

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1 VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning for hunder

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ml inneholder:

### **Virkestoff:**

Tigilanol tiglata 1 mg

### **Hjelpestoff:**

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.  
Klar fargeløs løsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)**

Hund.

### **4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter**

For behandling av ikke- resekverbare ikke-metastatiske (WHO-iscenesettelse) subkutane mastocellsulster lokalisert ved eller distalt til albuen eller hasen, og ikke-resekverbare, ikke-metastatiske kutane mastocellsulster hos hunder.  
Tumorer må være mindre enn eller lik 8 cm<sup>3</sup> i volum, og må være tilgjengelige for intratumoral injeksjon.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Må være intakt for å minimere produktlekkasje fra tumoroverflaten ved injeksjon. ikke bruk i mastocelle svulster med ødelagt overflate.  
Ikke administrer produktet direkte i de kirurgiske marginene etter kirurgisk fjerning av en svulst.

### **4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter**

Effekten av STELFONTA på mastocellettumorer er begrenset til injeksjonsstedet, da det ikke er systemisk aktivt. STELFONTA bør derfor ikke brukes i tilfelle metastatisk sykdom. Behandling forhindrer ikke utvikling av novomastocellesulster.  
Behandling forårsaker en endring i vevsarkitekturen. Det er derfor usannsynlig at en nøyaktig histologisk tumorgradering kan oppnås etter behandling.

### **4.5 Særlige forholdsregler**

#### Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr:

Produktet må strengt administreres intratumoralt, da andre injeksjonsveier er assosiert med bivirkninger. Utilstikt intravenøs administrering (IV) bør unngås til enhver tid, siden dette forventes å forårsake alvorlige systemiske effekter. Etter injeksjon av tigilanol tiglata i underhuden, selv ved lave

konsentrasjoner/doser, viste behandlede hunder rastløshet og vokalisering, samt alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedene. Injeksjon i ikke-neoplastisk vev kan forårsake en kortvarig, lokal respons som kan føre til lokal betennelse, ødem, rødhet og smerter. Tilfeller av sårdannelse er observert etter subkutan injeksjon av tigilanol tiglata.

Behandling induserer en betydelig lokal betennelsesreaksjon, som vanligvis varer i omtrent 7 dager. Mer informasjon om sår er gitt i pkt. 4.6 og 5.1. Det bør vurderes å gi ytterligere smertestillende om nødvendig, basert på klinisk vurdering av veterinæren. All bandasje som brukes må være løs for å gi mulighet for lokalt ødem.

Behandling av svulster på slimhinnen (øyelokkene, vulva, preputial åpning, anus, munn) og ved ekstremiteter (f.eks. poter, hale) kan svekke funksjonaliteten på grunn av tap av vev forbundet med behandlingen.

Produktet er irriterende; Derfor bør bruk av produktet i nærheten av følsomme vev, spesielt øyet, unngås.

For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger relatert til mastcelle-degranulering og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttende behandlinger, bestående av kortikosteroider og H1 og H2 reseptorblokkerende midler, både før og etter behandling (se avsnitt 4.9).

Eiere bør informeres om å se om det er tegn på potensielle degranuleringsreaksjoner i mastceller. Disse inkluderer oppkast, anoreksi, sterke smerter, slapphet, inappetens eller omfattende hevelse. Hvis tegn på degranulering observeres, bør den behandelende veterinæren kontaktes med en gang, slik at passende behandling kan startes umiddelbart.

Etter behandling skal drikkevann alltid være tilgjengelig.

Produktets sikkerhet er ikke fastslått hos hunder under 12 måneder.

Svulster som ligger fullstendig i det subkutane vevet uten dermal involvering, kan ha vanskeligheter med å skape et utgangssted for fjerning av nekrotisk vev. Dette kan nødvendiggjøre et snitt for å tillate drenering av nekrotisk vev.

Produktet skal bare administreres av en veterinær.

Spesielle forholdsregler som skal tas av den som administrerer veterinærmedisinen til dyr:

*Spesielle forholdsregler som skal tas av den profesjonelle brukeren (veterinær):*

Veterinærer bør informere kjæledyrseieren om de spesielle forholdsreglene som må iverksettes hjemme.

Personer med kjent overfølsomhet overfor tigilanol tiglata eller propylenglykol bør unngå kontakt med produktet. Produktet er et iritasjonsmiddel og potensielt en hudfølsomhet.

Tilfeldig selvinjeksjon kan føre til alvorlige lokale betennelsesreaksjoner, inkludert smerter, hevelse, rødhet og potensiell sårdannelse/nekrose, som kan ta flere måneder å utbedre. Forsiktighet er nødvendig under behandlingen for å unngå selvinjeksjon. Hunder som behandles med produktet, bør holdes under tilsyn, også ved sedasjon om nødvendig. Bruk en Luer-låssprøyte til å administrere produktet. Ved tilfeldig selvinjeksjon, kontakt lege umiddelbart og vis pakningsvedlegget til legen.

Utsiktet eksponering for hud, øye eller ved svelging bør unngås. Lekkasje av produktet fra injeksjonsstedet kan skje direkte etter administrering. Personlig verneutstyr bestående av engangsgjennomtrengelige hansker og vernebriller skal brukes når du håndterer produktet og/eller berører injeksjonsstedet. Ved hud- eller øyeksposering, vask den utsatte huden eller øyet gjentatte

ganger med vann. Hvis det oppstår symptomer som lokale tegn på rødhet og hevelse, eller hvis det har forekommet svelging, må du rådføre deg med en lege og vise dem pakningsvedlegget.

Sikkerheten til veterinærmedisinen er ikke fastslått under graviditet eller amming. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå utilsiktet selvinjeksjon, kontakt med injeksjonsstedet, lekkende produkt og svulster.

#### Spesielle forholdsregler som dyreeieren skal ta:

Lave nivåer av tigilanol tiglaterester kan være til stede i sårrester. I tilfelle alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av produktet, bør såret tildekkes. Hvis tildekking av såret imidlertid er kontraindisert på grunn av dets legning, må hunden holdes borte fra barn. Sårrester skal bare håndteres med verneutstyr (engangshansker).

