

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

Aktivt stof:

Tigilanoltiglat 1 mg

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til behandling af ikke-resektebare, ikke-metastatiske (WHO-stadieinddeling) subkutane mastcelletumorer, der sidder på eller distalt for albuen eller hasen, og ikke-resektebare, ikke-metastatiske kutane mastcelletumorer hos hunde. Tumorerne må højst have et volumen på 8 cm³ og skal være tilgængelige for intratumoral injektion.

4.3 Kontraindikationer

For at minimere udsivning fra tumoroverfladen ved injektion må lægemidlet ikke anvendes til mastcelletumorer med brud på overfladen.

Indgiv ikke lægemidlet direkte i det kirurgiske randområde efter kirurgisk fjernelse af en tumor.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

STELFONTAs virkning på mastcelletumorer er begrænset til det sted, hvor det injiceres, da det ikke er systemisk aktivt. STELFONTA bør derfor ikke anvendes ved metastatiske sygdomme. Behandling forebygger ikke udvikling af nye mastcelletumorer.

Behandlingen medfører en ændring i vævsarkitekturen. Det er derfor usandsynligt, at der kan opnås en nøjagtig histologisk tumorgradering efter behandling.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Lægemidlet må kun administreres intratumoralt, da andre injektionsveje er forbundet med bivirkninger. Utilsigtet intravenøs (i.v.) indgift bør til enhver tid undgås, da det forventes at medføre svære systemiske bivirkninger.

Efter injektion af tigilanoltiglat i subkutan væv udviste de behandlede hunde, selv ved lave koncentrationer/doser, rastløshed og vokalisering, samt svære lokale reaktioner på injektionsstedet. Injektion i ikke-neoplastisk væv kan medføre en forbigående, lokal reaktion som f.eks. lokaliseret inflammation, ødem, rødme og smerter. Der er observeret tilfælde af sår dannelse efter subkutan injektion af tigilanoltiglat.

Behandling inducerer en betydelig lokal inflammatorisk reaktion, der typisk varer i op til ca. 7 dage. Det bør overvejes at give yderligere analgetika, hvis dyrlægen skønner det nødvendigt efter en klinisk vurdering. Eventuel forbindelse skal være løstsiddende, så der er plads til et forventet lokalt ødem.

Behandling af tumorer i mukokutane områder (øjenlåg, vulva, forhudsåbningen, anus og mund) og ekstremiteterne (f.eks. poterne, halen) kan medføre nedsat funktionsevne som følge af det vævstab, der er forbundet med behandlingen.

Lægemidlet er en irritant; derfor bør anvendelse af lægemidlet i nærheden af følsomt væv, især øjnene, undgås.

For at reducere forekomsten af lokale og systemiske bivirkninger, der er relateret til mastcelledegranulering og histaminfrigivelse, skal alle behandlede hunde modtage samtidig understøttende behandling i form af kortikosteroider og H1- og H2-receptorantagonister, både før og efter behandling.

Ejere bør rådgives om at tjekke for tegn på mastcelledegranulering, hvilket inkluderer opkastning, ophørt ædelyst, svære smerter, letargi, appetitløshed eller kraftig hævelse. Hvis der ses symptomer på degranulering, bør den behandelende dyrlæge omgående kontaktes, så relevant behandling kan påbegyndes øjeblikkeligt.

Der bør altid være adgang til drikkevand efter behandlingen.

Lægemidlets sikkerhed er ikke klarlagt hos hunde, der er under 12 måneder gamle.

Tumorer, der er helt indlejret i det subkutane væv uden involvering af dermis, kan have svært ved at danne afløb for nekrotisk væv. Dette kan nødvendiggøre en incision for at muliggøre drænering af nekrotisk væv.

Lægemidlet må kun administreres af en dyrlæge.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr:

Særlige forholdsregler, der skal træffes af fagpersonen (dyrlægen):

Dyrlægen bør oplyse dyreejeren om de særlige forholdsregler, der skal tages i hjemmet.

Personer med kendt overfølsomhed over for tigilanoltiglat eller propylenglycol bør undgå kontakt med lægemidlet. Lægemidlet er en irritant og er muligvis hudsensibiliserende.

Selvinjektion ved hændeligt uheld kan medføre svære lokale, inflammatoriske reaktioner, herunder smerter, hævelse, rødme og eventuelt sår dannelse/nekrose, der kan vare adskillige måneder. Det er nødvendigt at udvise forsigtighed under behandling, så selvinjektion undgås. Hunde, der skal behandles med lægemidlet, bør fastholdes på passende vis, herunder sederes om nødvendigt. Brug en Luer Lock-sprøjte til at indgive lægemidlet. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen.

Utilsigtet eksponering af hud eller øjne eller utilsigtet indtagelse bør undgås. Der kan ses udsivning af lægemidlet fra injektionsstedet umiddelbart efter indgivelse. Der skal anvendes personligt sikkerhedsudstyr bestående af uigennemtrængelige engangshandsker og sikkerhedsbriller ved håndtering af lægemidlet og/eller berøring af injektionsstedet. I tilfælde af eksponering af øjne eller hud skal det berørte område vaskes med vand gentagne gange. Hvis der opstår symptomer som f.eks. lokal rødme og hævelse, eller hvis lægemidlet er indtaget, skal der søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen.

Veterinærlægemidlets sikkerhed under graviditet og amning er ikke fastlagt. Gravide kvinder og kvinder, der ammer, bør sørge for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld, kontakt med injektionsstedet, udsivende lægemiddel samt tumorhenfaldsprodukter.

Særlige forholdsregler, der skal træffes af ejeren af dyret:

Der kan være en lille mængde tigilanoltiglat-rester i henfaldsprodukterne fra såret. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af lægemidlet), bør såret forbindes. Hvis det imidlertid er kontraindiceret at forbinde såret af hensyn til helingen, skal hunden holdes væk fra børn. Henfaldsprodukter fra såret bør kun håndteres iført beskyttelsesudstyr (engangshandsker).

