

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

STELFONTA 1 mg/ml solution injectable pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient:

Substance active:

Tiglate de tigilanol, 1 mg

Excipients:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement des mastocytomes non résecables, non métastatiques (classification d'après l'OMS) chez les races de chiens suivantes :

- Mastocytomes cutanés (situés n'importe où sur le chien),
- Mastocytomes sous-cutanés situés au niveau du coude ou du jarret ou en position distale de ceux-ci.

Les tumeurs doivent avoir un volume inférieur ou égal à 8 cm³ et être accessibles pour une injection intratumorale.

4.3 Contre-indications

Afin de réduire l'écoulement de produit de la surface tumorale lors de l'injection, ne pas traiter les mastocytomes ulcérés.

Ne pas administrer le produit directement dans les marges chirurgicales après l'ablation chirurgicale d'une tumeur.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

L'effet de STELFONTA sur les mastocytomes se limite au site d'injection, car il n'a pas d'action systémique. STELFONTA ne doit donc pas être utilisé en présence de métastases. Le traitement n'empêche pas le développement *de novo* de mastocytomes.

Le traitement provoque une modification de l'architecture des tissus. Par conséquent, il est peu probable qu'une classification histologique précise de la tumeur puisse être obtenue après le traitement.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal:

Le produit doit être administré strictement par voie intratumorale, car les autres voies d'injection sont associées à des effets indésirables. L'administration intraveineuse (IV) accidentelle doit être absolument proscrite, car elle entraînerait des effets systémiques graves. Après injection de tiglato de tigilanol dans les tissus sous-cutanés, même à de faibles concentrations/doses, les chiens traités ont présenté une agitation et des vocalisations, ainsi que des réactions locales sévères aux points d'injection. L'injection dans les tissus non tumoraux peut provoquer une réaction locale transitoire, entraînant à cet endroit l'apparition d'une inflammation, d'un œdème, de rougeur et de douleur. Des cas de formations d'une plaie ont été observés après injection sous-cutanée de tiglato de tigilanol.

Le traitement induit une réaction inflammatoire locale importante, qui dure généralement jusqu'à environ 7 jours. Pour plus d'informations sur les plaies, voir les rubriques 4.6 et 5.1. Il convient d'administrer, au besoin, des analgésiques supplémentaires, en fonction de l'évaluation clinique effectuée par le vétérinaire. Tout bandage utilisé doit être lâche pour tenir compte de l'œdème local attendu.

Le traitement des tumeurs dans des zones mucocutanées (paupières, vulve, orifice du prépuce, anus, bouche) et au niveau des extrémités (par exemple les pattes, la queue) est susceptible de compromettre la fonctionnalité de ces parties du corps, et aux extrémités, il pourrait entraîner une altération localisée de la circulation en raison d'une réaction inflammatoire locale au site de traitement, entraînant une perte de tissus et la nécessité éventuelle d'une amputation.

Le produit est irritant; éviter d'utiliser le produit à proximité de tissus sensibles, en particulier l'œil.

Afin de réduire la survenue d'effets indésirables locaux et systémiques associés à une dégranulation des mastocytes et à une libération d'histamine, tous les chiens traités doivent recevoir des traitements de soutien concomitants, composés de corticostéroïdes et d'inhibiteurs des récepteurs H1 et H2, avant et après le traitement (voir rubrique 4.9).

Il convient de conseiller aux propriétaires des chiens de vérifier s'il y a des signes de réactions potentielles de dégranulation des mastocytes. Il s'agit notamment de vomissements, d'anorexie, de douleurs intenses, de léthargie, d'anorexie ou d'un gonflement important. Si des signes de dégranulation sont observés, le vétérinaire traitant doit être contacté immédiatement afin qu'un traitement approprié puisse être initié immédiatement.

Après le traitement, les animaux doivent disposer en permanence d'eau potable.

L'innocuité du produit n'a pas été établie chez les chiens âgés de moins de 12 mois.

Le drainage du tissu nécrotique peut être difficile dans le cas des tumeurs strictement sous-cutanées sans atteinte du derme. Dans une telle situation, une incision peut s'avérer nécessaire.

L'ingestion de résidus tumoraux doit être évitée.

Le produit doit être administré uniquement par un vétérinaire.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux:

Précautions particulières à prendre par l'utilisateur professionnel (vétérinaire):

Les vétérinaires doivent informer le propriétaire de l'animal des précautions particulières à prendre à la maison.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au tigliate de tiglianol ou au propylène glycol doivent éviter tout contact avec le produit. Le produit est irritant et est potentiellement un sensibilisant cutané.

Une auto-injection accidentelle peut entraîner des réactions inflammatoires locales sévères, notamment une douleur, un gonflement, une rougeur et la formation possible d'une plaie ou d'une nécrose, qui peut prendre plusieurs mois à disparaître. Prendre des précautions pendant le traitement pour éviter toute auto-injection. Les chiens traités avec le produit doivent être convenablement maîtrisés, y compris par sédation si nécessaire. Utiliser une seringue Luer Lock pour administrer le produit. En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice.

L'exposition accidentelle avec la peau ou les yeux ou par ingestion doit être évitée. Un relargage du produit à partir du site injection peut se produire directement après l'administration. Un équipement de protection consistant en des gants imperméables jetables et des lunettes de protection doit être porté lors de la manipulation du produit et/ou lorsque l'on touche le site d'injection. En cas d'exposition cutanée ou oculaire, laver la peau ou les yeux exposés à plusieurs reprises avec de l'eau. Si des symptômes tels que des signes locaux de rougeur et de gonflement apparaissent, ou s'il y a eu ingestion, demandez conseil à un médecin et montrez-lui la notice.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation. Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent prendre soin d'éviter toute auto-injection accidentelle, tout contact avec le site d'injection, le produit ayant coulé et les débris tumoraux.

Précautions particulières à prendre par le propriétaire de l'animal:

De petites quantités de résidus de tigliate de tiglianol peuvent être présentes dans les débris de la plaie. En cas de forte perte de débris de la plaie, qui peut survenir dans les premières semaines suivant l'administration du produit, la plaie doit être recouverte. Si toutefois le recouvrement de la plaie est contre-indiqué pour des raisons de cicatrisation, le chien doit être tenu à l'écart des enfants. Les débris de la plaie ne doivent être manipulés qu'avec un équipement de protection (gants jetables).