Ved kontakt med sårrester, skal det eller de berørte områdene på personen vaskes grundig. Forurensede områder eller sengetøy skal rengjøres/vaskes grundig.

Sikkerheten til veterinærmedisinen er ikke fastslått under graviditet eller amming. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå kontakt med injeksjonsstedet, lekkende produkt og svulster.

#### **4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)**

Manipulering av mastcelletumorer kan føre til at tumorcellene degranuleres. Degranulering kan føre til hevelse og rødhet på og rundt svulststedet, så vel som systemiske kliniske tegn, inkludert magesår og blødning og potensielt livstruende komplikasjoner, inkludert hypovolemisk sjokk og/eller en systemisk inflammatorisk respons. For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger relatert til mastcelle-degranulering og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttende behandlinger, bestående av kortikosteroider og H1- og H2-reseptorblokkerende midler, både før og etter behandling.

Dannelse av sår er en beregnet reaksjon på behandling og forventes etter bruk av denne veterinærmedisinen i alle tilfeller. I den sentrale feltstudien ble et maksimalt sårøverflateareal observert 7 dager etter behandling for de fleste pasienter, selv om sårstørrelsen i et lite antall tilfeller økte opp til 14 dager etter behandlingen. De fleste sår ble fullstendig epitelisert i løpet av 28 til 42 dager etter behandling (med individuelle tilfeller som ble helet på dag 84). I de fleste tilfeller vil sårområdet øke med økende tumorstørrelse. Men, disse sårene løses ved annen intensjonsheling med minimalt inngrep. Sårhåndteringstiltak kan være nødvendig som ansett nødvendig av den ansvarlige veterinæren. Hurtigheten av legingen er relatert til sårets størrelse.

Vanlige rapporterte lokale bivirkninger, som smerter, blåmerke/erytem/ødem på injeksjonsstedet, halthet i et behandlet lem og sårdannelse er relatert til lokal patologi. Sårene kan utvikle seg til å dekke betydelig større områder enn tumorens opprinnelige størrelse.

##### Svært vanlige

Milde til moderate

Smerte ved injeksjon

Sårdannelse på injeksjonsstedet, assosiert med smerte og lammelse.

Oppkast og takykardi,

##### Vanlige

Alvorlige

Halthet, smerte, sårdannelse på injeksjonsstedet og arrkontraksjon.

Letargi.

Milde til moderate

Forstørrelse av den drenerende lymfeknuten, sårinfeksjon, kontusjon, erytem og ødem.

Diaré, anoreksi, vekttap, takypné, letargi, pyreksi, cystitt, nedsatt appetitt, ny neoplastisk masse, personlighets-/atferdsendringer, pruritt, tremor og hudulcerasjon.  
Anemi, nøytrofili, økte båndnøytrofiler, hypoalbuminemi, leukocytose, monocytose, og forhøyet kreatinkinase

#### Mindre vanlige

Alvorlige

Infeksjon/cellulitt, nekrotisk vev i sår

Anoreksi, nedsatt appetitt, somnolens, takykardi, nevropati og pruritt.

Leukocytose, økte båndnøytrofiler, trombocytopeni og forhøyet ALT.

Anfall

Milde til moderate

Dannelse av transient perifer sårknute.

Dehydrering, blødning, kolestase, polydipsi, polyuri, oppstøt, melaena, flatulens, urininkontinens, upassende avføring, makulopapulært utslett, slitasje, dermatitt, slikking, rastløshet.

Proteinuri, trombocytose, forhøyet ALT og ALP, forhøyet bilirubin, forhøyet BUN, forhøyet GGT, forhøyet triglyserid og hyperkalemi.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

#### **4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging**

Sikkerheten til veterinærmedisinen er ikke fastslått hos hunder under graviditet eller amming eller hos hunder beregnet på avl. Bruk av veterinærmedisinen anbefales derfor ikke til disse dyrene.

#### **4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen kjente.

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er utført med veterinærmedisinproduktet, men i feltutprøvinger ble det ikke observert interaksjoner ved samtidig administrasjon med kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H1- og H2-reseptorblokkere (f.eks. difenhydramin/klorfeniramin og famotidin), eller med opioide analgetika (f.eks. tramadolhydroklorid).

Den samtidige bruken av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) er ikke undersøkt i den bekreftende kliniske studien siden de ikke anbefales for samtidig bruk med kortikosteroider.

#### **4.9 Dosering og tilførselsvei**

Intratamoral bruk.

STELFONTA leveres som hetteglass til engangsbruk for intratumoral (IT) injeksjon.

Overflaten til mastcelletumoren (MCT) som skal behandles, må være intakt for å minimere lekkasjen av produktet etter IT-injeksjon.

Før denne veterinærmedisinen administreres, er det viktig at samtidig behandling (kortikosteroider, H1 og H2 reseptorblokkerende midler) igangsettes for å adressere risikoen for degranulering av mastceller. Se 'samtidig behandling' nedenfor.

Gi veterinærmedisinproduktet som en enkelt dose à 0,5 ml per cm<sup>3</sup> tumorvolum, som bestemt på doseringsdagen (etter start av samtidige behandlinger) ut fra ligningene nedenfor:

Beregn tumorstørrelsen: Tumorvolum (cm <sup>3</sup> ) = ½ (lengde (cm) x bredde (cm) x høyde (cm))
Beregn dosen: Dosevolum STELFONTA (ml) for injeksjon = Tumorvolum (cm <sup>3</sup> ) x 0,5

**Maksimal dose** av veterinærpreparatet er 0,15 ml/kg kroppsvekt (tilsvarer 0,15 mg tigilanol tiglata/kg kroppsvekt), med ikke mer enn 4 ml administrert per hund, uavhengig av antall behandlede svulster, tumorvolum eller hundens kroppsvekt.

**Minimal dose** av veterinærmedisinen er 0,1 ml, uavhengig av tumorvolum eller hundens kroppsvekt.

Passende hygieniske tiltak (for eksempel klipping av det behandlede området) bør utføres før behandlingen.

Når riktig dose av veterinærpreparatet er bestemt, må du trekke opp det nødvendige volumet i en steril Luer-låssprøyte med en 23-27 gauge nål.