Hvis en person kommer i kontakt med henfaldsprodukter fra såret, bør de berørte områder vaskes grundigt. Kontaminerede områder eller underlag bør rengøres/vaskes omhyggeligt.

Lægemidlets sikkerhed under graviditet og amning er ikke fastlagt. Gravide kvinder og kvinder, der ammer, bør sørge for at undgå kontakt med injektionsstedet, udsivende lægemiddel samt tumorhenfaldsprodukter.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Manipulation af mastcelletumorer kan få tumorcellerne til at degranulere. Degranulering kan medføre hævelse og rødme på og omkring tumorstedet samt systemiske kliniske tegn, herunder mavesår og blødning og potentielt livstruende komplikationer, herunder hypovolæmisk chok og/eller en systemisk inflammatorisk reaktion. For at reducere forekomsten af lokale og systemiske bivirkninger, der er relateret til mastcelledegranulering og histaminfrigivelse, skal alle behandlede hunde modtage samtidig understøttende behandling i form af kortikosteroider og H1- og H2-receptorantagonister, både før og efter behandling.

Sårdannelse er en tilsigtet reaktion på behandlingen og forventes efter brug af dette veterinærlægemiddel i alle tilfælde. I det pivotale feltstudie sås det maksimale sårflade 7 dage efter behandlingen for de fleste patienters vedkommende, selvom sårstørrelsen i enkelte tilfælde øgedes op til 14 dage efter behandlingen. De fleste sår var fuldt re-epiteliserede inden for 28-42 dage efter behandlingen (i enkelte tilfælde dog helt op til 84 dage). I de fleste tilfælde øges sårarealet i takt med tumorens størrelse. Dette er imidlertid ikke en pålidelig metode til at forudsige sårets størrelse, alvorsgrad eller varigheden af afheling. Disse sår forsvinder ved sekundær sårheling med minimal intervention. Sårbehandling kan være påkrævet, hvis den ansvarlige dyrlæge skønner det nødvendigt. Helingstiden er relateret til sårets størrelse.

Hypigt rapporterede lokale bivirkninger, f.eks. smerter, blå mærker, rødmen og ødem på injektionsstedet, halten på et behandlet ben og sårdannelse, er knyttet til den lokale patologi. Sårerne kan udvikle sig, så de dækker væsentligt større områder end tumorens oprindelige størrelse.

Meget almindelig

Let til moderat:

Smerter efter injektionen.

Sårdannelse på injektionsstedet, forbundet med smerter og halten.

Opkastning og takykardi.

Almindelig

Svær:

Halten, smerter, sår dannelse på injektionsstedet og arkontraktion.

Letargi.

Let til moderat:

Forstørrelse af den drænende lymfeknude, sårinfektion, blå mærker, rødmen og ødem.

Diarré, anoreksi, vægttab, takypnø, letargi, feber, cystitis, nedsat appetit, nyt neoplastisk væv, personligheds-/adfærdsændringer, kløe, rysten og hudsår.

Anæmi, neutrofil, forhøjet antal båndformede neutrofile granulocytter, hypoalbuminæmi, leukocytose, monocytose og forhøjet kreatinkinase.

Ikke almindelig

Svær:

Infektion/cellulitis, sårnekrose.

Ophørt ædelyst, nedsat appetit, somnolens, takykardi, neuropati og kløe.

Leukocytose, forhøjet antal båndformede neutrofile granulocytter, trombocytopeni og forhøjet ALAT.

Krampeanfald.

Let til moderat:

Forbigående knudedannelse i sårperiferien.

Dehydrering, blødning, kolestase, polydipsi, polyuri, regurgitation, melæna, flatulens, urininkontinens, upassende defækation, makulopapuløst udslæt, hudafskrabning dermatitis, slikken, rastløshed.

Proteinuri, trombocytose, forhøjet ALAT og basisk fosfatase, forhøjet bilirubin, forhøjet BUN, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjede triglycerider og hyperkaliæmi.

Hypigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation, eller til hunde, der skal bruges til avl, er ikke fastlagt. Anvendelse frarådes.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

Der er ikke gennemført specifikke interaktionsstudier med veterinærlægemidlet, men i feltstudier er der ikke observeret interaktioner ved samtidig administration af kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H1- og H2-receptorantagonister (f.eks. diphenhydramin/chlorpheniramin og famotidin) eller opioid-analgetika (f.eks. tramadolhydrochlorid).

Samtidig brug af non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID'er) er ikke undersøgt i det pivotale kliniske feltstudie, da samtidig brug af NSAID'er og kortikosteroider ikke anbefales.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Intratamoral anvendelse.

STELFONTA leveres som et engangshætteglas til intratumoral injektion.

Overfladen på den mastcelletumor, der skal behandles, skal være intakt for at kunne minimere udsivning af lægemidlet fra tumoroverfladen efter intratumoral injektion.

Før indgivelse af dette veterinærlægemiddel er det vigtigt at iværksætte samtidige behandlinger (kortikosteroider, H1- og H2-receptorantagonister) for at reducere risikoen for mastcelledegranulering. Se afsnittet vedrørende samtidig behandling nedenfor.

Indgiv veterinærlægemidlet som en enkelt dosis på 0,5 ml pr. cm³ tumorvolumen, der bestemmes på dagen for dosering (efter påbegyndelse af de samtidige behandlinger) i henhold til følgende formler:

Beregn tumorens størrelse: Tumorvolumen (cm ³) = ½ (længde (cm) x bredde (cm) x højde (cm))
Beregn dosen: Dosis af STELFONTA (ml) til injektion = tumorvolumen (cm ³) x 0,5

Den **maksimale dosis** af veterinærlægemidlet er 0,15 ml/kg legemsvægt (svarende til 0,15 mg tiganolnigtlat/kg legemsvægt) med højst 4 ml indgivet pr. hund, uanset antal tumorer, der skal behandles, tumorvolumen og hundens legemsvægt.

