egyenletes nyomással előre-hátra, legyező alakban kell mozgatni a tűt, hogy az állatgyógyászati készítmény a daganaton belül több különböző helyre eljusson. Körültekintően kell eljárni, az injekciót kizárólag a daganat területére kell korlátozni (ne jusson be a daganat szélébe vagy a perifériáján túlra).

Az állatgyógyászati készítmény teljes adagjának beadását követően 5 másodpercet kell várni a tű kihúzása előtt, hogy a készítménynek legyen ideje elterjedni a szövetekben.

A kezelés utáni első napon a beadás helyét le kell fedni a reziduális vagy szivárgó készítménnyel való közvetlen érintkezés elkerülése érdekében. A kötést kesztyűben kell megérinteni, hogy elkerülje a készítménnyel történő érintkezést. A készítmény beadását követő első hetekben a sebtörmelék jelentős szivárgása jelentkezhethet, ez esetben a sebet le kell fedni.

Ha a kezdeti kezelés után 4 héttel maradt még daganatos szövet és a reziduális terime felszíne ép, egy második adag is beadható. A második injekció beadása előtt meg kell mérni a reziduális daganat méretét és ki kell számítani az új dózis mennyiségét.

### **Egyidejű kezelés**

Minden egyes STELFONTA-kezelés esetén az alábbi gyógyszereket kell egyidejűleg beadni a hízósejtek lehetséges degranulációja ellen:

Kortikoszteroidok (orális prednizon vagy prednizolon): a kezelést a STELFONTA-kezelés előtt 2 nappal kell megkezdeni naponta kétszer (po.) 0,5 mg/kg orális dózisokban beadott összesen 1 mg/kg dózisban, majd a kezelés után 4 napig (vagyis összesen 7 napig) kell folytatni. Ezután a kortikoszteroid dózist napi egyszer 0,5 mg/kg-os egyszeri adagra (po.) kell csökkenteni, további 3 napon keresztül.

H1- és H2-receptor-blokkoló szerek: a kezelést a STELFONTA beadásának napján kell megkezdeni, majd 8 napig kell folytatni (lásd 5.1 szakasz).

### **4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges**

Egy fiatal, egészséges hím beagle kutyákkal végzett laboratóriumi ártalmatlansági vizsgálatban túladagolási tüneteket, például hányást figyeltek meg 0,05 mg tigilanol-tiglát/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően. További tünetek, például bizonytalan járás, szapora légzés és oldalfekvés jelentkezett 0,10 mg/ttkg–0,15 mg/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően. Ezek súlyos, de önkorlátozó tünetek voltak. Levertséget, pupilla-tágulatot, görcsöket, majd az állatok elpusztulását figyeltek meg 0,225 mg/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően.

A STELFONTA túladagolás esetén nincs ismert antidotum. A túladagolás során, vagy azt követően jelentkező, nemkívánatos események esetén kiegészítő kezelést kell alkalmazni a kezelést végző állatorvos megítélése alapján.

### **4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)**

Nem értelmezhető.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek – Protein-kináz C aktivátor, tigilanol tiglát  
Állatgyógyászati ATC kód: QL01XX91

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

A tigilanol-tiglát farmakodinámiás hatásait számos *in vitro* és *in vivo* egérmodell vizsgálatokban tanulmányozták; kutyáknál vagy hízósejtes tumorsejteken farmakodinámiás vizsgálatokat nem végeztek. Ezekben a nem klinikai farmakológiai vizsgálatokban azt igazolták, hogy a tigilanol-tiglát aktiválja a protein-kináz C (PKC) szignál kaskádját. Ezen felül nekrózist vált ki azokban a sejtekben, amelyek közvetlenül érintkeznek a tigilanol-tigláttal.

Kimutatták, hogy egyetlen intratumorális tigilanol-tiglát-injekció gyors és helyi gyulladáshoz vezető reakciót eredményez a PKC aktiválása, a daganatok integritásának elvesztése és a daganatos sejtek pusztulásának kiváltása révén. Ezek a folyamatok haemorrhagiás nekrozishoz és a daganat terime destruktívához vezetnek.

A tigilanol-tigláttal kezelt kutyáknál a kezelés akut gyulladáshoz vezető reakciót vált ki a daganat széleit és közvetlen környezetét érintő duzzanattal és bőrvörösséggel. Ez az akut gyulladáshoz vezető reakció általában 48-96 órán belül oldódik. A daganat nekrotikus destruktívja a kezelés után 4-7 napon belül alakul ki, azonban olykor több időt vesz igénybe. Kutyáknál ezt a daganat feketedése, zsugorodása és „felpuhulása”, valamint sűrű váladék szivárgása jellemzi, amely a daganat maradványaiból és alvadt vérből áll. A nekrotikus tumorszövet a hiányos vérellátású felületen keresztül elkezd csökkenni, és zseb- vagy kráter szerű szövethiánnyal járó sebet formál. Ezután az egészséges granulációs szövet gyorsan feltölti az újonnan kialakult sebágyat. A teljes sebzáródás jellemzően 4-6 héten belül következik be.