En cas de contact avec des débris de la plaie, la ou les zones concernées de la personne doivent être soigneusement nettoyées/lavées. Les zones ou la literie contaminées doivent être soigneusement nettoyées/lavées.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation. Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent prendre soin d'éviter tout contact avec le site d'injection, le produit ayant fui et les débris tumoraux.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

La manipulation des mastocytomes peut provoquer une dégranulation des cellules tumorales. La dégranulation peut entraîner un gonflement et une rougeur au site tumoral et autour de celui-ci, ainsi que des signes cliniques systémiques, notamment des ulcérations et des saignements de l'estomac et des complications potentiellement mortelles, y compris un choc hypovolémique et/ou une réaction inflammatoire systémique. Afin de réduire la survenue d'effets indésirables locaux et systémiques dus à une dégranulation des mastocytes et à une libération d'histamine, tous les chiens traités doivent recevoir des traitements de soutien concomitants, composés de corticostéroïdes et d'inhibiteurs des récepteurs H1 et H2, avant et après le traitement.

La formation de plaies est une réaction recherchée du traitement et est attendue après l'utilisation de ce médicament vétérinaire dans tous les cas. Dans l'étude de terrain pivot, une surface maximale de plaie a été observée 7 jours après le traitement chez la plupart des chiens traités, bien que dans un petit nombre de cas, la taille de la plaie ait augmenté jusqu'à 14 jours après le traitement. La majeure partie des plaies ont été complètement ré-épithélialisées après 28 à 42 jours de traitement (des cas

particuliers ayant guéri après 84 jours). Dans la plupart des cas, la zone de la plaie augmentera proportionnellement à la taille de la tumeur. Cela ne constitue cependant pas une prédiction fiable de la taille de la plaie ou de sa sévérité, ni de la durée de cicatrisation. Ces plaies guérissent par cicatrisation de seconde intention nécessitant une intervention minimale. Des mesures de traitement des plaies peuvent être requises si le vétérinaire responsable le juge nécessaire. La vitesse de cicatrisation est liée à la taille de la plaie.

Les effets indésirables locaux fréquemment signalés, tels qu'une douleur, un(e) ecchymose/érythème/œdème au site d'injection, une boiterie concernant le membre traité et la formation de plaies, sont liés à une pathologie localisée. Les plaies peuvent se développer pour occuper des zones sensiblement plus grandes que la taille originale de la tumeur.

Effets indésirables très fréquents

Légers à modérés:

Douleur au site d'injection.

Formation d'une plaie au site d'injection, associée à une douleur et à une boiterie.

Vomissements et tachycardie.

Effets indésirables fréquents

Graves:

Boiterie, douleur, formation d'une plaie au site d'injection et contraction de la cicatrice.

Léthargie.

Légers à modérés:

Hypertrophie du ganglion lymphatique drainant, infection de la plaie, ecchymose, érythème et œdème. Diarrhée, anorexie, perte de poids, tachypnée, léthargie, fièvre, cystite, diminution d'appétit, nouvelle masse néoplasique, modification de la personnalité/du comportement, prurit, tremblements et ulcération cutanée.

Anémie, neutrophilie, augmentation des neutrophiles immatures, hypoalbuminémie, leucocytose, monocytose, taux élevés de créatine kinase.

Effets indésirables peu fréquents

Graves:

Infection/cellulite, escarres.

Anorexie, diminution d'appétit, somnolence, tachycardie, neuropathie et prurit.

Leucocytose, augmentation des neutrophiles immatures, thrombocytopenie et taux élevé d'ALAT.

Convulsions, circulation compromise et perte de tissus essentiels.

Légers à modérés:

Formation d'un nodule transitoire situé en périphérie de la plaie.

Déshydratation, hémorragie, cholestase, polydipsie, polyurie, régurgitation, méléna, flatulence, incontinence urinaire, défécation inappropriée, éruption maculopapuleuse, abrasion, dermatite, léchage, agitation.

Protéinurie, thrombocytose, taux élevés d'ALAT et de PAL, taux élevés de bilirubine, urémie élevée, taux élevés de GGT, taux élevés de triglycérides et hyperkaliémie.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit:

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et moins de 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et moins de 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et moins de 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation ni chez les chiens destinés à la reproduction. L'utilisation du médicament vétérinaire n'est donc pas recommandée chez ces animaux.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue.

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été effectuée avec le médicament vétérinaire, mais aucune interaction n'a été observée dans les essais sur le terrain avec des corticostéroïdes (prednisone/prednisolone) et des inhibiteurs des récepteurs H1 et H2 (diphénhydramine/chlorphéniramine et famotidine), ou avec des analgésiques opioïdes (chlorhydrate de tramadol).

L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'a pas été étudiée dans l'essai clinique pivot, car ils ne sont pas recommandés pour une utilisation concomitante avec des corticostéroïdes.

4.9 Posologie et voie d'administration

Administration par voie intratumorale.

STELFONTA se présente sous la forme d'un flacon à usage unique pour injection intratumorale (IT).

La surface du mastocytome à traiter doit être intacte afin de minimiser tout relargage du produit après l'injection IT.

Avant d'administrer ce médicament vétérinaire, il est essentiel que des traitements concomitants (corticostéroïdes, inhibiteurs des récepteurs H1 et H2) soient initiés pour répondre au risque de dégranulation des mastocytes. Voir « traitement concomitant » ci-dessous.

Administrer le médicament vétérinaire en une dose unique de 0,5 ml par cm³ de volume tumoral, celui-ci étant déterminé le jour de l'administration (après le début des traitements concomitants) par les équations ci-dessous:

Calcul de la taille de la tumeur:

$$\text{Volume tumoral (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{longueur (cm)} \times \text{largeur (cm)} \times \text{hauteur (cm)})$$

Calcul de la dose:

$$\text{Volume de la dose de STELFONTA (ml)} \text{ à injecter} = \text{volume tumoral (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

La **dose maximale** du médicament vétérinaire est de 0,15 mL/kg de poids corporel (correspondant à 0,15 mg de tiglate de tigilanol/kg de poids corporel), avec un maximum de 4 mL par chien, quels que soient le nombre de tumeurs traitées, le volume tumoral et le poids du chien.