Minimumsdosen af veterinærlægemidlet er 0,1 ml, uanset tumorvolumen og hundens legemsvægt.

Relevante hygiejniske forholdsregler (f.eks. klipning af det område, der skal behandles) bør udføres inden behandlingen.

Når den korrekte dosis af veterinærlægemidlet er bestemt, trækkes det nødvendige volumen op i en steril Luer Lock-sprøjte med en kanyle str. 23-27 G.

Der bør udvises forsigtighed for at undgå manipulation af tumoren og for at reducere risikoen for degranulering. Ved injektion skal kanylen føres ind i tumoren gennem et enkelt injektionssted. Med et jævnt tryk på sprøjtestemplet føres kanylen frem og tilbage i en vifteform, så veterinærlægemidlet injiceres forskellige steder i tumoren. Der skal udvises forsigtighed, så injiceringen udelukkende sker i tumormassen (ingen injektion i eller uden for kanten af tumoren).

Når hele dosen af veterinærlægemidlet er indgivet, skal man, for at tillade diffusion ud i vævet, vente op til fem sekunder før kanylen fjernes fra tumoren.

Injektionsstedet skal forbindes den første dag efter behandlingen for at undgå direkte kontakt med rester af lægemidlet, herunder i tilfælde af udsivning. Læg forbindingen iført handsker for at undgå kontakt med lægemidlet. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af lægemidlet), bør såret forbindes.

Hvis der 4 uger efter den første injektion stadig findes tumorvæv, og overfladen af resttumoren er intakt, kan der indgives endnu en dosis. Størrelsen af resttumoren skal bestemmes, og den nye dosis skal beregnes før indgift af den anden dosis.

Samtidig behandling

Følgende lægemidler skal gives samtidig med hver behandling med STELFONTA for at imødegå risikoen for mastcelledegranulering:

Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon): Påbegynd behandling 2 dage før indgivelse af STELFONTA med en oral dosis på i alt 1 mg/kg, fordelt på 0,5 mg/kg to gange dagligt, og fortsæt dagligt indtil 4 dage efter injektionen (dvs. 7 dage i alt). Reducér derefter den orale dosis kortikosteroid til en enkelt dosis på 0,5 mg/kg én gang dagligt i yderligere 3 dage.

H1- og H2-receptorantagonister: Påbegynd behandling på dagen for indgivelse af STELFONTA, og fortsæt den i 8 dage. (se pkt. 5.1).

4.10 Overdoseris (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

I et sikkerhedsstudie i laboratoriet med unge raske Beagle-hanhunde sås der symptomer på overdosering som f.eks. opkastning efter en intravenøs infusion over 15 minutter af 0,05 mg tigilanoltiglat/kg legemsvægt. Yderligere symptomer som svajende gang, takypnø og liggende sidestilling sås efter intravenøs infusion over 15 minutter af en dosis på 0,10-0,15 mg/kg legemsvægt. Disse symptomer var svære, men selvbeholdende. Apati, mydriasis, krampeanfald og sluttelig død er set efter en intravenøs infusion over 15 minutter af 0,225 mg/kg legemsvægt.

Der er ingen kendt antidot ved overdosering af STELFONTA. I tilfælde af bivirkninger under eller efter en overdosering bør understøttende behandling iværksættes, hvis den behandlende dyrlæge skønner det relevant.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske stoffer – proteinkinase C-aktivator, tigilanoltiglat
ATCvet-kode: QL01XX91

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tigilanoltiglats farmakodynamiske virkninger er blevet undersøgt i flere musemodeller i *in vitro*- og *in vivo*-studier; der er ikke udført farmakodynamiske studier hos hunde eller af celler fra mastcelletumorer. I disse non-kliniske farmakologistudier blev det påvist, at tigilanoltiglat aktiverer proteinkinase C (PKC)'s signalkaskade. Desuden induceres nekrose i celler, der er i direkte kontakt med tigilanoltiglat.

Det blev påvist, at en enkelt intratumoral injektion af tigilanoltiglat giver et hurtigt og lokaliseret inflammatorisk respons via aktivering af PKC, tab af blodkarrenes integritet og induktion af celledød i tumoren. Disse processer førte til hæmorrhagisk nekrose og destruktion af tumormassen.

Hos hunde, der behandles med tigilanoltiglat, ses et akut inflammatorisk respons med hævelse og erytem, der spreder sig til tumorens kanter og umiddelbare omgivelser. Dette akutte inflammatoriske respons fortager sig typisk inden for 48-96 timer. Der ses nekrotisk destruktion af tumoren inden for 4-7 dage efter behandling, men i nogle tilfælde tager det længere tid. Hos hunde er dette karakteriseret ved sortfarvning, svind og blødgøring af tumoren samt udsivning af tyktflydende pus bestående af tumorrester og størknet blod. Den nekrotiske tumormasse vil begynde at sive ud gennem den iskæmiske overflade og danne et lomme- eller kraterformet sår. Sundt granulationsvæv vil derefter hurtigt udfylde det nydannede sårkrater, idet der typisk ses fuld sårlukning inden for 4-6 uger.

Veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed blev vurderet i et klinisk multicenterstudie, der omfattede 123 klientejede hunde med en enkelt mastcelletumor, som målte op til 10 cm³ ved den indledende behandling.

Følgende lægemidler blev givet samtidigt. 2 dage inden indgivelse af forsøgslægemidlet blev behandling med prednison eller prednisolon påbegyndt med en oral dosis på 0,5 mg/kg to gange dagligt i 7 dage (2 dage før injektionen, på selve injektionsdagen og 4 dage efter injektionen), efterfulgt af 0,5 mg/kg én gang dagligt i yderligere 3 dage.