Forsiktighet bør utvises for å unngå manipulering av svulsten for å minimere risikoen for degranulering. For å injisere, sett nålen inn i svulstmassen gjennom et enkelt injeksjonssted. Mens du bruker et jevnt trykk på sprøytstempelet, må du bevege nålen frem og tilbake på en svingende måte for å injisere veterinærmedisinen på forskjellige steder i svulsten. Det må bare utvises forsiktighet for å begrense injeksjoner til tumormassen (ingen injeksjon i marginene eller utenfor svulstens periferi).

Når den totale dosen av veterinærmedisinen er gitt, må du pause i opptil 5 sekunder for å tillate vevspreddning før du tar nålen ut av svulsten.

Påføringsstedet bør dekkes den første dagen etter behandlingen for å forhindre direkte kontakt med resterende eller lekker produkt. Håndter dekslet med hansker for å unngå kontakt med produktet. I tilfelle alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av produktet, bør såret tildekkes.

Hvis tumorvev forblir 4 uker etter den første behandlingen og overflaten av restmassen er intakt, kan en annen dose administreres. Størrelsen på den resterende svulsten skal måles og den nye dosen beregnes før den andre dosen administreres.

#### **Samtidig behandling**

Følgende legemidler må gis parallelt med hver behandling med STELFONTA for å avhjelpe risikoen for mastcelledegranulering:

Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon): start behandlingen 2 dager før behandlingen med STELFONTA ved en total dose på 1 mg / kg, administrert kl 0,5 mg/kg oralt, to ganger om dagen (PO BID), og fortsett daglig til 4 dager etter behandling (dvs. i 7 dager totalt). Reduser deretter kortikosteroiddosen til en enkelt dose på 0,5 mg/kg oralt, en gang om dagen (PO OID) i ytterligere 3 dager.

H1- og H2-reseptorblokkerende midler: Start behandlingen på dagen for administrering av STELFONTA og fortsett i 8 dager (se pkt. 5.1).

#### **4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig**

I en laboratoriesikkerhetsstudie som ble utført på unge friske hannhunder av hundene Beagle ble det observert overdosetegn som oppkast etter 15 minutters intravenøs infusjon av 0,05 mg tigilanol

tiglate/kg kroppsvekt. Ytterligere tegn som svingende gangart, takypnoea og sideposisjon oppsto etter 15 minutter intravenøs infusjon med en dosehastighet på 0,10-0,15 mg/kg kroppsvekt Disse tegnene var alvorlige, men selvbegrensende. Apati, mydriasis, anfall og endelig død ble sett etter en 15 minutters intravenøs infusjon ved 0,225 mg/kg vekt.

Det er ingen kjent antidot for overdosering av STELFONTA. Ved bivirkninger under eller etter overdosering bør støttende behandling gis etter veterinærens vurdering.

#### **4.11 Tilbakeholdelsestid(er)**

Ikke relevant

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel – Proteinkinase C-aktivator, tigilanol tiglate ATC vet-kode: QL01XX91

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

De farmakodynamiske effektene av tigilanol tiglate er undersøkt i flere in vitro- og in vivo-musestudier; ingen farmakodynamiske studier ble utført på hunder eller på tumorcelle tumorceller. I disse ikke-kliniske farmakologistudiene ble det påvist at tigilanol-tiglat aktiverer proteinkinase C (PKC) signaleringskaskade. I tillegg induseres nekrose i celler som er i direkte kontakt med tigilanol tiglate.

En enkelt intratumoral injeksjon av tigilanol tiglate ble vist å fremkalle en rask og lokal inflammatorisk respons, via aktivering av PKC, tap av integriteten til tumorvaskulaturen og induksjon av tumorcelledød. Disse prosessene førte til tumorblødning og ødeleggelse av svulstmassen.

Hos hunder behandlet med tigilanol tiglate fører behandling til en akutt inflammatorisk respons med hevelse og erytem til tumorens reseksjonsgrenser og umiddelbare omgivelser. Denne akutte inflammatoriske responsen opphører generelt innen 48 til 96 timer. Nekrotisk destruksjon av tumoren observeres innen 4 til 7 dager etter behandling, men noen ganger lenger. Hos hunder er dette karakterisert ved at tumoren blir svart, mindre og mykere, og ved at det lekker ut en stor mengde utsondring bestående av tumorrester og størknet blod. Den nekrotiske tumormassen vil begynne å falle bort gjennom den iskemiske overflaten og danne et sår med en lomme eller en krateraktig defekt. Friskt granuleringsvev fyller deretter hurtig den nylig opprettede sårseugen med full sårlukking typisk innen 4 til 6 uker.

Effektiviteten og sikkerheten til veterinærmedisinen ble evaluert i en klinisk multisenterundersøkelse ved bruk av 123 klienteide hunder med en enkelt mastcelletumor som målte opptil 10 cm<sup>3</sup> på tidspunktet for den første behandlingen.

Hunder i alderen 1 år eller eldre ble inkludert i studien hvis de ble diagnostisert med en subkutan MCT lokalisert ved eller distalt til albuen eller hasen, eller med en kutan MCT, i WHO stadium Ia eller IIIa uten regional lymfeknuteinvolvering, eller kliniske tegn av systemisk sykdom. Hunder inkludert hadde en målbar svulst mindre enn 10 cm<sup>3</sup> som ikke ble skadet eller slitt, og som ikke var et tilbakefall etter kirurgi, strålebehandling eller systemisk terapi.

Følgende samtidig medisinerings ble gitt. Prednison eller prednisolon ble initiert 2 dager før studiebehandlingen i en dose på 0,5 mg/kg oralt to ganger daglig i 7 dager (2 dager før, på behandlingsdagen og 4 dager etter behandlingen), deretter 0,5 mg/kg en gang daglig i ytterligere 3 dager. Famotidin (0,5 mg/kg oralt to ganger daglig) og difenhydramin (2 mg/kg oralt to ganger daglig) ble startet på dagen for behandlingsdagen og fortsatte i 7 dager. Behandling med veterinærmedisinen ble gitt en gang på behandlingsdagen og igjen 4 uker senere hvis noen resttumor ble påvist.