La **dose minimale** du médicament vétérinaire est de 0,1 mL, quels que soient le volume tumoral et le poids corporel du chien.

Des mesures d'hygiène appropriées (telles que la tonte de la zone traitée) doivent être prises avant le traitement.

Une fois que la dose adéquate du médicament vétérinaire a été déterminée, aspirer le volume nécessaire dans une seringue Luer Lock stérile avec une aiguille de calibre 23-27.

Eviter de manipuler la tumeur pour minimiser le risque de dégranulation. Pour injecter, insérer l'aiguille dans la masse tumorale en un seul site d'injection. Tout en exerçant une pression uniforme sur le piston de la seringue, déplacer l'aiguille dans un mouvement de va-et-vient pour injecter le médicament vétérinaire à différents endroits dans la tumeur. Veiller à limiter les injections à la masse tumorale uniquement (pas d'injection dans les marges ou au-delà de la périphérie de la tumeur).

Lorsque la dose totale du médicament vétérinaire a été administrée, faire une pause pendant une durée maximale de 5 secondes pour permettre la dispersion dans les tissus avant de retirer l'aiguille de la tumeur.

Le site d'application doit être recouvert le premier jour suivant l'initiation du traitement afin d'éviter tout contact direct ainsi que le léchage du produit résiduel ou qui aurait coulé. Manipuler la protection avec des gants pour éviter tout contact avec le produit. En cas de forte perte de débris de la plaie, qui peut survenir dans les premières semaines suivant l'administration du produit, la plaie doit être recouverte.

Si les tissus tumoraux ne sont pas détruits 4 semaines après le traitement initial et que la surface de la masse résiduelle est intacte, une deuxième dose peut être administrée. La taille de la tumeur résiduelle doit être mesurée et le volume de la nouvelle dose doit être calculé avant son administration.

Traitement concomitant

Les médicaments suivants doivent être administrés conjointement avec chaque traitement par STELFONTA afin de réduire le risque de dégranulation des mastocytes:

Corticostéroïdes (prednisone ou prednisolone par voie orale): commencer le traitement 2 jours avant le traitement par STELFONTA à la dose totale de 1 mg/kg, administrée à raison de 0,5 mg/kg par voie orale, deux fois par jour (PO BID), et continuer quotidiennement jusqu'à 4 jours après le traitement (soit 7 jours au total). Réduire ensuite la dose de corticostéroïdes à 0,5 mg/kg par voie orale, une fois par jour (PO OID) pendant 3 jours supplémentaires.

Inhibiteurs des récepteurs H1 et H2: commencer le traitement le jour de l'administration de STELFONTA et continuer pendant 8 jours (voir rubrique 5.1).

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Dans une étude d'innocuité en laboratoire menée chez de jeunes chiens Beagle mâles en bonne santé, des symptômes de surdosage, tels que des vomissements, ont été observés après une perfusion intraveineuse de 0,05 mg de tiglacte de tigilanol/kg de poids corporel pendant 15 minutes. D'autres symptômes, tels que démarche titubante, tachypnée et décubitus latéral, sont apparus après une perfusion intraveineuse de 15 minutes à un débit de dose de 0,10-0,15 mg/kg de poids corporel. Ces symptômes étaient sévères, mais se sont spontanément résolus. Une perfusion intraveineuse de 15 minutes à une dose de 0,225 mg/kg de poids corporel a conduit à une apathie, une mydriase, des convulsions et finalement au décès.

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage de STELFONTA. En cas d'effets indésirables pendant ou après un surdosage, un traitement de soutien doit être administré à la discrétion du vétérinaire traitant.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Agent antinéoplasique - activateur de la protéine kinase C, tiglate de tigilanol

Code ATCvet: QL01XX91

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques du tiglate de tigilanol ont été étudiés dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo* sur des modèles murins; aucune étude pharmacodynamique n'a été menée chez le chien ou sur des mastocytes tumoraux. Dans ces études pharmacologiques non cliniques, il a été démontré que le tiglate de tigilanol active la cascade de signalisation de la protéine kinase C (PKC). De plus, une nécrose des cellules tumorales est induite dans les cellules qui sont en contact direct avec le tiglate de tigilanol.

Une seule injection intratumorale de tiglate de tigilanol a provoqué une réponse inflammatoire rapide et localisée, par activation de la PKC, une perte d'intégrité de la vascularisation de la tumeur et a induit la mort des cellules tumorales. Ces processus ont entraîné une nécrose hémorragique et la destruction de la masse tumorale.

Chez les chiens traités par le tiglate de tigilanol, le traitement entraîne une réaction inflammatoire aiguë avec gonflement et érythème jusqu'aux marges de la tumeur et aux abords immédiats. Cette réponse inflammatoire aiguë disparaît généralement en 48 à 96 heures. Une destruction nécrotique de la tumeur est observée dans les 4 à 7 jours suivant le traitement, mais prend parfois plus de temps. Chez le chien, elle se caractérise par un noircissement, une diminution de taille et un « ramollissement » de la tumeur et par un écoulement épais composé de résidus tumoraux et de sang séché. La masse tumorale nécrosée commencera à disparaître à travers la surface ischémique, formant une plaie avec une poche ou une imperfection semblable à un cratère. Un tissu de granulation sain remplit rapidement le lit de la plaie nouvellement créé, la fermeture complète de la plaie étant obtenue généralement en 4 à 6 semaines.

L'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire ont été évaluées dans une étude clinique multicentrique menée sur 123 chiens appartenant à des clients et présentant une seule tumeur à mastocytes mesurant jusqu'à 10 cm³ au moment du traitement initial.

Les chiens âgés d'un an ou plus ont été inclus dans l'étude s'ils présentaient un mastocytome sous-cutané situé au niveau du coude ou du jarret ou en position distale de ceux-ci, ou un mastocytome cutané, au stade Ia ou IIIa, sans implication des ganglions lymphatiques régionaux, ou sans signes cliniques de maladie systémique. Les chiens inclus avaient une tumeur mesurable de moins de 10 cm³ qui ne présentait pas d'excoriation ou d'abrasion et qui n'était pas une récurrence après une intervention chirurgicale, une radiothérapie ou une thérapie générale.