Oral behandling med famotidin (0,5 mg/kg to gange dagligt) og diphenhydramin (2 mg/kg to gange dagligt) blev påbegyndt på selve injektionsdagen og fortsatte i 7 dage. Veterinærlægemidlet blev indgivet én gang på injektionsdagen og igen 4 uger senere, hvis der blev fundet rester af tumorvæv. Tumorresponsen blev scoret i henhold til RECIST: Komplet respons (CR), delvist respons (PR), stabil sygdom (SD) eller progredierende sygdom (PD).

4 uger efter den første injektion opnåede 60/80 (75 %) komplet respons (CR), og efter yderligere 4 uger sås komplet respons hos 8/18 (44,4 %) af de resterende hunde, der fik behandlingen to gange. Samlet set opnåede 68/78 (87,2 %) af hundene således komplet respons efter én eller to doser af veterinærlægemidlet. Ud af de behandlede hunde med komplet respons, som var tilgængelige for opfølgning 8 og 12 uger efter den sidste injektion, forblev hhv. 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sygdomsfri på det sted, hvor den behandlede tumor havde siddet.

Lægemidlets virkning på high-grade tumorer (i henhold til cytologisk tumorgradering) blev kun vurderet i et begrænset antal tilfælde. 10 ud af 13 tumorer i studiet, der blev kategoriseret som enten "high-grade" eller "formodet high-grade", fik STELFONTA. 5 af disse udviste komplet respons efter 1 eller 2 behandlinger, og af disse var 4 stadig tumorfri 84 dage efter den sidste behandling. Ud af de 5 tilfælde med komplet respons blev 3 bekræftet som "high-grade", og 2 blev vurderet som "formodet high-grade".

I det kliniske multicenterstudie udviklede 98 % af de hunde, der blev behandlet med veterinærlægemidlet, et sår på det behandlede tumorsted (en tilsigtet reaktion på behandlingen). 56,5 % af disse sår var helt afhelet 28 dage efter behandlingen. 42 dage efter behandlingen var 76,5 % af sårene helt afhelet. 84 dage efter behandlingen var 96,5 % af sårene helt afhelet.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

De farmakokinetiske parametre for tigilanoltiglat blev vurderet i et studie, hvor man overvågede de systemiske plasmaniveauer hos 10 hunde efter intratumoral injektion af den anbefalede behandlingsdosis i 5 kutane og 5 subkutane mastcelletumorer. En dosis på $0,5 \text{ mg/cm}^3$ (= $0,5 \text{ ml/cm}^3$) tumorvolumen blev anvendt hos dyr med tumorvolumener på $0,1\text{-}6,8 \text{ cm}^3$, svarende til doser på $0,002\text{-}0,145 \text{ mg/kg}$ legemsvægt (gennemsnitligt $0,071 \text{ mg/kg}$ legemsvægt).

På grund af varierende doser og begrænsede tidspunkter for prøveindsamling kunne der ikke opnås en pålidelig bestemmelse af C_{max} og AUC, men målingerne indikerede en gennemsnitlig C_{max} på $5,86 \text{ ng/ml}$ (interval: $0,36\text{-}11,1 \text{ ng/ml}$) og et gennemsnitligt AUC_{last} på $14,59 \text{ t}^*\text{ng/ml}$ (interval: $1,62\text{-}28,92 \text{ t}^*\text{ng/ml}$). Der er set stor individuel variation ved bestemmelse af halveringstiden efter intratumoral injektion ($1,24\text{-}10,8$ timer). Tigilanoltiglat ser ud til at udvise 'flip-flop'-kinetik (forsinket frigivelse), idet der sås en betydeligt kortere halveringstid på $0,54$ timer efter intravenøs infusion af $0,075 \text{ mg/kg}$ hos 12 hunde.

In vitro-screening for metabolitter i levermikrosomer hos hunde viste en halveringstid for tigilanoltiglat i hepatocytter på $21,8$ minutter og i alt 13 metabolitter. Metabolitterne var mere polære og oxygenerede end modersubstansen. Studier har vist substitution af denne type på nogle funktionsgrupper, der har resulteret i nedsat biologisk *in vitro*-aktivitet (> 60X reduktion af aktivitet på PKC sammenholdt med modersubstansen).

Udskillelsesvejen for tigilanoltiglat eller dets metabolitter er ikke fastlagt. Analyser af urin, fæces og spytprøver fra hunde, der er behandlet med veterinærlægemidlet, viser forekomst af tigilanoltiglat i isolerede prøver uden tendens eller konsistens i niveauer på $11\text{-}44 \text{ ng/g}$ (ml).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Propylenglycol
Natriumacetattrihydrat
Iseddikesyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 48 måneder.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: Anvendes straks.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 - 8°C).
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Farveløst hætteglas af glas med overtrukket chlorbutylgummiprop, aluminiumsforsegling og afrivelig top af polypropylen, der indeholder 2 ml.

Pakningsstørrelse:

1 hætteglas pr. kartonæske.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Den Haag
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/19/248/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/01/2020.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER**
- D. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Må kun udleveres efter veterinærrecept.

C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER

Ikke relevant.

D. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

· BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Må kun anvendes af dyrlæger.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Kartonæske

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde
tigilanol tiglalte

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

tigilanol tiglalte 1 mg/ml

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

2 ml

5. DYREARTER

Hunde

6. INDIKATION(ER)

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intratumoral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.
Utilsigtet injektion er farlig.

10. UDLØBSDATO

EXP {måned/år}
Anvendes straks efter anbrud.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortskaffelse: Læs indlægssedlen.

**13. TEKSTEN "KUN TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR
UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Den Haag
Holland

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/19/248/001

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

Hætteglas 2 ml

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde
tigilanol tiglalte



2. MÆNGDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)

tigilanol tiglalte 1 mg/ml

3. PAKNINGSTØRRELSE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

4. INDGIVELSESVÆJ(E)

Intratumoral anvendelse.

5. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

6. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

7. UDLØBSDATO

EXP {måned/år}
Anvendes straks efter anbrud.

8. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL:
STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Den Haag
Holland

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde
Tigilanoltiglat (tigilanol tiglate)

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver ml indeholder:

Aktivt stof:

Tigilanoltiglat (tigilanol tiglate) 1 mg

4. INDIKATION(ER)

Til behandling af ikke-resekterbare, ikke-metastatiske (WHO-stadieinddeling) subkutane mastcelletumorer, der sidder på eller distalt for albuen eller hasen, og ikke-resekterbare, ikke-metastatiske kutane mastcelletumorer hos hunde. Tumorerne må højst have et volumen på 8 cm³ og skal være tilgængelige for intratumoral injektion.

5. KONTRAINDIKATIONER

For at minimere udsivning fra tumoroverfladen ved injektion må lægemidlet ikke anvendes til mastcelletumorer med brud på overfladen.

Indgiv ikke lægemidlet direkte i det kirurgiske randområde efter kirurgisk fjernelse af en tumor.

6. BIVIRKNINGER

Manipulation af mastcelletumorer kan få tumorcellerne til at degranulere. Degranulering kan medføre hævelse og rødme på og omkring tumorstedet samt systemiske kliniske tegn, herunder mavesår og blødning og potentielt livstruende komplikationer, herunder hypovolæmisk chok og/eller en systemisk inflammatorisk reaktion. For at reducere forekomsten af lokale og systemiske bivirkninger, der er relateret til mastcelledegranulering og histaminfrigivelse, skal alle behandlede hunde modtage

samtidig understøttende behandling i form af kortikosteroider og H1- og H2-receptorantagonister, både før og efter behandling.

Sår dannelse er en tilsigtet reaktion på behandlingen og forventes efter brug af dette veterinærlægemiddel i alle tilfælde. I det pivotale feltstudie sås det maksimale sårflade 7 dage efter behandlingen for de fleste patienters vedkommende, selvom sårstørrelsen i enkelte tilfælde øgedes op til 14 dage efter behandlingen. De fleste sår var fuldt re-epiteliserede inden for 28-42 dage efter behandlingen (i enkelte tilfælde dog helt op til 84 dage). I de fleste tilfælde øges sårarealet i takt med tumorens størrelse. Dette er imidlertid ikke en pålidelig metode til at forudsige sårets størrelse, alvorsgrad eller varigheden af afheling. Disse sår forsvinder ved sekundær sårheling med minimal intervention. Sårbehandling kan være påkrævet, hvis den ansvarlige dyrlæge skønner det nødvendigt. Helingstiden er relateret til sårets størrelse.

Hypigt rapporterede lokale bivirkninger, f.eks. smerter, blå mærker, rødmen og ødem på injektionsstedet, halten på et behandlet ben og sår dannelse, er knyttet til den lokale patologi. Sårerne kan udvikle sig, så de dækker væsentligt større områder end tumorens oprindelige størrelse.

Meget almindelig

Let til moderat:

Smerter efter injektionen.

Sår dannelse på injektionsstedet, forbundet med smerter og halten.

Opkastning og takykardi.

Almindelig

Svær:

Halten, smerter, sår dannelse på injektionsstedet og arkontraktion.

Letargi.

Let til moderat:

Forstørrelse af den drænende lymfeknude, sårinfektion, blå mærker, rødmen og ødem.

Diarré, anoreksi, vægttab, takypnø, letargi, feber, cystitis, nedsat appetit, nyt neoplastisk væv, personligheds-/adfærdsændringer, kløe, rysten og hudsår.

Anæmi, neutrofil, forhøjet antal båndformede neutrofile granulocytter, hypoalbuminæmi, leukocytose, monocytose og forhøjet kreatinkinase.

Ikke almindelig

Svær:

Infektion/cellulitis, sårnekrose.

Ophørt ædelyst, nedsat appetit, somnolens, takykardi, neuropati og kløe.

Leukocytose, forhøjet antal båndformede neutrofile granulocytter, trombocytopeni og forhøjet ALAT.

Krampeanfald.

Let til moderat:

Forbigående knudedannelse i sårperiferien.

Dehydrering, blødning, kolestase, polydipsi, polyuri, regurgitation, melæna, flatulens, urininkontinens, upassende defækation, makulopapuløst udslæt, hudafskrabning dermatitis, slikken, rastløshed.

Proteinuri, trombocytose, forhøjet ALAT og basisk fosfatase, forhøjet bilirubin, forhøjet BUN, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjede triglycerider og hyperkaliæmi.

Hypigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel, eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

7. DYREARTER

Hunde



8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

STELFONTA leveres som et engangshætteglas til intratumoral injektion.

Overfladen på den mastcelletumor, der skal behandles, skal være intakt for at kunne minimere udsivning af lægemidlet fra tumoroverfladen efter intratumoral injektion.

Før indgivelse af dette veterinærlægemiddel er det vigtigt at iværksætte samtidige behandlinger (kortikosteroider, H1- og H2-receptorantagonister) for at reducere risikoen for mastcelledegranulering. Se afsnittet vedrørende samtidig behandling nedenfor.

Indgiv veterinærlægemidlet som en enkelt dosis på 0,5 ml pr. cm³ tumorvolumen, der bestemmes på dagen for dosering (efter påbegyndelse af de samtidige behandlinger) i henhold til følgende formler:

Beregn tumorens størrelse:

Tumorvolumen (cm³) = ½ (længde (cm) x bredde (cm) x højde (cm))

Beregn dosen:

Dosis af STELFONTA (ml) til injektion = tumorvolumen (cm³) x 0,5

Den **maksimale dosis** af veterinærlægemidlet er 0,15 ml/kg legemsvægt (svarende til 0,15 mg tigilanoligtat/kg legemsvægt) med højst 4 ml indgivet pr. hund, uanset antal tumorer, der skal behandles, tumorvolumen og hundens legemsvægt.