Tumorrespons ble målt via RECIST-score: fullstendig respons (CR), partiell respons (PR), stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD).

Fire uker etter første behandling oppnådde 60/80 (75 %) fullstendig respons (CR), og ytterligere fire uker senere ble CR observert hos 8/18 (44,4 %) av de gjenværende hundene som ble behandlet to ganger. Derfor oppnådde totalt 68/78 (87,2 %) av hunder et CR-resultat etter en til to doser av det veterinærmedisinske produktet. Av de behandlede hundene med CR, som var tilgjengelige for oppfølging 8 og 12 uker etter den siste injeksjonen, forble henholdsvis 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sykdomsfri på stedet for den behandlede svulsten

Produktets effektivitet i høykvalitetssvulster (som bestemt ved cytologisk gradering) ble bare evaluert i et begrenset antall tilfeller. Ti av 13 svulster i studien som ble kategorisert som enten "high grade" eller "mistenkt high grade", fikk Stelfonta. Av disse oppnådde 5 fullstendig respons etter 1 eller 2 behandlinger, hvorav fire fortsatt var tumorfrie etter 84 dager etter endelig behandling. Fra de 5 komplette responssakene ble 3 bekreftet å være "high grade", og 2 var av "mistenkt high grade".

I denne kliniske multisenterstudien utviklet 98 % av hundene som ble behandlet med veterinærmedisinen et sår på stedet for den behandlede svulsten (en beregnet reaksjon på behandlingen). 56,5 % av disse sårene ble helbredet fullstendig 28 dager etter behandling. 42 dager etter behandling ble 76,5 % av sårene helbredet. Innen 84 dager etter behandling ble 96,5 % av sårene helbredet.

## 5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Farmakokinetiske parametere for tigilanol tiglate ble evaluert i en studie som overvåket systemiske plasmanivåer hos 10 hunder etter intratumoral injeksjon inn i 5 kutane og 5 subkutane MCT-er med anbefalt behandlingsdose. En dose på 0,5 mg/cm<sup>3</sup> (= 0,5 ml/cm<sup>3</sup>) tumorvolum ble brukt hos dyr med tumorvolumer fra 0,1 til 6,8 cm<sup>3</sup> og ga doserater fra 0,002 til 0,145 mg/kg kroppsvekt (gjennomsnittlig 0,071 mg/kg kroppsvekt).

På grunn av forskjellige doseringshastigheter og begrensninger i prøvetakingstidspunktene, kunne en pålitelig bestemmelse av C<sub>max</sub>- og AUC-verdier ikke oppnås, men målinger indikerer og små C<sub>max</sub> på 5,86 ng/ml (område: 0,36 - 11,1 ng/ml) og et AUC<sub>0-24</sub> på 14,59 timer\* ng/ml (område: 1,62-228,92 timer\* ng/ml). Stor interindividuell variabilitet ble observert ved bestemmelse av halveringstid etter intratumoralsk skade fra 1,24-10,8 timer. Tigilanol tiglate ser ut til å utarbeide flip-flop-kinetikk (vedvarende frigjøringshastighet) siden og en stor kortere halveringstid på 0,54 timer som ble bestemt etter intravenøs infusjon av 0,075 mg/kg hos 12 hunder.

*In vitro*-metabolitt-screening i hundelevermikrosomer demonstrert og halveringstid av tigilanol tiglate i hepatocytter på 21,8 minutter og totalt tretten metabolitter. Metabolske produkter var mer polare og oksygenerte enn hovedforbindelsen. Studerende har besøkt noen funksjonelle gruppesubstitusjoner av denne arten som tidligere reduserte *in vitro* biologisk aktivitet (> 60X reduksjon av aktivitet i PKC sammenlignet med foreldreforbindelse).

Utskillelsesveien for tigilanol tiglate eller dens metabolitter er ingen. Analyser av urin-, feces- og spyttprøver fra hunder behandlet med veterinærmedisinen viser utseendet til tigilanol tiglate i isolert bruk uten trend eller konsistenser ved nivåer på 1144 ng/g (ml).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Liste over hjelpestoffer

Propylenglykol  
Natriumacetattrihydrat  
Eddiksyre, isete  
Vann til injeksjonsvæske



## **6.2 Store uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

## **6.3 Holdbarhet**

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 42 måneder.  
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: Bruk umiddelbart.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Indre emballasje, type og sammensetning**

Fargeløst hetteglass med propp av belagt klorbutylgummi, aluminiumsforsegling og avrivbar toppknapp av polypropylen, som inneholder 2 ml.

### Pakningsstørrelse:

1 hetteglass per pappeske.

## **6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater**

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/2/19/248/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE Dato**

for første markedsføringstillatelse: 15/01/2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{DD/måned/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>)

**FORBUD MOT SALG, UTLIVERING OG/ELLER BRUK**

Ikke relevant.

## **VEDLEGG II**

- A. PRODUSENT ANSVARLIG FOR UTSLIPP AV BATCH**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRENSNINGER VEDRØRENDE LEVERING OG BRUK**
- C. ERKLÆRING OM MRL**
- D. ANDRE BETINGELSER OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**A. PRODUSENT ANSVARLIG FOR UTSLIPP AV BATCH**

Navn og adresse på produsenten som er ansvarlig for utgivelse av batch

Virbac

Iere avenue

2065m L I D

06516 Carros

Frankrike

**B. BETINGELSER ELLER BEGRENSNINGER VEDRØRENDE LEVERING OG BRUK**

Reseptbelagt veterinærmedisin.

**C. ERKLÆRING OM MRL**

Ikke aktuelt

**D. ANDRE BETINGELSER OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**BETINGELSER ELLER BEGRENSNINGER TIL SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Kun til bruk av veterinærer.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Pappeske

**1 VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning for hunder  
tigilanol tiglate

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

tigilanol tiglate 1 mg/ml

**3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

**4. PAKNINGSSTØRRELSE**

2 ml

**5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Hund

**6. INDIKASJON(ER)**

**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intratumoral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**

**9. SPEIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Utsiktet injeksjon er farlig

**10. UTLØPSDATO**

EXP {måned/år}  
Etter anbrudd brukes umiddelbart.

