

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1 VETERINÆRPREPARATETS NAVN

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning for hunder

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tigilanol tiglate 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-resekerbare, ikke-metastatiske (WHO-klassifisering) mastcellesvulster av følgende typer hos hunder:

- Kutane mastcellesvulster (lokalisert hvor som helst på hunden).
- Subkutane mastcellesvulster lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen.

Tumorer må være mindre enn eller lik 8 cm³ 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 mastcelle svulster med ødelagt overflate.

Ikke administrer preparatet direkte i de kirurgiske marginene etter kirurgisk fjerning av en svulst.

4.4 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 *de novo* mastcellesvulster.

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:

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

Etter injeksjon av tigilanol tiglate i underhuden, selv ved lave konsentrasjoner/doser, viste behandlede hunder rastløshet og vokalisering, samt alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedene. Ikke administrer preparatet 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 sårdannelse er observert etter subkutan injeksjon av tigilanol tiglate.

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 slimhinner (øyelokkene, vulva, preputial åpning, anus, munn) og ved ekstremiteter (f.eks. poter, hale) kan svekke funksjonaliteten, og ved ekstremiteter kan det føre til lokal svekkelse av sirkulasjon på grunn av lokal betennelsesreaksjon ved behandlingsstedet, som fører til tap av vev og mulig behov for amputasjon.

Preparatet er irriterende; Derfor bør bruk av preparatet 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.

Preparatets 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.

Svelging av svulstrester må forhindres.

Preparatet 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 tiglate eller propylenglykol bør unngå kontakt med preparatet. Preparatet er et iritasjonsmiddel og potensielt kan føre til overfølsomhet i huden.

Tilfeldig selvinjeksjon kan føre til alvorlige lokale betennelsesreaksjoner, inkludert 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 preparatet, bør holdes fiksert, også ved sedasjon om nødvendig. Bruk en Luer-låssprøyte til å administrere preparatet. Ved tilfeldig selvinjeksjon, kontakt lege umiddelbart og vis pakningsvedlegget til legen.

Utilsiktet eksponering for hud, øye eller ved svelging bør unngås. Lekkasje av preparatet fra injeksjonsstedet kan skje direkte etter administrering. Personlig verneutstyr bestående av engangsgiggenomtregelige hansker og vernebriller skal brukes når du håndterer preparatet 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 preparat og rester av svulster.

Spesielle forholdsregler som dyreeieren skal ta:

Lave nivåer av tigilanol tiglaterester kan være til stede i sårrester. I tilfelle av alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av preparatet, bør såret tildekkes. Hvis dekke 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 preparat og rester av 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 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. Dette er imidlertid ikke en pålitelig prediktor for sårstørrelse eller alvorlighetsgrad og varighet av helbredelse. Men, disse sårene løses 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, svekket sirkulasjon og tap av nødvendig vev.

Milde til moderate:

Dannelse av en forbigående 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 imidlertid ikke fastslått under graviditet eller amming eller hos hunder beregnet på avl. Bruk av veterinærpreparatet anbefales derfor ikke til disse symptomene.

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-steroid 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

Intratatumoral bruk.

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 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 cm³ tumorvolum, som bestemt på doseringsdagen (etter start av samtidig behandling) ut fra ligningene nedenfor:

Beregn tumorstørrelsen:
$\text{Tumorvolum (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{lengde (cm)} \times \text{bredde (cm)} \times \text{høyde (cm)})$
Beregn dosen:
$\text{Dosevolum STELFONTA (ml) for injeksjon} = \text{Tumorvolum (cm}^3\text{)} \times 0,5$

Maksimal dose av veterinærpreparatet er 0,15 ml/kg kroppsvekt (tilsvarer 0,15 mg tigilanol tiglate/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, skal du suge nødvendig volum 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 kanylen inn i svulstmassen gjennom et enkelt injeksjonssted. Mens du bruker et jevnt trykk på sprøytestempelet, må du bevege kanylen 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 kanylen ut av svulsten.

Påføringsstedet bør dekkes den første dagen etter behandlingen for å forhindre direkte kontakt med, samt slikking av, resterende eller lekkende preparat. Håndter dekkelet med hansker for å unngå kontakt med preparatet. I tilfelle alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av preparatet, 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 legger seg i 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.

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 blitt undersøkt i flere *in vitro*- og *in vivo*-musestudier, selv om det ikke ble utført noen farmakodynamiske studier på hunder eller celler fra mastcellesvulster. 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 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 størket 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.

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 cm³ 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 cm³ 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

Preparatets effektivitet i "high grade" (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 veterinærpreparatet 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.

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/cm³ (= 0,5 ml/cm³) tumorvolum ble brukt hos dyr med tumorvolumer fra 0,1 til 6,8 cm³ 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_{max}- og AUC-verdier ikke oppnås, men målinger indikerer og små C_{max} på 5,86 ng/ml (område: 0,36 - 11,1 ng/ml) og et AUC₀₋₁₂ 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.

Metabolittscreening *in vitro* av levermikrosomer fra hund viste en halveringstid av tigilanol tiglate i haptocytter på 21,8 minutter og tretten metabolitter. Metabolitter 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 veterinærpreparatet viser spor av tigilanol tiglate i isolerte prøver uten trend eller konsekvens ved nivåer på 11–44 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: 48 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. januar 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, UTLEVERING 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

1^{ère} 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. SPESIELL(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 HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTOLEVERING 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 tiglate

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

tigilanol tiglate 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
1^{ère} avenue 2065m L I D
06516 Carros
Frankrike

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

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

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

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tigilanol tiglate 1 mg

4. INDIKASJON(ER)

For behandling av ikke-resekterbare, ikke-metastatiske (WHO-klassifisering) mastcellesvulster av følgende typer hos hunder:

- Kutane mastcellesvulster (lokalisert hvor som helst på hunden).
- Subkutane mastcellesvulster lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen.