Le traitement concomitant suivant a été administré. Un traitement par la prednisone ou la prednisolone a été initié 2 jours avant le traitement étudié à la dose de 0,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours (2 jours avant, le jour du traitement et 4 jours après le traitement), puis à la dose de 0,5 mg/kg par jour pendant 3 jours supplémentaires. Un traitement à base de famotidine (0,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour) et de diphénhydramine (2 mg/kg par voie orale deux fois par jour) a été initié le jour du traitement étudié et a été poursuivi pendant 7 jours. Le traitement par le médicament vétérinaire a été administré une fois le jour du traitement et à nouveau 4 semaines plus tard si une tumeur résiduelle a été détectée. La réponse tumorale a été mesurée au moyen des critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides (RECIST): réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou maladie progressive.

Quatre semaines après le premier traitement, une réponse complète a été obtenue chez 60/80 des chiens (75 %) et, 4 semaines plus tard, une réponse complète a été observée chez 8/18 (44,4 %) des

autres chiens ayant été traités deux fois. Par conséquent, globalement, une réponse complète a été obtenue chez 68/78 (87,2 %) des chiens après l'administration d'une ou de deux doses du médicament vétérinaire. Parmi les chiens traités chez lesquels une réponse complète a été obtenue et qui étaient disponibles pour un suivi 8 et 12 semaines après la dernière injection, 59/59 (100 %) et 55/57 (96 %) des chiens, respectivement, sont demeurés indemnes de la maladie au site de la tumeur traitée.

L'efficacité du produit dans les tumeurs de haut grade (stade déterminé par la classification cytologique) n'a été évaluée que dans un nombre limité de cas. Dix des 13 chiens étudiés ayant des tumeurs classées dans la catégorie « de haut grade » ou « de haut grade suspecté » ont reçu STELFONTA. Parmi ces 10 chiens, une réponse complète a été obtenue chez 5 de ces chiens après 1 ou 2 traitements, dont 4 étaient encore indemnes de tumeur 84 jours après leur traitement final. Sur les 5 cas de réponse complète, 3 ont été confirmés comme étant « de haut grade » et 2 étaient « de haut grade suspecté ».

Dans cette étude clinique multicentrique, 98 % des chiens traités avec le médicament vétérinaire ont développé une plaie au site de la tumeur traitée (une réaction recherchée du traitement). 56,5 % de ces plaies étaient complètement cicatrisées 28 jours après le traitement. 42 jours après le traitement, 76,5 % des plaies étaient complètement cicatrisées. 84 jours après le traitement, 96,5 % des plaies étaient complètement cicatrisées.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du tiglolate de tigilanol ont été évalués dans une étude de surveillance des concentrations plasmatiques systémiques de 10 chiens après injection intratumorale dans 5 tumeurs à mastocytes cutanées et 5 tumeurs à mastocytes sous-cutanées, à la dose recommandée. Une dose de 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) de volume tumoral a été utilisée chez des animaux dont les volumes tumoraux variaient de 0,1 à 6,8 cm³, ce qui a entraîné des débits de dose variant de 0,002 à 0,145 mg/kg de poids corporel (moyenne de 0,071 mg/kg de poids corporel).

En raison de la variation des débits de dose et des temps d'échantillonnage limités, il n'a pas été possible d'obtenir une détermination fiable des valeurs de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (AUC), mais les mesures ont indiqué une C_{max} moyenne de 5,86 ng/mL (intervalle: 0,36 - 11,1 ng/mL) et une AUC moyenne au dernier temps de mesure de 14,59 h*ng/mL (intervalle: 1,62 - 28,92 h*ng/mL). Une variabilité importante entre les sujets a été observée lors de la détermination de la demi-vie après une injection intratumorale allant de 1,24 — 10,8 heures. Le tiglolate de tigilanol semble présenter un phénomène cinétique de « flip-flop » (taux de libération prolongée) puisque une demi-vie considérablement plus courte de 0,54 heure a été déterminée après une perfusion intraveineuse de 0,075 mg/kg chez 12 chiens.

Le dépistage *in vitro* des métabolites dans les microsomes hépatiques canins a révélé une demi-vie du tiglolate de tigilanol de 21,8 minutes dans les hépatocytes et un total de treize métabolites. Les produits métaboliques étaient plus polaires et oxygénés que le composé parent. Des études ont montré que certaines substitutions de groupes fonctionnels de cette nature ont entraîné une réduction de l'activité biologique *in vitro* (réduction de l'activité de la PKC 60 fois supérieure par rapport au composé parent).

La voie d'excrétion du tiglolate de tigilanol ou de ses métabolites n'a pas été déterminée. L'analyse des échantillons d'urine, de fèces et de salive de chiens traités par le médicament vétérinaire montre la présence de tiglolate de tigilanol dans des échantillons isolés sans tendance ni cohérence à des niveaux de 11 - 44 ng/g (mL).

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol
Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 48 mois.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: à utiliser immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon en verre incolore de 2 ml avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, une capsule aluminium et un capuchon amovible en polypropylène.

Présentation:

1 flacon par boîte en carton.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM La Haye
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/19/248/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 15 janvier 2020.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu/>).

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. MENTION DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS (LMR)**
- D. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament vétérinaire soumis à prescription.

C. MENTION DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS (LMR)

Sans objet.

D. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

. CONDITIONS OU RESTRICTIONS POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

À utiliser uniquement par un vétérinaire.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

STELFONTA 1 mg/ml solution injectable pour chiens
tigilanol tiglâte

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

tigilanol tiglâte, 1 mg/ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

2 ml

5. ESPÈCES CIBLES

Chiens

6. INDICATION(S)

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration par voie intratumorale.
Lire la notice avant utilisation.

8. TEMPS D'ATTENTE

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Lire la notice avant utilisation.
L'injection accidentelle est dangereuse.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}
Après ouverture, à utiliser immédiatement.

11. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Élimination: lire la notice.

13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ÉCHÉANT

À usage vétérinaire. À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION «TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS»

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM La Haye
Pays-Bas

16. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/19/248/001

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de 2 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

STELFONTA 1 mg/ml solution injectable pour chiens
tigilanol tiglate



2. QUANTITÉ DE(S) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

tigilanol tiglate, 1 mg/ml

3. CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU EN NOMBRE DE DOSES

2 ml

4. VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration par voie intratumorale.

5. TEMPS D'ATTENTE

6. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

7. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}
Après ouverture, à utiliser immédiatement.

8. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE»

À usage vétérinaire.

B. NOTICE

NOTICE:
STELFONTA 1 mg/ml solution injectable pour chiens

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM La Haye
Pays-Bas

Fabricant responsable de la libération des lots:

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

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRIINAIRE

STELFONTA 1 mg/ml solution injectable pour chiens
Tiglate de tigilanol (tigilanol tiglate)

3. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Chaque ml contient:

Substance active:

Tiglate de tigilanol (tigilanol tiglate), 1 mg

4. INDICATION(S)

Traitement des mastocytomes non résecables, non métastatiques (classification selon l'OMS) chez les races de chiens suivantes :

- Mastocytomes cutanés (situés n'importe où sur le chien), et
- Mastocytomes sous cutanés situés au niveau du coude ou du jarret ou en position distale de ceux-ci.

Les tumeurs doivent avoir un volume inférieur ou égal à 8 cm³ et être accessibles pour une injection intratumorale.

5. CONTRE-INDICATIONS

Afin de réduire au minimum l'écoulement de produit de la surface tumorale lors de l'injection, ne pas utiliser dans les tumeurs à mastocytes à surface brisée.

Ne pas administrer le produit directement dans les marges chirurgicales après l'ablation chirurgicale d'une tumeur.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

La manipulation des tumeurs à mastocytes peut provoquer une dégranulation des cellules tumorales. La dégranulation peut entraîner un gonflement et une rougeur au site tumoral et autour de celui-ci, ainsi que des signes cliniques systémiques, notamment des ulcérations et des saignements de l'estomac et des complications potentiellement mortelles, y compris un choc hypovolémique et/ou une réaction inflammatoire générale. Afin de réduire la survenue d'effets indésirables locaux et systémiques associés à une dégranulation des mastocytes et à une libération d'histamine, tous les chiens traités doivent recevoir des traitements de soutien concomitants, composés de corticostéroïdes et d'inhibiteurs des récepteurs H1 et H2, avant et après le traitement.

La formation de plaies est une réaction escomptée du traitement et est attendue après l'utilisation de ce médicament vétérinaire dans tous les cas. Dans l'étude de terrain pivot, une surface maximale de plaie a été observée 7 jours après le traitement chez la plupart des patients, bien que dans un petit nombre de cas, la taille de la plaie ait augmenté jusqu'à 14 jours après le traitement. La majeure partie des plaies ont été complètement réépithélialisées après 28 à 42 jours de traitement (des cas particuliers ayant guéri après 84 jours). Dans la plupart des cas, la zone de la plaie augmentera à mesure de l'accroissement de la taille de la tumeur. Cela ne constitue cependant pas une prédiction fiable de la taille de la plaie ou de sa sévérité, ni de la durée de guérison. Ces plaies guérissent par cicatrisation de seconde intention moyennant une intervention minimale. Des mesures de traitement des plaies peuvent être requises si le vétérinaire responsable le juge nécessaire. La vitesse de cicatrisation est liée à la taille de la plaie.

Les effets indésirables locaux couramment signalés, tels qu'une douleur, un(e) ecchymose/érythème/œdème au site d'injection, une boiterie concernant le membre traité et la formation de plaies, sont liés à une pathologie localisée. Les plaies peuvent se développer pour occuper des zones sensiblement plus grandes que la taille originale de la tumeur.

Effets indésirables très fréquents

Légers à modérés:

Douleur au site d'injection.

Formation d'une plaie au site d'injection, associée à une douleur et à une boiterie.

Vomissements et tachycardie.

Effets indésirables fréquents

Graves:

Boiterie, douleur, formation d'une plaie au site d'injection et contraction de la cicatrice.

Léthargie.

Légers à modérés:

Élargissement du ganglion lymphatique drainant, infection de la plaie, ecchymose, érythème et œdème.

Diarrhée, anorexie, perte de poids, tachypnée, léthargie, pyrexie, cystite, perte d'appétit, nouvelle masse néoplasique, modification de la personnalité/du comportement, prurit, tremblements et ulcération cutanée.

Anémie, neutrophilie, augmentation des neutrophiles en bande, hypoalbuminémie, leucocytose, monocytose, et taux élevés de créatine kinase.

Effets indésirables peu fréquents

Graves:

Infection/cellulite, suintement de plaie.

Anorexie, perte d'appétit, somnolence, tachycardie, neuropathie et prurit.

Leucocytose, augmentation des neutrophiles en bande, thrombocytopenie et taux élevé d'ALT.

Convulsions, circulation compromise et perte de tissus essentiels.

Légers à modérés:

Formation d'un nodule transitoire situé en périphérie de la plaie.

Déshydratation, hémorragie, cholestase, polydipsie, polyurie, régurgitation, méléna, flatulence, incontinence urinaire, défécation inappropriée, éruption maculopapuleuse, abrasion, dermatite, léchage, agitation.

Protéinurie, thrombocytose, taux élevés d'ALT et d'ALP, taux élevés de bilirubine, taux élevés d'azote uréique sanguin (BUN), taux élevés de GGT, taux élevés de triglycérides et hyperkaliémie.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit:

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a été pas efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCES CIBLES

Chiens



8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

STELFONTA se présente sous la forme d'un flacon à usage unique pour injection intratumorale (IT).

La surface de la tumeur à mastocytes à traiter doit être intacte afin de réduire au minimum toute fuite du produit au niveau de la surface de la tumeur après l'injection.

Avant d'administrer ce médicament vétérinaire, il est essentiel que des traitements concomitants (corticostéroïdes, inhibiteurs des récepteurs H1 et H2) soient initiés pour répondre au risque de dégranulation des mastocytes. Voir « traitement concomitant » ci-dessous.

Administrer le médicament vétérinaire en une dose unique de 0,5 ml par cm³ de volume tumoral, celui-ci étant déterminé le jour de l'administration (après le début des traitements concomitants) par les équations ci-dessous:

Calcul de la taille de la tumeur:

$$\text{Volume tumoral (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{longueur (cm)} \times \text{largeur (cm)} \times \text{hauteur (cm)})$$

Calcul de la dose:

$$\text{Volume de la dose de STELFONTA (ml)} \text{ à injecter} = \text{volume tumoral (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

La **dose maximale** du médicament vétérinaire est de 0,15 ml/kg de poids corporel (correspondant à 0,15 mg de tiglate de tigilanol/kg de poids corporel), avec un maximum de 4 ml par chien, quels que soient le nombre de tumeurs traitées, le volume tumoral et le poids du chien.