**11. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE**

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

**13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT**

Til dyr. Reseptpliktig.

**14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

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

**16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)**

EU/2/19/248/001

**17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**

Hetteglass 2 ml

**1 VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning for hunder  
tigilanol tiglata

**2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)**

tigilanol tiglata 1 mg/ml

**3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2 ml

**4. ADMINISTRERINGSVEI(ER)**

Intratumoral bruk.

**5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**

**6. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**7. UTLØPSDATO**

EXP {måned/år}  
Etter anbrudd brukes umiddelbart.

**8. TEKSTEN "TIL DYR"**

Til dyr.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

**PAKNINGSVEDLEGG:  
STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning for hunder**

**1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE**

Innehaver av markedsføringstillatelse:

QBiotech Netherlands B.V.  
Prinses Margrietplantsoen 33  
2595 AM The Hague  
Nederland

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

Virbac  
1ere avenue 2065m L I D  
06516 Carros  
France

**2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning for hunder  
Tigilanol tiglalte

**3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder:

**Virkestoff:**

Tigilanol tiglalte 1 mg

**4. INDIKASJON(ER)**

For behandling av ikke-resektable, ikke-metastatiske (WHO-iscenesettende) subkutane mastocellsulster lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen, og ikke-resekterbare, ikke-metastatiske kutane mastocellsulster hos hunder. Tumorer må være mindre enn eller lik 8 cm<sup>3</sup> i volum, og må være tilgjengelige for intratumoral injeksjon.

**5. KONTRAINDIKASJONER**

Må være intakt for å minimere produktlekkasje fra tumoroverflaten ved injeksjon. ikke bruk i mastocelle svulster med ødelagt overflate.  
Ikke administrer produktet direkte i de kirurgiske marginene etter kirurgisk fjerning av en svulst.

**6. BIVIRKNINGER**

Manipulering av mastocellettumorer kan få tumorcellene til å degranulere. Degranulering kan føre til hevelse og rødhet på og rundt tumorstedet samt systemiske kliniske tegn, herunder mageulcerasjon og -blødning og potensielt livstruende komplikasjoner, herunder hypovolemisk sjokk og/eller en systemisk inflammatorisk respons. For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger relatert til mastocelle-degranulering og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig

støttende behandlinger, bestående av kortikosteroider og H1- og H2-reseptorblokkerende midler, både før og etter behandling.

Dannelse av sår er en beregnet reaksjon på behandling og forventes etter bruk av denne veterinærmedisinen i alle tilfeller. I den sentrale feltstudien ble et maksimalt såroverflateareal observert 7 dager etter behandling for de fleste pasienter, selv om sårstørrelsen i et lite antall tilfeller økte opp til 14 dager etter behandlingen. De fleste sår ble fullstendig epitelisert i løpet av 28 til 42 dager etter behandling (med individuelle tilfeller som ble helet på dag 84). I de fleste tilfeller vil sårområdet øke med økende tumorstørrelse. Men, disse sårene løses ved annen intensjonsheling med minimalt inngrep. Sårhåndteringstiltak kan være nødvendig som ansett nødvendig av den ansvarlige veterinæren. Hurtigheten av legingen er relatert til sårets størrelse.

Vanlige rapporterte lokale bivirkninger, som smerter, blåmerke/erytem/ødem på injeksjonsstedet, halthet i et behandlet lem og sårdannelse er relatert til lokal patologi. Sårene kan utvikle seg til å dekke betydelig større områder enn tumorens opprinnelige størrelse.

#### Svært vanlige

Milde til moderate

Smerte ved injeksjon

Sårdannelse på injeksjonsstedet, assosiert med smerte og lammelse.

Oppkast og takykardi,

#### Vanlige

Alvorlige

Halthet, smerte, sårdannelse på injeksjonsstedet og arrkontraksjon.

Letargi.

Milde til moderate

Forstørrelse av drenerende lymfeknute, sårinfeksjon, kontusjon, erytem og ødem.

Diaré, anoreksi, vekttap, takypné, letargi, pyreksi, cystitt, nedsatt appetitt, ny neoplastisk masse, personlighets-/atferdsendringer, pruritt, tremor og hudulcerasjon.

Anemi, nøytrofil, økte båndnøytrofiler, hypoalbuminemi, leukocytose, monocytose og forhøyet kreatinkinase

#### Mindre vanlige

Alvorlige

Infeksjon/cellulitt, nekrotisk vev i sår

Anoreksi, nedsatt appetitt, somnolens, takykardi, nevropati og pruritt.

Leukocytose, økte båndnøytrofiler, trombocytopeni og forhøyet ALT.

Anfall

Milde til moderate

Dannelse av en transient perifer sårknute.

Dehydrering, blødning, kolestase, polydipsi, polyuri, oppstøt, melaena, flatulens, urininkontinens, upassende avføring, makulopapulært utslett, slitasje, dermatitt, klipperforbrenning, slikking, irritasjon av duggklo, rastløshet.

Proteinuri, trombocytose, forhøyet ALT og ALP, forhøyet bilirubin, forhøyet BUN, forhøyet GGT, forhøyet triglyserid og hyperkalemi.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du merker noen bivirkninger, selv de som ikke allerede er nevnt i pakningsvedlegget, eller du tror at medisinen ikke har fungert, informer veterinæren din.

## 7. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund



## 8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

STELFONTA leveres som hetteglass til engangsbruk for intratumoral (IT) injeksjon.

Overflaten til mastcelletumoren (MCT) som skal behandles, må være intakt, med forventning om minimal produktlekkasje fra tumoroverflaten etter IT ved injeksjon.

Før denne veterinærmedisinen administreres, er det viktig at samtidig behandling (kortikosteroider, H1 og H2 reseptorblokkerende midler) igangsettes for å adressere risikoen for degranulering av mastceller. Se 'samtidig behandling' nedenfor.