Az állatgyógyászati készítmény hatékonyságát és ártalmatlanságát egy multicentrikus klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 123, magántulajdonban lévő kutyát vontak be, amelyeknél a hízósejtes daganat legfeljebb 10 cm<sup>3</sup>-es volt a kezdeti kezelés időpontjában.

1 éves vagy annál idősebb kutyákat vontak be a vizsgálatba, ha a könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól disztálisan elhelyezkedő, WHO Ia vagy IIIa stádiumú szubkután hízósejtes daganatot, illetve kután hízósejtes daganatot diagnosztizáltak náluk regionális nyirokcsomó-érintettség vagy szisztémás betegség klinikai tünetei nélkül. A részt vevő kutyák daganata 10 cm<sup>3</sup>-nél kisebb volt, nem volt exkoriált vagy abrasált, és a daganat nem műtét, sugárkezelés vagy szisztémás kezelés utáni kiújulás volt.

Az alábbi egyidejű kezeléseket alkalmazták. Prednizon vagy prednizolon, amelyet a vizsgálati kezelés előtt 2 nappal kezdtek meg szájon át naponta kétszer 0,5 mg/kg dózisban 7 napig (2 nap a kezelés előtt, a kezelés napján, és 4 napig a kezelés után), majd további 3 napon keresztül naponta egyszer 0,5 mg/kg dózisban. A famotidint (0,5 mg/kg szájon át naponta kétszer) és difenhidramint (2 mg/kg szájon át naponta kétszer) a vizsgálati kezelés napján kezdték meg és 7 napig folytatták. Az állatgyógyászati készítményt egyszeri alkalommal, a kezelés napján adták be, majd 4 héttel később, amennyiben reziduális daganatot észleltek. A tumorválaszt a RECIST pontszám alapján mérték: teljes remisszió (CR), részleges remisszió (PR), stabil betegség (SD) vagy betegség progresszió (PD).

Az első kezelés után 4 héttel 80 állatból 60 (75%) ért el teljes remissziót (CR), további 4 hét után a maradék 18, kétszer kezelt kutya közül 8 esetben (44,4%) figyeltek meg CR-t. Összességében tehát a 78 kutyából 68-nál (87,2%) történt teljes remisszió az állatgyógyászati készítmény egy vagy két adagjával történt kezelés után. Az utánkövetés számára 8, illetve 12 héttel az utolsó injekció után elérhető, teljes remissziót mutató 59, illetve 57 kutya közül 59 (100%), illetve 55 (96%) volt tumormentes a kezelt daganat régiójában.

A készítmény hatékonyságát (citológiai grading alapján) high grade (agresszívabb) daganatok esetében csupán korlátozott számú esetről értékelték. A vizsgálatban a 13 „high grade”-ként vagy „valószínűleg high grade”-ként besorolt daganatból tízet kezelték STELFONTA-val. Ezek közül 5-nél alakult ki teljes remisszió 1 vagy 2 kezelés után, amelyből 4 még tumormentes volt az utolsó kezelés után 84 nappal. Az 5 teljes remisszió közül 3 volt „high grade”, 2 pedig „valószínűleg high grade”.

Ebben a multicentrikus klinikai vizsgálatban az állatgyógyászati készítménnyel kezelt kutyák 98%-ánál alakult ki seb a kezelt daganat helyén (a kezelésre adott kívánt reakció). A kezelés után 28 nappal ezen sebek 56,5%-a teljes mértékben gyógyult volt. A kezelés után 42 nappal 76,5% gyógyult meg teljesen. A kezelés után 84 nappal 96,5% gyógyult meg teljesen.

## 5.2 Farmakokinetikai sajátosságok



A tigilanol-tiglát farmakokinetikai paramétereit egy vizsgálatban értékelték, amelyben 10 kutya szisztémás plazmaszintjét követték nyomon a javasolt terápiás adagban 5 kután és 5 szubkután hízósejtes daganatba adott intratumorális injekciót követően. Tumortérfogat  $\text{cm}^3$ -enként 0,5 mg (= 0,5  $\text{ml}/\text{cm}^3$ ) adagot alkalmaztak olyan állatoknál, amelyeknél a daganat térfogata 0,1-6,8  $\text{cm}^3$  között volt, ami 0,002-0,145 mg/testtömeg-kg dózist eredményezett (átlag 0,071 mg/testtömeg-kg).

A változó dózis és a mintavételi időpontokban mutatkozó korlátozottságok miatt a  $C_{\max}$  és AUC értékeket nem lehetett megbízhatóan meghatározni, azonban a mérések alapján az átlagos  $C_{\max}$  5,86 ng/ml (tartomány: 0,36 ng/ml–11,1 ng/ml), az  $\text{AUC}_{\text{last}}$  pedig 14,59 h\*ng/ml (tartomány: 1,62 h\*ng/ml–28,92 h\*ng/ml) volt. Az egyedek között nagymértékű variabilitást figyeltek meg az intratumorális injekció beadását követően a felezési idővonatkozásában, amely 1,24–10,8 óra között mozgott. A tigilanol-tiglát látszólag flip-flop kinetikát (nyújtott hatóanyag-leadás) mutat, mivel 12 kutyánál 0,075 mg/kg intravénás infúzió beadását követően jelentősen rövidebb felezési időt, 0,54 órát határoztak meg.