Minimumsdosen af lægemidlet er 0,1 ml, uanset tumorvolumen og hundens legemsvægt.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Relevante hygiejniske forholdsregler (f.eks. klipning af det område, der skal behandles) bør udføres inden behandlingen.

Når den korrekte dosis af veterinærlægemidlet er bestemt, trækkes det nødvendige volumen op i en steril Luer Lock-sprøjte med en kanyle str. 23-27 G.

Der bør udvises forsigtighed for at undgå manipulation af tumoren og for at reducere risikoen for degranulering. Ved injektion skal kanylen føres ind i tumoren gennem et enkelt injektionssted. Med et

jævnt tryk på sprøjtestemplet føres kanylen frem og tilbage i en vifteform, så veterinærlægemidlet injiceres forskellige steder i tumoren. Der skal udvises forsigtighed, så injiceringen udelukkende sker i tumormassen (ingen injektion i eller uden for kanten af tumoren).

Når hele dosen af veterinærlægemidlet er indgivet, skal man, for at tillade diffusion ud i vævet, vente op til fem sekunder før kanylen fjernes fra tumoren.

Injektionsstedet skal forbindes den første dag efter behandlingen for at undgå direkte kontakt med rester af lægemidlet, herunder i tilfælde af udsivning. Læg forbindingen iført handsker for at undgå kontakt med lægemidlet. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af lægemidlet), bør såret forbindes.

Hvis der 4 uger efter den første injektion stadig findes tumurvæv, og overfladen af resttumoren er intakt, kan der indgives endnu en dosis. Størrelsen af resttumoren skal bestemmes, og den nye dosis skal beregnes før indgift af den anden dosis.

Samtidig behandling

Følgende lægemidler skal gives samtidig med hver behandling med STELFONTA for at imødegå risikoen for mastcelledegranulering:

Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon): Påbegynd behandling 2 dage før indgivelse af STELFONTA med en oral dosis på i alt 1 mg/kg, fordelt på 0,5 mg/kg to gange dagligt, og fortsæt dagligt indtil 4 dage efter injektionen (dvs. 7 dage i alt). Reducér derefter den orale dosis kortikosteroid til en enkelt dosis på 0,5 mg/kg én gang dagligt i yderligere 3 dage.

H1- og H2-receptorantagonister: Påbegynd behandling på dagen for indgivelse af STELFONTA, og fortsæt den i 8 dage.

10. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Anvendes straks efter anbrud.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten eller æsken efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart:

STELFONTAs virkning på mastcelletumorer er begrænset til det sted, hvor det injiceres, da det ikke er systemisk aktivt. STELFONTA bør derfor ikke anvendes ved metastatiske sygdomme. Behandling forebygger ikke udvikling af nye mastcelletumorer.

Behandlingen medfører en ændring i vævsarkitekturen. Det er derfor usandsynligt, at der kan opnås en nøjagtig histologisk tumorgradering efter behandling.

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Lægemidlet må kun administreres intratumoralt, da andre injektionsveje er forbundet med bivirkninger. Utsigtet intravenøs (i.v.) indgift bør til enhver tid undgås, da det forventes at medføre svære systemiske bivirkninger.

Efter injektion af tigilanoltiglat i subkutan væv udviste de behandlede hunde, selv ved lave koncentrationer/doser, rastløshed og vokalisering, samt svære lokale reaktioner på injektionsstedet. Injektion i ikke-neoplastisk væv kan medføre en forbigående, lokal reaktion som f.eks. lokaliseret inflammation, ødem, rødme og smerter. Der er observeret tilfælde af sår dannelse efter subkutan injektion af tigilanoltiglat.

Behandling inducerer en betydelig lokal inflammatorisk reaktion, der typisk varer i op til ca. 7 dage. Det bør overvejes at give yderligere analgetika, hvis dyrlægen skønner det nødvendigt efter en klinisk vurdering. Eventuel forbindelse skal være løstsiddende, så der er plads til et forventet lokalt ødem.

Behandling af tumorer i mukokutane områder (øjenlåg, vulva, forhudsåbningen, anus og mund) og ekstremiteterne (f.eks. poterne, halen) kan medføre nedsat funktionsevne som følge af det vævstab, der er forbundet med behandlingen.

Lægemidlet er en irriterende; derfor bør anvendelse af lægemidlet i nærheden af følsomt væv, især øjnene, undgås.

For at reducere forekomsten af lokale og systemiske bivirkninger, der er relateret til mastcelledegranulering og histaminfrigivelse, skal alle behandlede hunde modtage samtidig understøttende behandling i form af kortikosteroider og H1- og H2-receptorantagonister, både før og efter behandling.

Ejere bør rådgives om at tjekke for tegn på mastcelledegranulering, hvilket inkluderer opkastning, ophørt ædelyst, svære smerter, letargi, appetitløshed eller kraftig hævelse. Hvis der ses symptomer på degranulering, bør den behandelende dyrlæge omgående kontaktes, så relevant behandling kan påbegyndes øjeblikkeligt.

Der bør altid være adgang til drikkevand efter behandlingen.

Lægemidlets sikkerhed er ikke klarlagt hos hunde, der er under 12 måneder gamle.

Tumorer, der er helt indlejret i det subkutane væv uden involvering af dermis, kan have svært ved at danne afløb for nekrotisk væv. Dette kan nødvendiggøre en incision for at muliggøre dræning af nekrotisk væv.

Lægemidlet må kun administreres af en dyrlæge.

Særlige forholdsregler, der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Særlige forholdsregler, der skal træffes af fagpersonen (dyrlægen):

Dyrlægen bør oplyse dyreejeren om de særlige forholdsregler, der skal tages i hjemmet.

Personer med kendt overfølsomhed over for tigilanoltiglat eller propylenglycol bør undgå kontakt med lægemidlet. Lægemidlet er en irriterende og er muligvis hudsensibiliserende.