Gi veterinærmedisinen som en enkelt dose à 0,5 ml per cm<sup>3</sup> tumorvolum, som bestemt på doseringsdagen (etter start av samtidige behandlinger) ut fra ligningene nedenfor:

Beregn tumorstørrelsen: Tumorvolum (cm <sup>3</sup> ) = ½ (lengde (cm) x bredde (cm) x høyde (cm))
Beregn dosen: Dosevolum STELFONTA (ml) for injeksjon = Tumorvolum (cm <sup>3</sup> ) x 0,5

**Maksimal dose** av veterinærpreparatet er 0,15 ml/kg kroppsvekt (tilsvarer 0,15 mg tigilanol tiglato/kg kroppsvekt), med ikke mer enn 4 ml administrert per hund, uavhengig av antall behandlede svulster, tumorvolum eller hundens kroppsvekt.

**Minimumsdosen** av veterinærmedisinen er 0,1 ml, uavhengig av tumorvolum eller hundens kroppsvekt.

## 9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

Hensiktsmessige hygieniske tiltak (f.eks. klipping av det behandlede området) bør utføres før behandling.

Når riktig dose av veterinærmedisinproduktet er bestemt, skal du suge nødvendig volum Stelfonta opp i en steril sprøyte med luerlås med en 23–27 gauge kanyle.

Forsiktighet bør utvises for å unngå manipulering av svulsten for å minimere risikoen for degranulering. For å injisere, sett nålen inn i svulstmassen gjennom et enkelt injeksjonssted. Mens du bruker et jevnt trykk på sprøytestempelet, må du bevege nålen frem og tilbake på en svingende måte for å injisere veterinærmedisinen på forskjellige steder i svulsten. Det må bare utvises forsiktighet for å begrense injeksjoner til tumormassen (ingen injeksjon i marginene eller utenfor svulstens periferi).

Når den totale dosen av veterinærmedisinen er gitt, må du pause i opptil 5 sekunder for å tillate vevspredning før du tar nålen ut av svulsten.

Påføringsstedet bør dekkes den første dagen etter behandlingen for å forhindre direkte kontakt med resterende eller lekker produkt. Håndter dekslet med hansker for å unngå kontakt med produktet. I tilfelle alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av produktet, bør såret tildekkes.

Hvis tumorvev forblir 4 uker etter den første behandlingen og overflaten av restmassen er intakt, kan en annen dose administreres. Størrelsen på den resterende svulsten skal måles og den nye dosen beregnes før den andre dosen administreres.

### **Samtidig behandling**

Følgende legemidler må gis parallelt med hver behandling med STELFONTA for å avhjelpe risikoen for mastcelledegranulering:

**Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon).** Start behandlingen 2 dager før behandlingen med STELFONTA ved en total dose på 1 mg / kg, administrert kl 0,5 mg/kg oralt, to ganger om dagen (PO BID), og fortsett daglig til 4 dager etter behandling (dvs. i 7 dager totalt). Reduser deretter kortikosteroiddosen til en enkelt dose på 0,5 mg/kg oralt, en gang om dagen (PO OID) i ytterligere 3 dager.

**H1- og H2-reseptorblokkerende midler:** Start behandlingen på dagen for administrering av STELFONTA og fortsett i 8 dager.

## **10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**

Ikke aktuelt

## **11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).  
Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal brukes umiddelbart etter åpning.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

## **12. SPESIELLE ADVARSLER**

Spesielle advarsler for de enkelte målarter:

Effekten av STELFONTA på mastcelletumorer er begrenset til injeksjonsstedet, da det ikke er systemisk aktivt. STELFONTA bør derfor ikke brukes i tilfelle metastatisk sykdom. Behandling forhindrer ikke utvikling av novomastcellesvulster.

Behandling forårsaker en endring i vevsarkitekturen. Det er derfor usannsynlig at en nøyaktig histologisk tumorgradering kan oppnås etter behandling.

### Spesielle forholdsregler for bruk til dyr:

Produktet må strengt administreres intratumoralt, da andre injeksjonsveier er assosiert med bivirkninger. Utisiktet intravenøs administrering (IV) bør unngås til enhver tid, siden dette forventes å forårsake alvorlige systemiske effekter.

Etter injeksjon av tigilanol tiglata i underhuden, selv ved lave konsentrasjoner/doser, viste behandlede hunder rastløshet og vokalisering, samt alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedene. Ikke administrer produktet direkte i de kirurgiske marginene etter kirurgisk fjerning av en svulst. Injeksjon i ikke-neoplastisk vev kan forårsake en kortvarig, lokal respons som kan føre til lokal betennelse, ødem, rødhet og smerter. Tilfeller av sår dannelse er observert etter subkutan injeksjon av tigilanol tiglata.

Behandling induserer en betydelig lokal betennelsesreaksjon, som vanligvis varer i omtrent 7 dager. Det bør vurderes å gi ytterligere smertestillende om nødvendig, basert på klinisk vurdering av veterinæren. All bandasje som brukes må være løs for å gi mulighet for lokalt ødem.

Behandling av svulster på slimhinnen (øyelokkene, vulva, preputial åpning, anus, munn) og ved ekstremiteter (f.eks. poter, hale) kan svekke funksjonaliteten på grunn av tap av vev forbundet med behandlingen.

Produktet er irriterende; Derfor bør bruk av produktet i nærheten av følsomme vev, spesielt øyet, unngås.

For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger relatert til mastcelle-degranulering og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttende behandlinger, bestående av kortikosteroider og H1 og H2 reseptorblokkerende midler, både før og etter behandling.

Eiere bør informeres om å se om det er tegn på potensielle degranuleringsreaksjoner i mastceller. Disse inkluderer oppkast, anoreksi, sterke smerter, slapphet, inappetens eller omfattende hevelse. Hvis tegn på degranulering observeres, bør den behandelende veterinæren kontaktes med en gang, slik at passende behandling kan startes umiddelbart.

Etter behandling skal drikkevann alltid være tilgjengelig.

Produktets sikkerhet er ikke fastslått hos hunder under 12 måneder.

Svulster som ligger fullstendig i det subkutane vevet uten dermal involvering, kan ha vanskeligheter med å skape et utgangssted for fjerning av nekrotisk vev. Dette kan nødvendiggjøre et snitt for å tillate drenering av nekrotisk vev.

Produktet skal bare administreres av en veterinær.