Nyúl máj mikroszómákban az *in vitro* metabolit szűrés szerint a tigilanol-tiglát felezési ideje a májsejtekben 21,8 perc volt, és összesen 13 metabolitot mutattak ki. A metabolikus termékek polárisabbak és nagyobb mértékben oxigenáltak, mint a szülővegyület. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az ilyen jellegű funkcionális csoport szubsztitúciók közül egyesek csökkent *in vitro* biológiai aktivitást eredményeztek (>60× aktivitáscsökkenés a PKC-n a szülővegyülettel összehasonlítva).

A tigilanol-tiglát és metabolitjainak kiürülési útvonalát nem határozták meg. Az állatgyógyászati készítménnyel kezelt kutyák vizeletének, székletének és nyálának elemzése a tigilanol-tiglát megjelenését mutatta izolált mintákban tendencia vagy konzisztencia nélkül, 11–44 ng/g (ml) mennyiségben.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Propilén-glikol  
Nátrium-acetát-trihidrát  
Ecetsav, tömény  
Víz, injekcióhoz való

### **6.2 Főbb inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 48 hónapig.  
A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: azonnal felhasználandó.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.  
Nem fagyasztható.

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

### **6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei**

2 ml készítményt tartalmazó, színtelen injekciós üveg bevonatos klorbutil gumidugóval, alumínium zárófóliával és lepattintható polipropilén fedőkupakkal.

**Kiszereelés:**

1 injekciós üveg kartondobozonként.

**6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások**

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/2/19/248/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/01/2020.

**10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA**

<{ÉÉÉÉ hónap NN}>.

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

**A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK**

Nem értelmezhető.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA**
- D. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

**C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA**

Nem értelmezhető.

**D. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

**· FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

Kizárólag állatorvos által történő felhasználásra.

**III. sz. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Kartondoboz

**1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE**

STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére  
tigilanol tiglata

**2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE**

tigilanol tiglata 1 mg/ml

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció

**4. KISZERELÉSI EGYSÉG**

2 ml

**5. CÉLÁLLAT FAJOK**

Kutya

**6. JAVALLAT(OK)****7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Intratumorális alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

**8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)****9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK), HA SZÜKSÉGESEK**

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!  
A véletlen befecskendezés veszélyes.

**10. LEJÁRATI IDŐ**

EXP: {hónap/év}  
Felbontás után azonnal felhasználandó.

**11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Nem fagyasztható.

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

**12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES**

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

**13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ**

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

**14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**15. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**16. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/2/19/248/001

**17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot {szám}



**A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

2 ml-es injekciós üveg

**1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE**

STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére  
tigilanol tiglata



**2. A HATÓANYAG(OK) MENNYISÉGE**

tigilanol tiglata 1 mg/ml

**3. A TARTALOM TÖMEGE, TÉRFOGATA VAGY ADAGSZÁMA**

2 ml

**4. ALKALMAZÁSI MÓD(OK)**

Intratumorális alkalmazásra.

**5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)**

**6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot {szám}

**7. LEJÁRATI IDŐ**

EXP: {hónap/év}  
Felbontás után azonnal felhasználható.

**8. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK**

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

## **B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS**

## **HASZNÁLATI UTASÍTÁS**

### **STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére**

#### **1. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME**

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

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

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

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

#### **2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE**

STELFONTA 1 mg/ml oldatos injekció kutyák részére  
Tigilanol-tiglát (tigilanol tiglát)

#### **3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE**

Minden ml tartalmaz:

**Hatóanyag:**

Tigilanol-tiglát (tigilanol tiglát) 1 mg

#### **4. JAVALLAT(OK)**

A könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól távolabb elhelyezkedő, nem operálható, nem áttétes (WHO staging), subcutan hízósejtes daganat, valamint a nem operálható, nem áttétes cutan hízósejtes daganat kezelésére kutyáknál. A daganat térfogata nem haladhatja meg a 8 cm<sup>3</sup>-t, és úgy kell elhelyezkednie, hogy az lehetővé tegye az intratumoralis injekció beadását.

A könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól a lábvégek felé elhelyezkedő, nem eltávolítható, áttétet nem képező (WHO staging), szubkután hízósejtes daganat, valamint a nem eltávolítható, áttétet nem képező kután hízósejtes daganat kezelésére kutyáknál.

#### **5. ELLENJAVALLATOK**

Annak érdekében, hogy az injekció beadásakor minimalizálható legyen a készítmény daganat felszínéről történő szivárgása, ne alkalmazza nem ép felületű hízósejtes daganatok esetén. A daganat sebészi eltávolítását követően ne adja be a készítményt közvetlenül a sebészi szélbe.