La **dose minimale** du médicament vétérinaire est de 0,1 ml, quels que soient le volume tumoral et le poids corporel du chien.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Des mesures d'hygiène appropriées (telles que la tonte de la zone traitée) doivent être prises avant le traitement.

Une fois que la dose adéquate du médicament vétérinaire a été déterminée, aspirer le volume nécessaire dans une seringue Luer Lock stérile avec une aiguille de calibre 23-27.

Il faut éviter de manipuler la tumeur pour minimiser le risque de dégranulation. Pour injecter, insérer l'aiguille dans la masse tumorale en un seul site d'injection. Tout en exerçant une pression uniforme sur le piston de la seringue, déplacer l'aiguille dans un mouvement de va-et-vient pour injecter le médicament vétérinaire à différents endroits dans la tumeur. Il faut veiller à limiter les injections à la masse tumorale uniquement (pas d'injection dans les marges ou au-delà de la périphérie de la tumeur).

Lorsque la dose totale du médicament vétérinaire a été administrée, faire une pause pendant une durée maximale de 5 secondes pour permettre la dispersion dans les tissus avant de retirer l'aiguille de la tumeur.

Le site d'application doit être recouvert le premier jour suivant l'initiation du traitement afin d'éviter tout contact direct ainsi que le léchage du produit résiduel ou qui aurait fui. Manipuler la protection avec des gants pour éviter tout contact avec le produit. En cas de forte perte de débris de la plaie, qui peut survenir dans les premières semaines suivant l'administration du produit, la plaie doit être recouverte.

Si les tissus tumoraux ne sont pas détruits 4 semaines après le traitement initial et que la surface de la masse résiduelle est intacte, une deuxième dose peut être administrée. La taille de la tumeur résiduelle doit être mesurée et le volume de la nouvelle dose doit être calculé avant son administration.

Traitement concomitant

Les médicaments suivants doivent être administrés conjointement avec chaque traitement par STELFONTA afin de réduire le risque de dégranulation des mastocytes:

Corticostéroïdes (prednisone ou prednisolone par voie orale): commencer le traitement 2 jours avant le traitement par STELFONTA à la dose totale de 1 mg/kg, administré à raison de 0,5 mg/kg par voie orale, deux fois par jour (PO BID), et continuer quotidiennement jusqu'à 4 jours après le traitement (soit 7 jours au total). Réduire ensuite la dose de corticostéroïdes à 0,5 mg/kg par voie orale, une fois par jour (PO OID) pendant 3 jours supplémentaires.

Inhibiteurs des récepteurs H1 et H2: commencer le traitement le jour de l'administration de STELFONTA et continuer pendant 8 jours.

10. TEMPS D'ATTENTE

Sans objet.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

Après ouverture, à utiliser immédiatement.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur l'étiquette ou la boîte après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières pour chaque espèce cible:

L'effet de STELFONTA sur les tumeurs à mastocytes se limite à l'endroit de l'injection, car il n'a pas d'action systémique. STELFONTA ne doit donc pas être utilisé en cas de maladie métastatique. Le traitement n'empêche pas le développement *de novo* de tumeurs à mastocytes.

Le traitement provoque une modification de l'architecture des tissus. Par conséquent, il est peu probable qu'une classification histologique précise de la tumeur puisse être obtenue après le traitement.

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal:

Le produit doit être administré strictement par voie intratumorale, car les autres voies d'injection sont associées à des effets indésirables. L'administration intraveineuse (IV) non intentionnelle doit être absolument proscrite, car elle pourrait entraîner des effets systémiques graves.

Après injection de tiglato de tigilanol dans les tissus sous-cutanés, même à de faibles concentrations/doses, les chiens traités présentaient une agitation et des vocalisations, ainsi que des réactions locales sévères aux points d'injection. L'injection dans les tissus non néoplasiques peut provoquer une réaction locale transitoire et localisée, entraînant à cet endroit une inflammation, un œdème, une rougeur ou une douleur. La formation d'une plaie a été observée après injection sous-cutanée de tiglato de tigilanol.

Le traitement induit une réaction inflammatoire locale importante, qui dure généralement jusqu'à environ 7 jours. Il convient d'administrer, au besoin, des analgésiques supplémentaires, en fonction de l'évaluation clinique effectuée par le vétérinaire. Tout bandage utilisé doit être lâche pour tenir compte de l'œdème local escompté.

Le traitement des tumeurs dans des zones mucocutanées (paupières, vulve, orifice du prépuce, anus, bouche) et au niveau des extrémités (par exemple les pattes, la queue) est susceptible de compromettre la fonctionnalité de ces parties du corps, et aux extrémités, il pourrait entraîner une altération localisée de la circulation en raison d'une réaction inflammatoire locale au site de traitement, entraînant une perte de tissus et la nécessité éventuelle d'une amputation.

Le produit est irritant; éviter d'utiliser le produit à proximité de tissus sensibles, en particulier l'œil.

Afin de réduire la survenue d'effets indésirables locaux et systémiques associés à une dégranulation des mastocytes et à une libération d'histamine, tous les chiens traités doivent recevoir des traitements de soutien concomitants, composés de corticostéroïdes et d'inhibiteurs des récepteurs H1 et H2, avant et après le traitement.

Il convient de conseiller aux propriétaires des chiens de vérifier s'il y a des signes de réactions potentielles de dégranulation des mastocytes. Il s'agit notamment de vomissements, d'anorexie, de douleurs intenses, de léthargie, d'inappétence ou d'un gonflement important. Si des signes de dégranulation sont observés, le vétérinaire traitant doit être contacté immédiatement afin qu'un traitement approprié puisse être initié immédiatement.

Après le traitement, les animaux doivent disposer en permanence d'eau potable.

L'innocuité du produit n'a pas été établie chez les chiens âgés de moins de 12 mois.

Les tumeurs situées complètement dans le tissu sous-cutané sans atteinte du derme peuvent rendre difficile la détermination d'un site de sortie pour l'ablation du tissu nécrosé. Une incision peut s'avérer nécessaire pour permettre le drainage du tissu nécrosé.