Selvinjektion ved hændeligt uheld kan medføre svære lokale, inflammatoriske reaktioner, herunder smerter, hævelse, rødme og eventuelt sår dannelse/nekrose, der kan vare adskillige måneder. Det er

nødvendigt at udvise forsigtighed under behandling, så selvinjektion undgås. Hunde, der skal behandles med lægemidlet, bør fastholdes på passende vis, herunder sederes om nødvendigt. Brug en Luer Lock-sprøjte til at indgive lægemidlet. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen.

Utilsigtet eksponering af hud eller øjne eller utilsigtet indtagelse bør undgås. Der kan ses udsivning af lægemidlet fra injektionsstedet umiddelbart efter indgivelse. Der skal anvendes personligt sikkerhedsudstyr bestående af uigennemtrængelige engangshandsker og sikkerhedsbriller ved håndtering af lægemidlet og/eller berøring af injektionsstedet. I tilfælde af eksponering af øjne eller hud skal det berørte område vaskes med vand gentagne gange. Hvis der opstår symptomer som f.eks. lokal rødme og hævelse, eller hvis lægemidlet er indtaget, skal der søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen.

Veterinærlægemidlets sikkerhed under graviditet og amning er ikke fastlagt. Gravide kvinder og kvinder, der ammer, bør sørge for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld, kontakt med injektionsstedet, udsivende lægemiddel samt tumorhenfaldsprodukter.

Særlige forholdsregler, der skal træffes af ejeren af dyret:

Der kan være en lille mængde tigilanoltiglat-rester i henfaldsprodukterne fra såret. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af lægemidlet), bør såret forbindes. Hvis det imidlertid er kontraindiceret at forbinde såret af hensyn til helingen, skal hunden holdes væk fra børn. Henfaldsprodukter fra såret bør kun håndteres iført beskyttelsesudstyr (engangshandsker).

Hvis en person kommer i kontakt med henfaldsprodukter fra såret, bør de berørte områder vaskes grundigt. Kontaminerede områder eller underlag bør rengøres/vaskes omhyggeligt.

Lægemidlets sikkerhed under graviditet og amning er ikke fastlagt. Gravide kvinder og kvinder, der ammer, bør sørge for at undgå kontakt med injektionsstedet, udsivende lægemiddel samt tumorhenfaldsprodukter.

Drægtighed, laktation og frugtbarhed:

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation, eller til hunde, der skal bruges til avl, er ikke fastlagt. Anvendelse frarådes.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Ingen kendte.

Der er ikke gennemført specifikke interaktionsstudier med veterinærlægemidlet, men i feltstudier er der ikke observeret interaktioner ved samtidig administration af kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H1- og H2-receptorantagonister (f.eks. diphenhydramin/chlorpheniramin og famotidin) eller opioid-analgetika (f.eks. tramadolhydrochlorid).

Samtidig brug af non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) er ikke undersøgt i det pivotale kliniske feltstudie, da samtidig brug af NSAID'er og kortikosteroider ikke anbefales.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

I et sikkerhedsstudie i laboratoriet med unge raske Beagle-hanhunde sås der symptomer på overdosering som f.eks. opkastning efter en intravenøs infusion over 15 minutter af 0,05 mg tigilanoltiglat/kg legemsvægt. Yderligere symptomer som svajende gang, takypnø og liggende sidestilling sås efter intravenøs infusion over 15 minutter af en dosis på 0,10-0,15 mg/kg legemsvægt. Disse symptomer var svære, men selvbegrænsende. Apati, mydriasis, krampeanfald og sluttelig død er set efter en intravenøs infusion over 15 minutter af 0,225 mg/kg legemsvægt.

Der er ingen kendt antidot ved overdosering af STELFONTA. I tilfælde af bivirkninger under eller efter en overdosering bør understøttende behandling iværksættes, hvis den behandlende dyrlæge skønner det relevant.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Yderligere information om dette veterinærlægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelse: 2 ml hætteglas

Virkningsmekanisme

Tigilanoltiglats farmakodynamiske virkninger er blevet undersøgt i flere musemodeller i *in vitro*- og *in vivo*-studier; der er ikke udført farmakodynamiske studier hos hunde eller af celler fra mastcelletumorer. I disse non-kliniske farmakologistudier blev det påvist, at tigilanoltiglat aktiverer proteinkinase C (PKC)'s signalkaskade. Desuden induceres nekrose i celler, der er i direkte kontakt med tigilanoltiglat.

Det blev påvist, at en enkelt intratumoral injektion af tigilanoltiglat giver et hurtigt og lokaliseret inflammatorisk respons via aktivering af PKC, tab af blodkarrenes integritet og induktion af celledød i tumoren. Disse processer førte til hæmoragisk nekrose og destruktion af tumormassen.

Hos hunde, der behandles med tigilanoltiglat, ses et akut inflammatorisk respons med hævelse og erytem, der spreder sig til tumorens kanter og umiddelbare omgivelser. Dette akutte inflammatoriske respons fortager sig typisk inden for 48-96 timer. Der ses nekrotisk destruktion af tumoren inden for 4-7 dage efter behandling, men i nogle tilfælde tager det længere tid. Hos hunde er dette karakteriseret ved sortfarvning, svind og blødgøring af tumoren samt udsivning af tyktflydende pus bestående af tumorrester og størknet blod. Den nekrotiske tumormasse vil begynde at sive ud gennem den iskæmiske overflade og danne et lomme- eller kraterformet sår. Sundt granulationsvæv vil derefter hurtigt udfylde det nydannede sårkrater, idet der typisk ses fuld sårlukning inden for 4-6 uger.

Effektivitet

Veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed blev vurderet i et klinisk multicenterstudie, der omfattede 123 klientejede hunde med en enkelt mastcelletumor, som målte op til 10 cm³ ved den indledende behandling.