#### **6. MELLÉKHATÁSOK**

A hízósejtes daganatok manipulációja a daganatos sejtek degranulációját eredményezheti. A degranuláció duzzanatot és vörösséget eredményezhet a daganat helyén és körülötte, valamint szisztémás klinikai panaszokat – köztük gyomorfekélyt és -vérzést –, illetve potenciálisan életveszélyes szövődeményeket – beleértve a hipovolémiás sokkot és/vagy szisztémás gyulladást

reakciót – okozhat. A hízósejtek degranulációjával és a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos, helyi és szisztémás mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében minden kezelt kutyának egyidejűleg támogató kezelést kell adni a kezelés előtt és után is, amely kortikoszteroidokból, valamint H1- és H2-receptor-blokkoló szerekből áll.

A sebesedés a kezelésre adott, kívánatos és az állatgyógyászati készítmény alkalmazását követően minden esetben várható reakció. A pivotális terepvizsgálatban a maximális sebfelszínt a legtöbb beteg esetében a kezelés után 7 nappal figyelték meg, bár kis számú esetben a seb mérete a kezelés után akár 14 napig is növekedett. A legtöbb seb a kezelés után 28-42 napon belül teljes mértékben hámosodott (egyres esetek a 84. napra gyógyultak be). A legtöbb esetben a sebtérület mérete összefügg a daganat méretével. Ez azonban nem megbízható előrejelzője a seb méretének vagy súlyosságának, valamint a gyógyulás időtartamának. Ezek a sebek minimális beavatkozással másodlagosan gyógyulnak. A kezelést végző állatorvos megítélése alapján sebkezelési intézkedésekre lehet szükség. A gyógyulás sebessége a seb méretével függ össze.

A gyakran jelentett, helyi mellékhatások – például a fájdalom, az injekció beadási helyén jelentkező véraláfutás/bőrvörösség/ ödéma, a kezelt végtag sántasága és a sebesedés – az adott testtájra lokalizált kóros állapotokkal kapcsolatosak. Előfordulhat, hogy a sebek a daganat eredeti méreténél lényegesen nagyobb területeket fednek le.

#### Nagyon gyakori

Enyhe-középsúlyos:

Fájdalom az injekció beadásakor.

Sebesedés az injekció beadási helyén, amely fájdalommal és sántasággal társul.

Hányás és szapora szívverés.

#### Gyakori

Súlyos:

Sántaság, fájdalom, sebesedés az injekció beadási helyén és a heg összehúzódása.

Elesettség.

Enyhe-középsúlyos:

A drenáló nyirokcsomó megnagyobbodása, sebfertőzés, véraláfutás, bőrvörösség és ödéma.

Hasmenés, étvágytalanság, súlycsökkenés, szapora légzés, levertség, magas láz, hólyaggyulladás, étvágycsökkenés, új neoplasticus elváltozás, személyiség/viselkedés változása, viszketés, remegés és a bőr fekélyesedése.

Vérszegénység, neutrofilia, megnövekedett stab neutrofil-szám, hipoalbuminémia, leukocitózis, monocitózis és emelkedett kreatininkináz-szint.

#### Nem gyakori

Súlyos:

Fertőzés/cellulitisz, pörkös seb.

Étvágytalanság, étvágycsökkenés, aluszékonyság, szapora szívverés, idegrendszeri megbetegedés és viszketés.

Leukocitózis, emelkedett stab neutrofil-szám, normál trombocitaszám csökkenése és emelkedett ALT-szint.

Görcsrohamok.

Enyhe-középsúlyos:

Átmeneti kis csomó képződése a seb mellett.

Kiszáradás, vérzés, epepangás, kóros szomjúságérzet, fokozott vizeletürítés, regurgitáció, véres bélsárürítés, flatulencia, húgyúti inkontinencia, nem megfelelő székletürítés, makulopapulás kiütés, felületes seb, bőrgyulladás, nyalogatás, nyugtalanság.

Fehérjevizelés, thrombocitózis, emelkedett ALT és ALP-szint, emelkedett bilirubinszint, emelkedett BUN-szint, emelkedett GGT-szint, emelkedett triglicerid-szint, valamint a vér káliumszintjének emelkedése.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

## 7. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya



## 8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

A STELFONTA intratumoralis injekcióhoz (IT) való, egyszeri alkalmazásra szolgáló injekciós üvegben kerül forgalomba..

A kezelendő hízósejtes daganat felszínének épek kell lennie, a készítmény minimális szivárgása várható a daganat felszínéből az intratumorális injekció beadása után.

Az állatgyógyászati készítmény beadását megelőzően elengedhetetlen, hogy megkezdjék az egyidejű kezeléseket (kortikoszteroidok, H1- és H2-receptor-gátló szerek) a hízósejtek degranulációjának kockázata miatt. Lásd a lenti „Egyidejű kezelés” szakaszt.

