

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Stelfonta® 1 mg/ml ad us. vet., soluzione iniettabile per cani

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### **Principio attivo:**

1 ml contiene:

Tigilanoli tiglas 1 mg

### **Eccipienti:**

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Specie di destinazione

Cane

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

Per il trattamento di mastocitomi sottocutanei non resecabili, non metastatici (stadiazione dell'OMS) dei seguenti tipi nei cani:

- Mastocitomi cutanei (in qualsiasi sede) e
- Mastocitomi sottocutanei (a livello dell'articolazione del gomito o del garetto o in posizione distale).

I tumori devono avere un volume inferiore o pari a 8 cm<sup>3</sup> ed essere accessibili tramite iniezione intratumorale.

### 4.3 Controindicazioni

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione**

L'effetto di Stelfonta sui mastocitomi è limitato alla sede di iniezione, in quanto non è attivo a livello sistemico. Pertanto, Stelfonta non deve essere usato in caso di malattia metastatica. Il trattamento non impedisce la comparsa di mastocitomi *ex novo*. Il trattamento provoca un cambiamento nell'architettura tissutale. Pertanto, è improbabile che dopo il trattamento sia possibile ottenere una classificazione istologica accurata del tumore.

#### **4.5 Precauzioni speciali per l'impiego**

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

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

Il trattamento di tumori in aree mucocutanee (palpebre, vulva, orifizio prepuziale, ano, bocca) e alle estremità (ad esempio, zampe, code) potrebbe compromettere la funzionalità a causa della perdita di tessuto associata al trattamento. Può verificarsi una compromissione localizzata del flusso sanguigno alle estremità, con conseguente perdita di tessuto che può richiedere l'amputazione.

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

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

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

Dopo il trattamento, deve essere sempre disponibile acqua potabile.

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

I tumori che si trovano completamente nel tessuto sottocutaneo senza coinvolgimento dermico, possono avere difficoltà nel creare un punto di uscita che permetta di eliminare il tessuto necrotico; ciò può richiedere un'incisione per consentirne il drenaggio.

È necessario evitare l'ingestione di residui tumorali.

Il prodotto deve essere somministrato esclusivamente da un veterinario.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)**

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

La formazione di ferite è una reazione al trattamento attesa ed è prevista in seguito all'uso di questo medicamento veterinario in tutti i casi. Nello studio cardine sul campo, è stata osservata una superficie

massima della ferita 7 giorni dopo il trattamento per la maggior parte dei pazienti, sebbene in un numero ridotto di casi le dimensioni della ferita siano aumentate fino a 14 giorni dopo il trattamento.

La maggior parte delle ferite era completamente riepitelizzata entro 28 – 42 giorni dal trattamento (con singoli casi guariti entro il giorno 84). Nella maggior parte dei casi, la superficie della ferita aumenta con l'incremento della massa tumorale. Tuttavia, non si tratta di un elemento di previsione attendibile delle dimensioni o della gravità della ferita e dei tempi di guarigione. Queste ferite si risolvono mediante guarigione per seconda intenzione con un intervento minimo. Se ritenute necessarie dal veterinario responsabile possono essere opportune misure di gestione delle ferite. La velocità di guarigione è correlata alle dimensioni della ferita.

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

### Molto comune

Da lieve a moderato: dolore dopo l'iniezione.

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

Vomito e tachicardia.

### Comune

Grave: zoppia, dolore, formazione di ferite in sede di iniezione e contrazione della cicatrice.

Letargia.

Da lieve a moderato: ingrossamento del linfonodo drenante, infezione della ferita, lividi, eritema ed edema. Diarrea, anoressia, calo ponderale, tachipnea, letargia, piressia, cistite, appetito ridotto, nuova massa neoplastica, cambiamenti di personalità/comportamento, prurito, tremore e ulcerazione cutanea.

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

### Non comune

Grave: infezione/cellulite, necrosi gialla della ferita.

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

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

Crisi convulsive, circolazione sanguigna compromessa e perdita di tessuti essenziali

Da lieve a moderato: formazione di un nodulo perilesionale transitorio.

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

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

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

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1'000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10'000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10'000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

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

La sicurezza del medicamento veterinario nelle cagne durante la gravidanza o l'allattamento o nei cani

da riproduzione non è stata stabilita. Pertanto, l'uso di questo medicamento veterinario non è raccomandato in questi animali.