Hunde i alderen 1 år eller derover blev inkluderet i studiet, hvis de var diagnosticeret med en subkutan mastcelletumor ved eller distalt for albuen eller hasen eller en kutan mastcelletumor i WHO-stadie Ia eller IIIa uden involvering af regionale lymfeknuder eller kliniske tegn på systemisk sygdom. De inkluderede hunde havde en målbar tumor på under 10 cm³, der ikke var ekskorieret eller afskrabet, og som ikke var et recidiv efter operation, strålebehandling eller systemisk terapi.

Følgende lægemidler blev givet samtidigt. 2 dage inden indgivelse af forsøgslægemidlet blev behandling med prednison eller prednisolon påbegyndt med en oral dosis på 0,5 mg/kg to gange

dagligt i 7 dage (2 dage før injektionen, på selve injektionsdagen og 4 dage efter injektionen), efterfulgt af 0,5 mg/kg én gang dagligt i yderligere 3 dage.

Oral behandling med famotidin (0,5 mg/kg to gange dagligt) og diphenhydramin (2 mg/kg to gange dagligt) blev påbegyndt på selve injektionsdagen og fortsatte i 7 dage. Veterinærlægemidlet blev indgivet én gang på injektionsdagen og igen 4 uger senere, hvis der blev fundet rester af tumorvæv. Tumorresponsen blev scoret i henhold til RECIST: Komplet respons (CR), delvist respons (PR), stabil sygdom (SD) eller progredierende sygdom (PD).

4 uger efter den første injektion opnåede 60/80 (75 %) komplet respons (CR), og efter yderligere 4 uger sås komplet respons hos 8/18 (44,4 %) af de resterende hunde, der fik behandlingen to gange. Samlet set opnåede 68/78 (87,2 %) af hundene således komplet respons efter én eller to doser af veterinærlægemidlet. Ud af de behandlede hunde med komplet respons, som var tilgængelige for opfølgning 8 og 12 uger efter den sidste injektion, forblev hhv. 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sygdomsfri på det sted, hvor den behandlede tumor havde siddet.

Lægemidlets virkning på high-grade tumorer (i henhold til cytologisk tumorgradering) blev kun vurderet i et begrænset antal tilfælde. 10 ud af 13 tumorer i studiet, der blev kategoriseret som enten "high-grade" eller "formodet high-grade", fik STELFONTA. 5 af disse udviste komplet respons efter 1 eller 2 behandlinger, og af disse var 4 stadig tumorfri 84 dage efter den sidste behandling. Ud af de 5 tilfælde med komplet respons blev 3 bekræftet som "high-grade", og 2 blev vurderet som "formodet high-grade".

I det kliniske multicenterstudie udviklede 98 % af de hunde, der blev behandlet med veterinærlægemidlet, et sår på det behandlede tumorsted (en tilsigtet reaktion på behandlingen). 56,5 % af disse sår var helt afhelet 28 dage efter behandlingen. 42 dage efter behandlingen var 76,5 % af sårene helt afhelet. 84 dage efter behandlingen var 96,5 % af sårene helt afhelet.

Farmakokinetik

De farmakokinetiske parametre for tigilanoltiglat blev vurderet i et studie, hvor man overvågede de systemiske plasmaniveauer hos 10 hunde efter intratumoral injektion af den anbefalede behandlingsdosis i 5 kutane og 5 subkutane mastcelletumorer. En dosis på 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) tumorvolumen blev anvendt hos dyr med tumorvolumener på 0,1-6,8 cm³, svarende til doser på 0,002-0,145 mg/kg legemsvægt (gennemsnitligt 0,071 mg/kg legemsvægt).

På grund af varierende doser og begrænsede tidspunkter for prøveindsamling kunne der ikke opnås en pålidelig bestemmelse af C_{max} og AUC, men målingerne indikerede en gennemsnitlig C_{max} på 5,86 ng/ml (interval: 0,36-11,1 ng/ml) og et gennemsnitligt AUC_{last} på 14,59 t*ng/ml (interval: 1,62-28,92 t*ng/ml). Der er set stor individuel variation ved bestemmelse af halveringstiden efter intratumoral injektion (1,24-10,8 timer). Tigilanoltiglat ser ud til at udvise 'flip-flop'-kinetik (forsinket frigivelse), idet der sås en betydeligt kortere halveringstid på 0,54 timer efter intravenøs infusion af 0,075 mg/kg hos 12 hunde.

In vitro-screening for metabolitter i levermikrosomer hos hunde viste en halveringstid for tigilanoltiglat i hepatocytter på 21,8 minutter og i alt 13 metabolitter. Metabolitterne var mere polære og oxygenerede end modersubstansen. Studier har vist substitution af denne type på nogle funktionsgrupper, der har resulteret i nedsat biologisk *in vitro*-aktivitet (> 60X reduktion af aktivitet på PKC sammenholdt med modersubstansen).

Udskillelsesvejen for tigilanoltiglat eller dets metabolitter er ikke fastlagt. Analyser af urin, fæces og spytprøver fra hunde, der er behandlet med veterinærlægemidlet, viser forekomst af tigilanoltiglat i isolerede prøver uden tendens eller konsistens i niveauer på 11-44 ng/g (ml).

Du bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel.

België/Belgique/Belgien
VIRBAC BELGIUM NV
Esperantolaan 4
BE-3001 Leuven
Tél/Tel: +32-(0)16 387 260

Република България
VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Франция
Тел.: +33-(0)4 92 08 73 00

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

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

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

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
VIRBAC BELGIUM NV
Esperantolaan 4
BE-3001 Leuven
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-(0)16 387 260

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

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

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

Norge
VIRBAC Danmark A/S
Profilvej 1
DK-6000 Kolding
Danmark
Tlf: + 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

France

VIRBAC France
13^e rue LID
FR-06517 Carros
Tél: +33 805 05 55 55

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
R.do Centro Empresarial
Ed13-Piso 1- Esc.3
Quinta da Beloura
PT-2710-693 Sintra
Tel: + 351 219 245 020

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
06516 Carros
Ranska
Puh/Tlf.: + 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