Az állatgyógyászati készítményt tumortérfogat  $\text{cm}^3$ -enként 0,5 ml-es, egyszeri adagban kell beadni az alábbi egyenlet alapján az alkalmazás napján meghatározottak szerint (az egyidejű kezelések megkezdését követően):

A daganat méretének kiszámítása:

$$\text{Tumortérfogat (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{hossz (cm)} \times \text{szélesség (cm)} \times \text{magasság (cm)})$$

A dózis kiszámítása:

$$\text{A beadandó STELFONTA dózis térfogata (ml)} = \text{Tumortérfogat (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Az állatgyógyászati készítmény **maximális adagja** 0,15 ml/testtömeg-kilogramm (amely testtömeg-kilogrammonként 0,15 mg tigilanol-tiglátnak felel meg). Egy kutyának legfeljebb 4 ml-t lehet beadni, függetlenül a kezelt daganatok számától, a daganat térfogatától, illetve a kutya testsúlyától.

Az állatgyógyászati készítmény **minimális adagja** 0,1 ml, függetlenül a daganat térfogatától vagy a kutya testsúlyától.

## **9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT**

A kezelés előtt megfelelő higiénés intézkedéseket (például a kezelt terület szőrtelenítése) kell tenni.

Az állatgyógyászati készítmény megfelelő adagjának meghatározását követően a szükséges térfogatot egy steril, Luer-záras fecskendőbe 23-27G tű segítségével kell felszívni.

Körültekintően kell eljárni a daganat manipulációjának elkerülése érdekében, a degranuláció kockázatának minimalizálásáért. A beadáshoz egyetlen helyen kell beleszúrni a tűt a daganatba. A fecskendő dugattyújára gyakorolt egyenletes nyomással előre-hátra, legyező alakban kell mozgatni a tűt, hogy az állatgyógyászati készítmény a daganaton belül több különböző helyre eljusson. Körültekintően kell eljárni, az injekciót kizárólag a daganat területére kell korlátozni (ne jusson be a daganat szélébe vagy a perifériáján túlra).

Az állatgyógyászati készítmény teljes adagjának beadását követően 5 másodpercet kell várni a tű kihúzása előtt, hogy a készítménynek legyen ideje elterjedni a szövetekben.

A kezelés utáni első napon a beadás helyét le kell fedni a reziduális vagy szivárgó készítménnyel való közvetlen érintkezés elkerülése érdekében. A kötést kesztyűben kell megérinteni, hogy elkerülje a készítménnyel történő érintkezést. A készítmény beadását követő első hetekben a sebtörmelék jelentős szivárgása jelentkezhet, ez esetben a sebet le kell fedni.

Ha a kezdeti kezelés után 4 héttel maradt még daganatos szövet és a reziduális terime felszíne ép, egy második adag is beadható. A második injekció beadása előtt meg kell mérni a reziduális daganat méretét és ki kell számítani az új dózis mennyiségét.

### **Egyidejű kezelés**

Minden egyes STELFONTA-kezelés esetén az alábbi gyógyszereket kell egyidejűleg beadni a hízósejtek lehetséges degranulációja ellen:

**Kortikoszteroidok (orális prednizon vagy prednizolon):** a kezelést a STELFONTA-kezelés előtt 2 nappal kell megkezdeni naponta kétszer (po.) 0,5 mg/kg orális dózisokban beadott összesen 1 mg/kg dózisban, majd a kezelés után 4 napig (vagyis összesen 7 napig) kell folytatni. Ezután a kortikoszteroid dózist napi egyszer 0,5 mg/kg-os egyszeri adagra (po.) kell csökkenteni, további 3 napon keresztül.

**H1- és H2-receptor-blokkoló szerek:** a kezelést a STELFONTA beadásának napján kell megkezdeni, majd 8 napig kell folytatni.

## **10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)**

Nem értelmezhető.

## **11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.  
Nem fagyasztható.

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

Felnyitás után azonnal felhasználandó.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a címkén vagy dobozon az EXP után feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni! A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

## **12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)**

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

A STELFONTA hízósejtekre kifejtett hatása az injekció beadásának helyére korlátozódik, mivel szisztémásan nem aktív. A STELFONTA ezért nem alkalmazható áttétes betegségeknel. A kezelés nem akadályozza meg a *de novo* hízósejtes daganatok kialakulását.

A kezelés megváltoztatja a szövet szerkezetét, ezért a kezelés után valószínűleg már nem végezhető el a tumor grade pontos szövettani meghatározása.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

A készítményt szigorúan intratumorálisan kell beadni, mivel az injekció egyéb beadási módjaihoz mellékhatások társulnak. A véletlen intravénás (iv.) beadást minden esetben kerülni kell, mivel ez várhatóan súlyos szisztémás hatásokat eredményez.

A tigilanol-tiglát szubkután szövetekbe történő beadását követően még alacsony koncentrációk/dózisok esetén is a kezelt kutyáknál nyugtalanság és ugatás, valamint az injekció beadási helyén súlyos helyi reakciók jelentkeztek. A nem neoplasztikus szövetekbe történő beadás átmeneti, helyi reakciót válthat ki, amely helyi gyulladást, ödémát, vörösséget és fájdalmat eredményez. A tigilanol-tiglát szubkután beadását követően sebesedést figyeltek meg.