#### **4.8 Interazione con altri medicamenti veterinari ed altre forme d'interazione**

Nessuna conosciuta. Non sono stati condotti studi specifici d'interazione con il medicamento veterinario, tuttavia nelle sperimentazioni in campo non sono state osservate interazioni quando somministrato in concomitanza con corticosteroidi (prednisone / prednisolone) e agenti che bloccano i recettori H1 e H2 (ad es. difenidramina / clorfeniramina e famotidina) o con analgesici oppioidi (ad es. tramadol cloridrato). L'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non è stato studiato nella sperimentazione clinica cardine, poiché non sono raccomandati per l'uso concomitante.

#### **4.9 Posologia e via di somministrazione**

Uso intratumorale.

Stelfonta è fornito come flaconcino monouso per iniezione intratumorale (i.t.).

La superficie del tumore dei mastociti (MCT) da trattare deve essere intatta, al fine di ridurre al minimo la fuoriuscita del prodotto dopo l'iniezione i.t.

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

Somministrare il medicamento veterinario in dose singola di 0,5 ml per cm<sup>3</sup> di volume tumorale, come determinato il giorno della somministrazione (dopo l'inizio dei trattamenti concomitanti) dalle seguenti equazioni:

Calcolare le dimensioni del tumore:

Volume tumorale (cm<sup>3</sup>) = ½ [lunghezza (cm) x larghezza (cm) x altezza (cm)]

Calcolare la dose:

Volume della dose di Stelfonta (ml) da iniettare = Volume tumorale (cm<sup>3</sup>) x 0,5

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

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

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

Una volta determinata la dose corretta del medicamento veterinario, prelevare il volume richiesto in una

siringa Luer-lock sterile con un ago da 23 – 27 gauge.

Prestare particolare attenzione a evitare la manipolazione del tumore in modo da ridurre al minimo il rischio di degranulazione. Per iniettare, inserire l'ago nella massa tumorale in un'unica sede di iniezione. Mentre si applica una pressione uniforme sullo stantuffo della siringa, spostare l'ago avanti e indietro a ventaglio per iniettare il medicamento veterinario in diverse sedi all'interno del tumore.

Prestare attenzione a limitare le iniezioni solo alla massa tumorale (nessuna iniezione nei margini o oltre la periferia del tumore).

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

Il sito di applicazione deve essere coperto il primo giorno dopo il trattamento per evitare il contatto diretto e il leccamento dei residui del medicamento veterinario o la fuoriuscita del medicamento veterinario. La medicazione sulle ferite deve essere toccata esclusivamente con l'utilizzo di guanti, per evitare il contatto con il medicamento veterinario. In caso di grave fuoriuscita di detriti tessutali, che può verificarsi nelle prime settimane successive alla somministrazione del prodotto, la ferita deve essere coperta.

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

#### Trattamento concomitante

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

Corticosteroidi (prednisone o prednisolone orale): iniziare il trattamento 2 giorni prima di quello con Stelfonta alla dose complessiva di 1 mg/kg, somministrato a 0,5 mg/kg per via orale due volte al

giorno e continuare quotidianamente fino a 4 giorni dopo il trattamento (vale a dire per 7 giorni in totale). Quindi ridurre i corticosteroidi a una dose singola di 0,5 mg/kg per via orale, una volta al giorno per altri 3 giorni.

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

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

In uno studio di laboratorio sulla sicurezza condotto su giovani cani Beagle maschi sani, sono stati osservati segni di sovradosaggio, come ad esempio vomito, a seguito di un'infusione endovenosa di 0,05 mg/kg di peso corporeo di tigilanolo tiglato per 15 minuti. Ulteriori sintomi come andatura ondeggiante, tachipnea e posizione sul fianco, si sono manifestati a seguito di un'infusione endovenosa a una dose di 0,10 – 0,15 mg/kg di peso corporeo per 15 minuti. Questi segni erano gravi,

ma autolimitanti. Apatia, midriasi, crisi convulsive e infine morte sono state osservate dopo un'infusione endovenosa di 15 minuti a 0,225 mg/kg di peso corporeo.

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

#### **4.11 Tempo(i) di attesa**

Non pertinente.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

Gruppo farmacoterapeutico: agente antineoplastico – attivatore della proteina chinasi C, tigilanolo tiglato

Codice ATCvet: QL01XX91

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Si è dimostrato che una singola iniezione intratumorale di tigilanolo tiglato suscita una risposta infiammatoria rapida e localizzata, attraverso l'attivazione della PKC, la perdita di integrità della vascolarizzazione del tumore e l'induzione della morte delle cellule tumorali. Questi processi hanno

portato alla necrosi emorragica e alla distruzione della massa tumorale.