### Spesielle forholdsregler som skal tas av den som administrerer veterinærmedisinen til dyr:

#### *Spesielle forholdsregler som skal tas av den profesjonelle brukeren (veterinær):*

Veterinærer bør informere kjæledyrseieren om de spesielle forholdsreglene som må tas hjemme.

Personer med kjent overfølsomhet overfor tigilanol tiglata eller propylenglykol bør unngå kontakt med produktet. Produktet er et irriteringsmiddel og potensielt en hudfølsomhet.

Tilfeldig selvinjeksjon kan føre til alvorlige lokale betennelsesreaksjoner, inkludert hevelse, rødhet og potensiell sår dannelse/nekrose, som kan ta flere måneder å utbedre. Forsiktighet er nødvendig under behandlingen for å unngå selvinjeksjon. Hunder som behandles med produktet, bør holdes under overvåkning, også ved sedasjon om nødvendig. Bruk en Luer-låssprøyte til å administrere produktet. Ved tilfeldig selvinjeksjon, kontakt lege umiddelbart og vis pakningsvedlegget til legen.

Utsiktet eksponering for hud, øye eller ved svelging bør unngås. Lekkasje av produktet fra injeksjonsstedet kan skje direkte etter administrering. Personlig verneutstyr bestående av engangsgjennomtrengelige hansker og vernebriller skal brukes når du håndterer produktet og/eller berører injeksjonsstedet. Ved hud- eller øyeksposering, vask den utsatte huden eller øyet gjentatte ganger med vann. Hvis det oppstår symptomer som lokale tegn på rødhet og hevelse, eller hvis det har forekommet svelging, må du rådføre deg med en lege og vise dem pakningsvedlegget.

Sikkerheten til veterinærmedisinen er ikke fastslått under graviditet eller amming. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå kontakt med injeksjonsstedet, lekkende produkt og svulster utilsiktet selvinjeksjon, ved kontakt skal det berørte området vaskes av.

#### Spesielle forholdsregler som dyreeieren skal ta:

Lave nivåer av tigilanol tiglaterester kan være til stede i sårrester. I tilfelle alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av produktet, bør såret tildekkes. Hvis dekke såret imidlertid er kontraindisert på grunn av dets legning, må hunden holdes borte fra barn. Sårrester skal bare håndteres med verneutstyr (engangshansker).

Ved kontakt med sårrester, skal det eller de berørte områdene på personen vaskes grundig. Forurensede områder eller sengetøy skal rengjøres/vaskes grundig.

Sikkerheten til veterinærmedisinen er ikke fastslått under graviditet eller amming. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå kontakt med injeksjonsstedet, lekker produkt og svulster.

#### Drektighet, diegivning og fertilitet:

Sikkerheten til veterinærmedisinen er imidlertid ikke fastslått under graviditet eller amming eller hos hunder beregnet på avl. Bruk av veterinærpreparatet anbefales derfor ikke til disse symptomene.

#### Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er utført med veterinærmedisinen, men i feltutprøvinger ble det ikke observert interaksjoner ved samtidig administrasjon med kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H1- og H2-reseptorblokkere (f.eks. difenhydramin/klorfeniramin og famotidin), eller med opioide analgetika (f.eks. tramadolhydroklorid).

Den samtidige bruken av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) er ikke undersøkt i den bekreftende kliniske studien siden de ikke anbefales for samtidig bruk med kortikosteroider

#### Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter):

I en laboratoriesikkerhetsstudie som ble utført på unge friske hannhunder av hundene Beagle ble det observert overdosetegn som oppkast etter 15 minutters intravenøs infusjon av 0,05 mg tigilanol tiglateg/kg kroppsvekt. Ytterligere tegn som svingende gangart, takypnoea og sideposisjon oppsto etter 15 minutter intravenøs infusjon med en dosehastighet på 0,10-0,15 mg/kg kroppsvekt Disse tegnene var alvorlige, men selvbegrensende. Apati, mydriasis, anfall og endelig død ble sett etter en 15 minutters intravenøs infusjon med 0,225 mg/kg vekt.

Det er ingen kjent antidot for overdosering av STELFONTA. Ved bivirkninger under eller etter overdosering bør støttende behandling gis etter veterinærens vurdering.



### **13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE**

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

### **14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG**

Detaljert informasjon om dette veterinærlegemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>)

### **15. YTTERLIGERE INFORMASJON**

Pakningsstørrelse: 2 ml hetteglass

#### **Virkemekanisme**

De farmakodynamiske effektene av tigilanol tiglate er blitt undersøkt i flere in vitro- og in vivo-musestudier, selv om det ikke ble utført noen farmakodynamiske studier på hunder eller på tumorcelle-tumorceller. I disse ikke-kliniske farmakologistudiene ble det påvist at tigilanol tiglate aktiverer proteinkinase C (PKC)-signaleringskaskade. I tillegg induseres tumorcelleanekrose i celler som er i direkte kontakt med tigilanol tiglate.

En enkelt intratumoral injeksjon av tigilanol tiglate ble vist å fremkalle en rask og lokal inflammatorisk respons, via aktivering av PKC, tap av integritet til tumorvaskulaturen og induksjon av tumorcelledød. Disse prosessene førte til hemorragisk nekrose og ødeleggelse av svulstmassen.

Hos hunder behandlet med tigilanol tiglate fører behandling til en akutt inflammatorisk respons med hevelse og erytem til tumorens reseksjonsgrenser og umiddelbare omgivelser. Denne akutte inflammatoriske responsen opphører generelt innen 48 til 96 timer. Nekrotisk destruksjon av tumoren observeres innen 4 til 7 dager etter behandling, men noen ganger lenger. Hos hunder er dette karakterisert ved at tumoren blir svart, mindre og mykere, og ved at det lekker ut en tykk utsondring bestående av tumorrester og størknet blod. Den nekrotiske tumormassen vil begynne å falle bort gjennom den iskemiske overflaten og danne et sår med en lomme eller en krateraktig defekt. Friskt granuleringsvev fyller deretter hurtig den nylig opprettede sårsengen med full sårlukking typisk innen 4 til 6 uker.

#### **Effekt**

Effekten og sikkerheten til veterinærmedisinen ble evaluert i en klinisk multisenterundersøkelse ved bruk av 123 klienteide hunder med en enkelt mastcelletumor som målte opp til 10 cm<sup>3</sup> på tidspunktet for den første behandlingen.