A kezelés jelentős helyi gyulladáshoz vezet, amely általában 7 napig tart. Szükség esetén az állatorvos klinikai értékelése alapján mérlegelni kell a kiegészítő fájdalomcsillapítást. A felhelyezett kötés ne legyen túl szoros, így teret engedhet a várható helyi ödémának.

A mukokután területeken (szemhéjak, vulva, fitymanyílás, anus, száj) és a végtagokon (pl. mancsok, farok) elhelyezkedő daganatok kezelése a kezeléssel összefüggő szövetvesztés miatt csökkentheti ezen területek működőképességét.

A készítmény irritatív hatású, ezért érzékeny szövetek, különösen a szem közelében történő alkalmazását kerülni kell.

A hízósejtek degranulációjával és a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos, helyi és szisztémás mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében minden kezelt kutyának egyidejűleg kiegészítő kezelést kell adni a kezelés előtt és után is, amely kortikoszteroidokból, valamint H1- és H2-receptor-blokkoló szerekből áll.

Fel kell hívni a tulajdonos figyelmét, hogy ügyeljen a lehetséges hízósejt degranulációs reakciók tüneteire. Ide tartozik a hányás, az anorexia, a súlyos fájdalom, a levertség, az étvágytalanság vagy a kiterjedt duzzanat. Amennyiben degranuláció jeleit észlelik, haladéktalanul kapcsolatba kell lépni a kezelő állatorvossal, hogy azonnal el lehessen kezdeni a megfelelő kezelést.

A kezelés után folyamatosan rendelkezésre kell állnia itatóvíznek.

A készítmény ártalmatlanságát 12 hónaposnál fiatalabb kutyáknál nem igazolták.

Azon daganatok esetében, amelyek teljes egészében a szubkután rétegben helyezkednek el és nem érintik a dermiszt, nehézségbe ütközhet, hogy az elhalt szövet a kiürüléshez utat találjon. Ez bemetszést tehet szükségessé, hogy az elhalt szövet távozása lehetővé váljon.

A készítményt kizárólag állatorvos adhatja be.

#### Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

*A felhasználó szakember (állatorvos) által követendő, különleges óvintézkedések:*

Az állatorvosnak tájékoztatnia kell az állat tulajdonosát az otthon betartandó, különleges óvintézkedésekről.

A tiglianol-tiglát vagy a propilén-glikol iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell a készítménnyel való érintkezést. A készítmény irritatív hatása és potenciálisan a bőr túlérzékenységét okozhatja.

A véletlen öninjekciózás súlyos helyi gyulladáshoz vezethet, köztük fájdalmat, duzzanatot, vörösséget és potenciális sebesedést/szövetelhalást, amelynek gyógyulása több hónapig is eltarthat. A kezelés során az öninjekciózás elkerülése érdekében körültekintően kell eljárni. A készítménnyel kezelt kutyákat megfelelő módon féken kell tartani, beleértve szükség esetén a szedálást is. A készítmény beadására Luer-záras fecskendőket kell alkalmazni. Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutató a készítmény használati utasítását.

Kerülni kell a bőrrel, a szemmel való érintkezést, illetve a lenyelést. A beadás után közvetlenül az injekció beadási helyén a készítmény szivárogni kezdhet. A készítmény alkalmazása és/vagy az injekció beadási helyének érintése esetén az alábbi egyéni védőfelszerelés viselése kötelező: egyszer használatos, ellenálló kesztyű és védőszemüveg. A készítmény szembe jutása vagy bőrre kerülése esetén egymás után többször vízzel át kell öblíteni az érintett bőrfelületet vagy szemet. Amennyiben tünetek – például a vörösség és duzzanat helyi panaszai – jelentkeznek, illetve ha véletlen lenyelés történt, orvoshoz kell fordulni bemutató a használati utasítást.

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt terhesség és szoptatás idején. Várandós és szoptató nőknek figyelniük kell arra, hogy elkerüljék a véletlen öninjekciózást, illetve az injekció beadási helyének, a szivárgó készítménynek és a daganattörmeléknek az érintését.

*Az állat tulajdonosára vonatkozó különleges óvintézkedések:*

A tiglianol-tiglát kis mennyiségben jelen lehet a sebtörmelékben. A készítmény beadását követő első hetekben a sebtörmelék jelentős szivárgása jelentkezhet, ez esetben a sebet le kell fedni. Ha azonban a gyógyulás miatt a seb befedése ellenjavallt, a kutyát gyermekektől távol kell tartani. A sebtörmelék kizárólag védőfelszerelésben (egyszer használatos kesztyű) szabad kezelni.

A sebtörmelékkel történt bármilyen érintkezés esetén az érintett testfelülete(ke)t alaposan le kell öblíteni. A szennyezett területeket vagy fekhelyet alaposan ki kell tisztítani/mosni.

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt terhesség és szoptatás idején. Várandós és szoptató nőknek figyelniük kell arra, hogy kerüljék az injekció beadási helyének, a szivárgó készítménynek és a daganattörmeléknek az érintését.