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

L'efficacia e la sicurezza del medicamento veterinario sono state valutate in uno studio clinico multicentrico su 123 cani di proprietà di clienti con un singolo tumore dei mastociti che misurava fino a 10 cm<sup>3</sup> al momento del trattamento iniziale.

I cani di età pari o superiore a un anno sono stati inclusi nello studio se avevano ricevuto una diagnosi di MCT sottocutaneo localizzato a livello di gomito o garetto o distalmente ad essi, o di MCT cutaneo, allo stadio Ia o IIIa (stadiazione dell'OMS) senza coinvolgimento linfonodale regionale o segni clinici di malattia sistematica. I cani inclusi avevano un tumore misurabile inferiore a 10 cm<sup>3</sup> che non presentava escoriazione o abrasione e che non costituiva una recidiva a seguito di chirurgia, radioterapia o terapia sistematica.

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

Quattro settimane dopo il primo trattamento, 60/80 (75 %) hanno raggiunto una risposta completa (CR) e altre quattro settimane dopo la CR è stata osservata in 8/18 (44,4 %) dei restanti cani trattati due volte. Pertanto, nel complesso 68/78 (87,2 %) cani hanno ottenuto un risultato di CR dopo una o due dosi del medicamento veterinario. Dei cani trattati con CR, disponibili per il follow-up 8 e

12 settimane dopo l'ultima iniezione, 59/59 (100 %) e 55/57 (96 %), rispettivamente, non presentavano recidive nella sede del tumore trattato.

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

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

In uno studio americano a lungo termine sull'incidenza di recidive tumorali, 93 cani sono stati esaminati con CR 28 giorni dopo uno o dopo un secondo trattamento con tigilanolo tiglato (esame il giorno 84 o dopo 6, 12, 18, 24 e 30 mesi dopo l'ultimo trattamento con tigilanolo tiglato). A 12 mesi dall'ultimo trattamento, 66 cani erano disponibili per il follow-up (27 cani con follow-up perso), di cui 57 cani (86 %) sono rimasti liberi da tumori nel sito trattato con tigilanolo tiglato.

## 5.2 Informazioni farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici del tigilanolo tiglato sono stati valutati in uno studio di monitoraggio dei livelli plasmatici sistematici di 10 cani dopo iniezione intratumorale in 5 MCT cutanei e 5 sottocutanei con il dosaggio raccomandato. È stata utilizzata una dose di  $0,5 \text{ mg/cm}^3$  ( $= 0,5 \text{ ml/cm}^3$ ) di volume tumorale in animali con volumi tumorali compresi tra  $0,1$  e  $6,8 \text{ cm}^3$ , con conseguenti dosi comprese tra  $0,002$  e  $0,145 \text{ mg/kg}$  di peso corporeo (media  $0,071 \text{ mg/kg}$  di peso corporeo).

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

Lo screening dei metaboliti in vitro nei microsomi epatici canini ha dimostrato un'emivita del tigilanolo tiglato negli epatociti di  $21,8$  minuti e un totale di tredici metaboliti. I prodotti metabolici

erano più polari e ossigenati rispetto al composto originario. Gli studi hanno mostrato alcune sostituzioni di gruppi funzionali di questa natura con conseguente riduzione dell'attività biologica in vitro (riduzione superiore a 60 volte dell'attività su PKC rispetto al composto originario). La via di escrezione del tigilanolo tiglato o dei suoi metaboliti non è stata determinata. L'analisi di campioni di urina, fuci e saliva di cani trattati con il medicamento veterinario mostra la comparsa di tigilanolo tiglato in campioni isolati senza tendenza o uniformità a livelli di 11 – 44 ng/g (ml).

### **5.3 Proprietà ambientali**

Nessun dato disponibile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Propylenglycolum

Natrii acetas trihydricus

Acidum aceticum glaciale

Aqua ad inyectabilia

### **6.2 Incompatibilità principali**

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

### **6.3 Periodo di validità**

Periodo di validità del medicamento veterinario confezionato per la vendita: 48 mesi

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: utilizzare immediatamente

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Tenere i medicamenti fuori dalla portata dei bambini.

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

Non congelare.

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

### **6.5 Natura e composizione del confezionamento primario**

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

Confezione

1 flaconcino per scatola di cartone.

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

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Virbac (Switzerland) AG, 8152 Opfikon

Domicilio: Postfach 353, 8152 Glattbrugg

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

Swissmedic 67'889 001 2 ml

Categoria di dispensazione A: Dispensazione singola su prescrizione veterinaria

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18.08.2020

Data dell'ultimo rinnovo: 16.09.2024

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

12.10.2022

**DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO**

Non dispensare a titolo di scorta.