Tumorer må være mindre enn eller lik 8 cm³ 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 mastcelle svulster med ødelagt overflate.

Ikke administrer preparatet direkte i de kirurgiske marginene etter kirurgisk fjerning av en svulst.

6. BIVIRKNINGER

Manipulering av mastcelletumorer 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 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 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. Dette er imidlertid ikke en pålitelig prediktor for sårstørrelse eller alvorlighetsgrad og varighet av helbredelse. Men, disse sårene løses 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, svekket sirkulasjon og tap av nødvendig vev.

Milde til moderate:

Dannelse av en forbigående 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 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 cm³ tumorvolum, som bestemt på doseringsdagen (etter start av samtidige behandlinger) ut fra ligningene nedenfor:

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

Maksimal dose av veterinærpreparatet er 0,15 ml/kg kroppsvekt (tilsvarer 0,15 mg tigilanol tiglate/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 veterinærpreparatet er bestemt, skal du suge nødvendig volum 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 kanylen inn i svulstmassen gjennom et enkelt injeksjonssted. Mens du bruker et jevnt trykk på sprøytestempelet, må du bevege kanylen 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 kanylen ut av svulsten.

Påføringsstedet bør dekkes den første dagen etter behandlingen for å forhindre direkte kontakt med, samt slikking av, resterende eller lekkende preparat. Håndter dekslet med hansker for å unngå kontakt med preparatet. I tilfelle alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av preparatet, 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 *de novo* mastcellesvulster.

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:

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

Etter injeksjon av tigilanol tiglate i underhuden, selv ved lave konsentrasjoner/doser, viste behandlede hunder rastløshet og vokalisering, samt alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedene. Ikke administrer preparatet 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 sårdannelse er observert etter subkutan injeksjon av tigilanol tiglate.

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 slimhinner (øyelokkene, vulva, preputial åpning, anus, munn) og ved ekstremiteter (f.eks. poter, hale) kan svekke funksjonaliteten, og ved ekstremiteter kan det føre til lokal svekkelse av sirkulasjon på grunn av lokal betennelsesreaksjon ved behandlingsstedet, som fører til tap av vev og mulig behov for amputasjon.

Preparatet er irriterende; Derfor bør bruk av preparatet 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 behandlende veterinæren kontaktes med en gang, slik at passende behandling kan startes umiddelbart.

Etter behandling skal drikkevann alltid være tilgjengelig.

Preparatets 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.

Svelging av svulstrester må forhindres.

Preparatet 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 tiglate eller propylenglykol bør unngå kontakt med preparatet. Preparatet er et iritasjonsmiddel og potensielt kan føre til overfølsomhet i huden.

Tilfeldig selvinjeksjon kan føre til alvorlige lokale betennelsesreaksjoner, inkludert 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 preparatet, bør holdes fiksert, også ved sedasjon om nødvendig. Bruk en Luer-låssprøyte til å administrere preparatet. Ved tilfeldig selvinjeksjon, kontakt lege umiddelbart og vis pakningsvedlegget til legen.

Utsiktet eksponering for hud, øye eller ved svelging bør unngås. Lekkasje av preparatet fra injeksjonsstedet kan skje direkte etter administrering. Personlig verneutstyr bestående av engangsugjennomtrengelige hansker og vernebriller skal brukes når du håndterer preparatet 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 utsiktet selvinjeksjon, kontakt med injeksjonsstedet, lekkende preparat og rester av svulster.

Spesielle forholdsregler som dyreeieren skal ta:

Lave nivåer av tigilanol tiglaterester kan være til stede i sårrester. I tilfelle av alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av produktet, bør såret tildekkes. Hvis dekke 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 preparat og rester av 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 tiglate/kg kroppsvekt. Ytterligere tegn som svingende gangart, takypnoea og legger seg i 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 celler fra mastcellesvulster. 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 hemoragisk 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 størket 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 cm³ 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 cm³ som ikke ble fjernet eller slitt, og som ikke var en tilbakefall etter kirurgi, strålebehandling eller systemisk terapi.

Følgende samtidig medisinerer 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.

Preparatets effektivitet i "high grade" (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 veterinærpreparatet 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/cm³ (= 0,5 ml/cm³) tumorvolum ble brukt hos dyr med tumorvolumer fra 0,1 til 6,8 cm³ 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_{max}- og AUC-verdier ikke oppnås, men målinger indikerte en gjennomsnittlig C_{max} på 5,86 ng/ml (område: 0,36–11,1 ng/ml) og en gjennomsnittlig AUC_{last} 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 hepatocytter på 21,8 minutter og tretten metabolitter. Metabolitter 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 veterinærpreparatet 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

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
Tel: +45 75521244

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

VIRBAC France

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
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
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

13° rue LID
FR-06517 Carros
Tél : +33 805 05 55 55

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

Hrvatska

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

România

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

Irland

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
France
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

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

Slovenská republika

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francúzsko

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Suomi/Finland

VIRBAC

1^{ère} avenue 2065 m LID

06516 Carros

Ranska

Puh/Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Sverige

VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige

SE-171 21 Solna

Sverige

Tel: +45 75521244

United Kingdom (Northern Ireland)

VIRBAC

1ère avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

France

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00