#### Vemhesség, laktáció és termékenység:

Az állatgyógyászati készítmény biztonságossága nem igazolt vemhesség és laktáció idején, illetve tenyésztésre szánt kutyákon. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása ezért ezeknél az állatoknál nem javasolt.



### Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók:

Nem ismert.

Specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek az állatgyógyászati készítménnyel, azonban a terepvizsgálatokban nem figyeltek meg kölcsönhatásokat, amikor egyidejűleg kortikoszteroidokkal (prednizon/prednizolon), H1- és H2-receptor-blokkoló szerekkel (pl. difenhidramin/klorfeniramin és famotidin), illetve opioid analgetikumokkal (pl. tramadol-hidroklorid) együtt alkalmazták.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű alkalmazását nem tanulmányozták a pivotális klinikai vizsgálatban, mivel azok egyidejű alkalmazása kortikoszteroidokkal nem javasolt.

### Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

Egy fiatal, egészséges hím beagle kutyákkal végzett laboratóriumi ártalmatlansági vizsgálatban túladagolási tüneteket, például hányást figyeltek meg 0,05 mg tigilanol-tiglát/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően. További tünetek, például bizonytalan járás, szapora légzés és oldalfekvés jelentkezett 0,10 mg/ttkg–0,15 mg/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően. Ezek súlyos, de önkorlátozó tünetek voltak. Levertséget, t, a pupilla tágulatát, görcsrohamokat, majd az állatok elpusztulását figyeltek meg 0,225 mg/ttkg adag 15 perces intravénás infúzióját követően.

A STELFONTA túladagolás esetén nincs ismert antidotum. A túladagolás során vagy azt követően jelentkező, nemkívánatos események esetén kiegészítő kezelést kell alkalmazni a kezelést végző állatorvos megítélése alapján.

### **13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)**

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

### **14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA**

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

### **15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK**

Kiszerelés: 2 ml-es injekciós üveg

#### **Hatásmechanizmus**

A tigilanol-tiglát farmakodinámiás hatásait számos *in vitro* és *in vivo* egérmodell vizsgálatokban tanulmányozták; kutyáknál vagy hízósejtes tumorsejteken farmakodinámiás vizsgálatokat nem végeztek. Ezekben a nem klinikai farmakológiai vizsgálatokban azt igazolták, hogy a tigilanol-tiglát aktiválja a protein-kináz C (PKC) szignál kaskádját. Ezen felül nekrozist vált ki azokban a sejtekben, amelyek közvetlenül érintkeznek a tigilanol-tigláttal.

Kimutatták, hogy egyetlen intratumorális tigilanol-tiglát-injekció gyors és helyi gyulladáshoz vezet, amely eredményez a PKC aktiválása, a daganatok integritásának elvesztése és a daganatos sejtek pusztulásának kiváltása révén. Ezek a folyamatok haemorrhagiás nekrozishoz és a daganat terime destruktívához vezetnek.

A tigilanol-tigláttal kezelt kutyáknál a kezelés akut gyulladós reakciót vált ki a daganat széleit és közvetlen környezetét érintő duzzanattal és bőrvörösséggel. Ez az akut gyulladós reakció általában 48-96 órán belül oldódik. A daganat nekrotikus destrukciója a kezelés után 4-7 napon belül alakul ki, azonban olykor több időt vesz igénybe. Kutyáknál ezt a daganat feketedése, zsugorodása és „felpuhulása”, valamint sűrű váladék szivárgása jellemzi, amely a daganat maradványaiból és alvadt vérből áll. A nekrotikus tumorszövet a hiányos vérellátású felületen keresztül elkezdi csökkenni, és zseb- vagy kráterszerű szövethiánnyal járó sebet formál. Ezután az egészséges granulációs szövet gyorsan feltölti az újonnan kialakult sebágyat. A teljes sebzáródás jellemzően 4-6 héten belül következik be.

### **Hatékonyság**

Az állatgyógyászati készítmény hatékonyságát és ártalmatlanságát egy multicentrikus klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 123, magántulajdonban lévő kutyát vontak be, amelyeknél a hízósejtes daganat legfeljebb 10 cm<sup>3</sup>-es volt a kezdeti kezelés időpontjában.

1 éves vagy annál idősebb kutyákat vontak be a vizsgálatba, ha a könyök vagy a csánk területén, illetve azoktól lábvégek felé elhelyezkedő, WHO Ia vagy IIIa stádiumú szubkután hízósejtes daganatot, illetve kután hízósejtes daganatot diagnosztizáltak náluk regionális nyirokcsomó-érintettség vagy szisztémás betegség klinikai tünetei nélkül. A részt vevő kutyák daganata 10 cm<sup>3</sup>-nél kisebb volt, nem volt exkoriált vagy abrasált, és a daganat nem műtét, sugárkezelés vagy szisztémás kezelés utáni kiújulás volt.