L'ingestion de résidus tumoraux doit être évitée.

Le produit doit être administré uniquement par un vétérinaire.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux:

Précautions particulières à prendre par l'utilisateur professionnel (vétérinaire):

Les vétérinaires doivent informer le propriétaire de l'animal des précautions particulières à prendre à la maison.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au tiglato de tigilanol ou au propylène glycol devraient éviter tout contact avec le produit. Le produit est irritant et potentiellement un sensibilisateur cutané.

L'auto-injection accidentelle peut entraîner des réactions inflammatoires locales sévères, notamment une douleur, un gonflement, une rougeur et la formation possible d'une plaie ou d'une nécrose, qui peut prendre plusieurs mois à disparaître. Il faut faire preuve de précaution pendant le traitement pour éviter toute auto-injection. Les chiens traités par le produit doivent être convenablement maîtrisés, y compris par sédation, si nécessaire. Utiliser une seringue Luer Lock pour administrer le produit. En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice.

L'exposition accidentelle avec la peau ou les yeux ou par ingestion doit être évitée. Une fuite du produit au site d'injection peut se produire directement après l'administration. Un équipement de protection consistant en des gants imperméables jetables et des lunettes de protection doit être porté lors de la manipulation du produit et/ou lorsque l'on touche le site d'injection. En cas d'exposition cutanée ou oculaire, laver la peau ou les yeux exposés à plusieurs reprises avec de l'eau. Si des symptômes tels que des signes locaux de rougeur et de gonflement apparaissent, ou s'il y a eu ingestion, demandez conseil à un médecin et montrez-lui la notice.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation. Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent prendre soin d'éviter toute auto-injection accidentelle, tout contact avec le site d'injection, le produit ayant fui et les débris tumoraux.

Précautions particulières à prendre par le propriétaire de l'animal:

De petites quantités de résidus de tiglato de tigilanol peuvent être présentes dans les débris de la plaie. En cas de forte perte de débris de la plaie, qui peut survenir dans les premières semaines suivant l'administration du produit, la plaie doit être recouverte. Si toutefois le recouvrement de la plaie est contre-indiqué pour des raisons de cicatrisation, le chien doit être tenu à l'écart des enfants. Les débris de la plaie ne doivent être manipulés qu'avec un équipement de protection (gants jetables).

En cas de contact avec des débris de la plaie, la ou les zones de la personne affectées doivent être soigneusement lavées. Les zones ou la literie contaminées doivent être soigneusement nettoyées/lavées.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation. Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent prendre soin d'éviter tout contact avec le site d'injection, le produit ayant fui et les débris tumoraux.

Gestation, lactation et fertilité:

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation et chez les chiens destinés à l'élevage. L'utilisation du médicament vétérinaire n'est donc pas recommandée chez ces animaux.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions:

Aucune connue.

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été effectuée avec le médicament vétérinaire, mais aucune interaction n'a été observée dans les essais sur le terrain avec des corticostéroïdes (prednisonne/prednisolone) et des inhibiteurs des récepteurs H1 et H2 (diphéhydramine/chlorphéniramine et famotidine), ou avec des analgésiques opioïdes (chlorhydrate de tramadol).

L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'a pas été étudiée dans l'essai clinique pivot, car ils ne sont pas recommandés pour une utilisation concomitante avec des corticostéroïdes.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes):

Dans une étude d'innocuité en laboratoire menée chez de jeunes chiens Beagle mâles en bonne santé, des symptômes de surdosage, tels que des vomissements, ont été observés après une perfusion intraveineuse de 0,05 mg de tiglate de tigilanol/kg de poids corporel pendant 15 minutes. D'autres symptômes, tels que démarche oscillante, tachypnée et décubitus latéral, sont apparus après une perfusion intraveineuse de 15 minutes à un débit de dose de 0,10-0,15 mg/kg de poids corporel. Ces symptômes étaient sévères, mais se sont spontanément résolus. Une perfusion intraveineuse de 15 minutes à une dose de 0,225 mg/kg de poids corporel a conduit à une apathie, une mydriase, des convulsions et finalement au décès.

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage de STELFONTA. En cas d'effets indésirables pendant ou après un surdosage, un traitement de soutien doit être administré à la discrétion du vétérinaire traitant.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Présentation: Flacon de 2 ml

Mécanisme d'action

Les effets pharmacodynamiques du tiglacte de tigilanol ont été étudiés dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo* sur des modèles murins; aucune étude pharmacodynamique n'a été menée chez le chien ou sur des mastocytes tumoraux. Dans ces études pharmacologiques non cliniques, il a été démontré que le tiglacte de tigilanol active la cascade de signalisation de la protéine kinase C (PKC). De plus, une nécrose des cellules tumorales est induite dans les cellules qui sont en contact direct avec le tiglacte de tigilanol.

Une seule injection intratumorale de tiglacte de tigilanol a provoqué une réponse inflammatoire rapide et localisée, par activation de la PKC, une perte d'intégrité de la vascularisation de la tumeur et a induit la mort des cellules tumorales. Ces processus ont entraîné une nécrose hémorragique de la tumeur et la destruction de la masse tumorale.

Chez les chiens traités par le tiglacte de tigilanol, le traitement entraîne une réaction inflammatoire aiguë avec gonflement et érythème jusqu'aux marges de la tumeur et aux abords immédiats. Cette réponse inflammatoire aiguë disparaît généralement en 48 à 96 heures. Une destruction nécrotique de la tumeur est observée dans les 4 à 7 jours suivant le traitement, mais prend parfois plus de temps. Chez le chien, elle se caractérise par un noircissement, un rétrécissement et un « ramollissement » de la tumeur et par un écoulement épais composé de résidus tumoraux et de sang séché. La masse tumorale nécrosée commencera à disparaître à travers la surface ischémique, formant une plaie avec une poche ou une lésion semblable à un cratère. Un tissu de granulation sain remplit rapidement le lit de la plaie nouvellement créé, la fermeture complète de la plaie étant obtenue généralement en 4 à 6 semaines.

Efficacité

L'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire ont été évaluées dans une étude clinique multicentrique menée sur 123 chiens appartenant à des clients et présentant une seule tumeur à mastocytes mesurant jusqu'à 10 cm³ au moment du traitement initial.