Hunder i alderen 1 år eller eldre ble inkludert i studien hvis de ble diagnostisert med en subkutan MCT lokalisert ved eller distalt til albuen eller hasen, eller med en kutan MCT, i WHO stadium Ia eller IIIa uten regional lymfeknuteinvolvering, eller kliniske tegn på systemisk sykdom. Hunder inkludert hadde en målbar svulst mindre enn 10 cm<sup>3</sup> som ikke ble fjernet eller slitt, og som ikke var en tilbakefall etter kirurgi, strålebehandling eller systemisk terapi.

Følgende samtidig medisinerings ble gitt. Prednison eller prednisolon ble initiert 2 dager før studiebehandlingen i en dose på 0,5 mg/kg oralt to ganger daglig i 7 dager (2 dager før, på behandlingsdagen og 4 dager etter behandlingen), deretter 0,5 mg/kg en gang daglig i ytterligere 3 dager. Famotidin (0,5 mg/kg oralt to ganger daglig) og difenhydramin (2 mg/kg oralt to ganger daglig) ble startet på dagen for behandlingsdagen og fortsatte i 7 dager. Behandling med veterinærmedisinen ble gitt en gang på behandlingsdagen og igjen 4 uker senere hvis noen resttumor ble påvist. Tumorrespons ble målt via RECIST-score: fullstendig respons (CR), partiell respons (PR), stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD).

Fire uker etter første behandling oppnådde 60/80 (75 %) fullstendig respons (CR), og ytterligere fire uker senere ble CR observert hos 8/18 (44,4 %) av de gjenværende hundene som ble behandlet to ganger. Derfor oppnådde totalt 68/78 (87,2 %) av hundene et CR-resultat etter en til to doser veterinærmedisinen. Av de behandlede hundene med CR, som var tilgjengelige for oppfølging 8 og 12 uker etter den siste injeksjonen, forble henholdsvis 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sykdomsfrie på stedet for den behandlede svulsten.

Produktets effektivitet i høykvalitetssvulster (som bestemt ved cytologisk gradering) ble bare evaluert i et begrenset antall tilfeller. Ti av 13 svulster i studien som ble kategorisert som enten "high grade" eller "mistenkt high grade", fikk Stelfonta. Av disse oppnådde 5 fullstendig respons etter 1 eller 2 behandlinger, hvorav fire fortsatt var tumorfrie etter 84 dager etter endelig behandling. Fra de 5 komplette responssakene ble 3 bekreftet å være "high grade", og 2 var av "mistenkt high grade".

I den bekreftende effekts- og sikkerhetsstudien utviklet 98 % av hundene behandlet med veterinærmedisinproduktet et sår på stedet med den behandlede tumoren som en tiltenkt reaksjon på behandlingen. 56,5 % av disse sårene var fullstendig tilhelet 28 dager etter behandling. 42 dager etter behandling var 76,5 % av sår fullstendig tilhelet. 84 dager etter behandling var 96,5 % av sår fullstendig tilhelet.

### **Farmakokinetikk**

Farmakokinetiske parametere for tigilanol tiglate ble evaluert i en studie som overvåket systemiske plasmanivåer hos 10 hunder etter intratumoral injeksjon inn i 5 kutane og 5 subkutane MCT-er med anbefalt behandlingsdose. En dose på 0,5 mg/cm<sup>3</sup> (= 0,5 ml/cm<sup>3</sup>) tumorvolum ble brukt hos dyr med tumorvolumer fra 0,1 til 6,8 cm<sup>3</sup> og ga doserater fra 0,002 til 0,145 mg/kg kroppsvekt (gjennomsnittlig 0,071 mg/kg kroppsvekt).

På grunn av varierende dosehastigheter og begrensninger i prøvetakingstidspunktene, kunne en pålitelig bestemmelse av C<sub>max</sub>- og AUC-verdier ikke oppnås, men målinger indikerte en gjennomsnittlig C<sub>max</sub> på 5,86 ng/ml (område: 0,36-11,1 ng/ml) og en gjennomsnittlig AUC<sub>last</sub> på 14,59 t\* ng/ml (område: 1,62-28,92 t\* ng/ml). Stor individuell variabilitet er observert ved bestemmelse av halveringstid etter intratumoral injeksjon fra 1,24–10,8 timer. Tigilanol tiglate ser ut til å utvise flip-flop-kinetikk (vedvarende frigjøringshastighet) siden en betydelig kortere halveringstid på 0,54 timer ble bestemt etter intravenøs infusjon av 0,075 mg/kg hos 12 hunder.

Metabolittscreening *in vitro* av levermikrosomer fra hund viste en halveringstid av tigilanol tiglate i haptocytter på 21,8 minutter i tretten metabolitter. Metabolske preparater var mer polare og oksygenert enn morforbindelsen. Studier har vist at noe funksjonell gruppesubstitusjon av denne art fører til redusert biologisk aktivitet *in vitro* (> 60x reduksjon av aktivitet på PKC sammenlignet med morforbindelsen).

Utskillelsesveien for tigilanol tiglate eller dens metabolitter er ikke bestemt. Analyse av urin-, avførings- og spyttprøver fra hunder behandlet med veterinærmedisinproduktet viser spor av tigilanol tiglate i isolerte prøver uten trend eller konsekvens ved nivåer på 11–44 ng/g (ml).

For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet, ta kontakt med lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Република България**

VIRBAC  
1<sup>ėre</sup> avenue 2065 m LID

#### **Luxembourg/Luxemburg**

VIRBAC BELGIUM NV  
Esperantolaan 4

FR-06516 Carros  
Франция  
Тел: +33-(0)4 92 08 73 00

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

BE-3001 Leuven  
Belgique / Belgien  
Tel: +32-(0)16 387 260

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

**Danmark**

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

**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

**France**

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

**Irland**

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

**Malta**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> 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<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

**Ísland**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> 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<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

**Slovenská republika**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francúzsko

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

Sverige

Tel: +45 75521244

**United Kingdom**

VIRBAC LTD

Suffolk, IP30 9UP - U.K.

Tel: 44 (0)-1359 243243