Az alábbi egyidejű kezeléseket alkalmazták. Prednizon vagy prednizolon, amelyet a vizsgálati kezelés előtt 2 nappal kezdtek meg szájon át naponta kétszer 0,5 mg/kg dózisban 7 napig (2 nap a kezelés előtt, a kezelés napján, és 4 napig a kezelés után), majd további 3 napon keresztül naponta egyszer 0,5 mg/kg dózisban. A famotidint (0,5 mg/kg szájon át naponta kétszer) és difenhidramint (2 mg/kg szájon át naponta kétszer) a vizsgálati kezelés napján kezdték meg és 7 napig folytatták. Az állatgyógyászati készítményt egyszeri alkalommal, a kezelés napján adták be, majd 4 héttel később, amennyiben reziduális daganatot észleltek. A tumorválaszt a RECIST pontszám alapján mérték: teljes remisszió (CR), részleges remisszió (PR), stabil betegség (SD) vagy betegség progresszió (PD).

Az első kezelés után 4 héttel 80 állatból 60 (75%) ért el teljes remissziót (CR), további 4 hét után a maradék 18, kétszer kezelt kutya közül 8 esetében (44,4%) figyeltek meg CR-t. Összességében tehát a 78 kutyából 68-nál (87,2%) történt teljes remisszió az állatgyógyászati készítmény egy vagy két adagjával történt kezelés után. Az utánkövetés számára 8, illetve 12 héttel az utolsó injekció után elérhető, teljes remissziót mutató 59, illetve 57 kutya közül 59 (100%), illetve 55 (96%) volt tumormentes a kezelt daganat régiójában.

A készítmény hatékonyságát (citológiai grading alapján) high grade (agresszívabb) daganatok esetében csupán korlátozott számú esetenél értékelték. A vizsgálatban a 13 „high grade”-ként vagy „valószínűleg high grade”-ként besorolt daganatból tízet kezelték STELFONTA-val. Ezek közül 5-nél alakult ki teljes remisszió 1 vagy 2 kezelés után, amelyből 4 még tumormentes volt az utolsó kezelés után 84 nappal. Az 5 teljes remisszió közül 3 volt „high grade”, 2 pedig „valószínűleg high grade”.

Ebben a multicentrikus klinikai vizsgálatban az állatgyógyászati készítménnyel kezelt kutyák 98%-ánál alakult ki seb a kezelt daganat helyén (a kezelésre adott kívánt reakció). A kezelés után 28 nappal ezen sebek 56,5%-a teljes mértékben gyógyult volt. A kezelés után 42 nappal 76,5% gyógyult meg teljesen. A kezelés után 84 nappal 96,5% gyógyult meg teljesen.

### **Farmakokinetika**

A tigilanol-tiglát farmakokinetikai paramétereit egy vizsgálatban értékelték, amelyben 10 kutya szisztémás plazmaszintjét követték nyomon a javasolt terápiás adagban 5 kután és 5 szubkután hízósejtes daganatba adott intratumorális injekciót követően. Tumortérfogat cm<sup>3</sup>-enként 0,5 mg (=

0,5 ml/cm<sup>3</sup>) adagot alkalmaztak olyan állatoknál, amelyeknél a daganat térfogata 0,1-6,8 cm<sup>3</sup> között volt, ami 0,002-0,145 mg/testtömeg-kg dózist eredményezett (átlag 0,071 mg/testtömeg-kg).

A változó dózis és a mintavételi időpontokban mutatkozó korlátozottságok miatt a C<sub>max</sub> és AUC értékeket nem lehetett megbízhatóan meghatározni, azonban a mérések alapján az átlagos C<sub>max</sub> 5,86 ng/ml (tartomány: 0,36 ng/ml – 11,1 ng/ml), az AUC<sub>utolsó</sub> pedig 14,59 h\*ng/ml (tartomány: 1,62 h\*ng/ml – 28,92 h\*ng/ml) volt. Az egyedek között nagymértékű variabilitást figyeltek meg az intratumorális injekció beadását követően a felezési idő vonatkozásában, amely 1,24 óra – 10,8 óra között mozgott. A tigilanol-tiglát látszólag flip-flop kinetikát (nyújtott hatóanyag-leadás) mutat, mivel 12 kutyánál 0,075 mg/kg intravénás infúzió beadását követően jelentősen rövidebb felezési időt, 0,54 órát határoztak meg.

Nyúl máj mikroszómákban az *in vitro* metabolit szűrés szerint a tigilanol-tiglát féléletideje a májsejtekben 21,8 perc volt, és összesen 13 metabolitot mutattak ki. A metabolikus termékek polárisabbak és nagyobb mértékben oxigenáltak, mint a szülővegyület. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az ilyen jellegű funkcionális csoport szubsztitúciók közül egyesek csökkent *in vitro* biológiai aktivitást eredményeztek (>60× aktivitáscsökkenés a PKC-n a szülővegyülettel összehasonlítva).

A tigilanol-tiglát és metabolitjainak kiürülési útvonalát nem határozták meg. Az állatgyógyászati készítménnyel kezelt kutyák vizeletének, székletének és nyálának elemzése a tigilanol-tiglát megjelenését mutatta izolált mintákban tendencia vagy konzisztencia nélkül, 11 ng/g (ml) – 44 ng/g (ml) mennyiségben.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**Република България**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Franciaország**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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

**Portugália**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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