Les chiens âgés d'un an ou plus ont été inclus dans l'étude s'ils présentaient une tumeur à mastocytes sous-cutanée située au niveau du coude ou du jarret ou en distal de ceux-ci, ou une tumeur à mastocytes cutanée, au stade Ia ou IIIa, sans implication des ganglions lymphatiques régionaux, ou sans signes cliniques de maladie générale. Les chiens inclus avaient une tumeur mesurable de moins de 10 cm³ qui ne présentait pas d'excoriation ou d'abrasion et qui n'était pas une récurrence après une intervention chirurgicale, une radiothérapie ou une thérapie générale.

Le traitement concomitant suivant a été administré. Un traitement par la prednisone ou la prednisolone a été initié 2 jours avant le traitement étudié à la dose de 0,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours (2 jours avant, le jour du traitement et 4 jours après le traitement), puis à la dose de 0,5 mg/kg par jour pendant 3 jours supplémentaires. Un traitement par la famotidine (0,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour) et par la diphenhydramine (2 mg/kg par voie orale deux fois par jour) a été initié le jour du traitement étudié et a été poursuivi pendant 7 jours. Le traitement par le médicament vétérinaire a été administré une fois le jour du traitement et à nouveau 4 semaines plus tard si une tumeur résiduelle a été détectée. La réponse tumorale a été mesurée au moyen des critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides (RECIST): réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou maladie progressive.

Quatre semaines après le premier traitement, 60/80 des chiens (75 %) ont obtenu une réponse complète et, 4 semaines plus tard, une autre réponse complète a été observée chez 8/18 (44,4 %) des autres chiens traités deux fois. Par conséquent, globalement, 68/78 (87,2 %) des chiens ont obtenu une réponse complète après l'administration d'une ou de deux doses du médicament vétérinaire. Parmi les chiens traités ayant obtenu une réponse complète, qui étaient disponibles pour un suivi 8 et 12 semaines après la dernière injection, 59/59 (100 %) et 55/57 (96 %) des chiens, respectivement, demeuraient indemnes de la maladie au site de la tumeur traitée.

L'efficacité du produit dans les tumeurs de haut grade (stade déterminé par la classification cytologique) n'a été évaluée que dans un nombre limité de cas. Dix des 13 chiens étudiés ayant des tumeurs classées dans la catégorie « de haut grade » ou « de haut grade suspecté » ont reçu STELFONTA. Parmi ces 10 chiens, 5 ont obtenu une réponse complète après 1 ou 2 traitements, dont 4 étaient encore indemnes de tumeur 84 jours après leur traitement final. Sur les 5 cas de réponse complète, 3 ont été confirmés comme étant « de haut grade » et 2 étaient « de haut grade suspecté ».

Dans cette étude clinique multicentrique, 98 % des chiens traités par le médicament vétérinaire ont développé une plaie au site de la tumeur traitée (une réaction escomptée du traitement). 56,5 % de ces plaies étaient complètement cicatrisées 28 jours après le traitement. 42 jours après le traitement, 76,5 % des plaies étaient complètement cicatrisées. 84 jours après le traitement, 96,5% des plaies étaient complètement cicatrisées.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du tiglato de tigilanol ont été évalués dans une étude de surveillance des concentrations plasmatiques systémiques de 10 chiens après injection intratumorale dans 5 tumeurs à mastocytes cutanées et 5 tumeurs à mastocytes sous-cutanées, à la dose recommandée. Une dose de 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) de volume tumoral a été utilisée chez des animaux dont les volumes tumoraux variaient de 0,1 à 6,8 cm³, ce qui a entraîné des débits de dose variant de 0,002 à 0,145 mg/kg de poids corporel (moyenne de 0,071 mg/kg de poids corporel).

En raison de la variation des débits de dose et des temps d'échantillonnage limités, il n'a pas été possible d'obtenir une détermination fiable des valeurs de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC), mais les mesures ont indiqué une C_{max} moyenne de 5,86 ng/ml (intervalle: 0,36 - 11,1 ng/ml) et une ASC moyenne au dernier temps de mesure de 14,59 h*ng/ml (intervalle: 1,62 - 28,92 h*ng/ml). Une variabilité importante entre les sujets a été observée lors de la détermination de la demi-vie après une injection intratumorale allant de 1,24 - 10,8 heure. Le tiglato de tigilanol semble présenter un phénomène cinétique de « flip-flop » (taux de libération prolongée) puisqu'une demi-vie considérablement plus courte de 0,54 heure a été déterminée après une perfusion intraveineuse de 0,075 mg/kg chez 12 chiens.

Le dépistage *in vitro* des métabolites dans les microsomes hépatiques canins a révélé une demi-vie du tiglato de tigilanol de 21,8 minutes dans les hépatocytes et un total de treize métabolites. Les produits métaboliques étaient plus polaires et oxygénés que le composé parent. Des études ont montré que certaines substitutions de groupes fonctionnels de cette nature ont entraîné une réduction de l'activité biologique *in vitro* (réduction de l'activité de la PKC 60 fois supérieure par rapport au composé parent).

La voie d'excrétion du tiglato de tigilanol ou de ses métabolites n'a pas été déterminée. L'analyse des échantillons d'urine, de fèces et de salive de chiens traités par le médicament vétérinaire montre la présence de tiglato de tigilanol dans des échantillons isolés sans tendance ni cohérence à des niveaux de 11 - 44 ng/g (ml).

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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
Тел.: +33-(0)4 92 08 73 00

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

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

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

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

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

France
VIRBAC France
13^e rue LID
FR-06517 Carros
Тел.: 0805 05 55 55

Hrvatska
VIRBAC

Luxembourg/Luxemburg
VIRBAC BELGIUM NV
Esperantolaan 4
BE-3001 Louvain
Belgique / Belgien
Тел.: +32-(0)16 387 260

Magyarország
VIRBAC HONGRIE KFT
Szent István krt.11.II/21.
1103 Budapest
Тел.: +36703387177

Malte
VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Franza
Тел.: + 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 Vienne
Тел.: +43-(0)1 21 834 260

Polska
VIRBAC Sp. z o.o.
ul. Puławska 314
PL 02-819 Warszawa
Тел.: + 48 22 855 40 46

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

România
VIRBAC

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

Irlande

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
13ο χλμ Ε.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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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