

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI DÝRALYFS

STELFONTA 1 mg/ml stungulyf, lausn handa hundum

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur:

Virki innihaldsefni:

Tigilanoltiglat 1 mg

Hjálparefni:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Glær litlaus lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Dýrategundir

Hundar.

4.2 Ábendingar fyrir tilgreindar dýrategundir

Meðferð hjá hundum við eftirfarandi gerðum óskurðtækra mastfrumuæxla án meinvarpa (flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunar):

- Mastfrumuæxli í húð (hvar sem er á hundinum),
og
- Mastfrumuæxli undir húð við eða fjærlægt frá olnboga eða hækli.

Æxli verða að vera 8 cm³ að rúmmáli eða minni og verða að vera aðgengileg fyrir sprautun í æxli.

4.3 Frábendingar

Til að lágmarka leka lyfsins frá yfirborði æxlisins við inndælingu, má ekki nota í mastfrumuæxli með skaddað yfirborð.

Ekki má gefa lyfið beint í skurðaðgerðarmörk eftir brotnám æxlis með skurðaðgerð.

4.4 Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund

Áhrif frá STELFONTA á mastfrumuæxli takmarkast við stungustað, þar sem áhrif þess eru ekki altæk. Þess vegna skal ekki nota STELFONTA þegar meinvörp eru til staðar. Meðferð kemur ekki í veg fyrir þróun á *de novo* mastfrumuæxlum.

Meðferð veldur breytingu á vefjauppbyggingu. Þar af leiðandi er ólíklegt að hægt sé að fá nákvæma vefjafræðilega æxlisflokkun eftir meðferð.

4.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Lyfið má eingöngu gefa inn í æxli, þar sem aukaverkanir hafa komið í ljós við sprautun á öðrum stöðum. Forðast skal óviljandi gjöf um bláæð því búist er við að það valdi alvarlegum altækum áhrifum. Eftir að tigilanoltiglafi hefur verið sprautað undir húð, jafnvel við lágan styrk/skammt, sýndu hundar einkenni um óróleika og gelt ásamt staðbundnum alvarlegum viðbrögðum á inndælingarstað. Sprautun í vef þar sem æxli er ekki til staðar getur valdið staðbundinni bólgusvörun tímabundið með staðbundnum bjúg, roða og sársauka. Vart hefur verið við sáramyndun eftir að tigilanoltiglafi hefur verið sprautað undir húð.

Meðferð veldur verulegum staðbundnum bólguviðbrögðum sem endast yfirleitt í u.þ.b. 7 daga. Nánari upplýsingar um sár eru veittar í köflum 4.6 og 5.1. Íhuga skal að veita verkjalyf til viðbótar ef þess þarf samkvæmt klínísku mati dýralæknis. Öll sárabindi sem eru notuð verða að vera laust vafin til að gera ráð fyrir staðbundnum bjúg.

Meðhöndlun æxla þar sem slímhúð er til staðar (augnlokum, á sköpum, við forhúðarop, endaþarm, munn) og yst á útlími (t.d. loppur, skott) gæti skert virkni og við útlími leitt til staðbundinnar skerðingar á blóðflæði vegna staðbundinna bólguviðbragða á meðferðarstað sem hefur í för með sér tap á vefjum og mögulega þörf á aflimun.

Lyfið er ertandi, forðast skal þarf af leiðandi að nota lyfið nálægt viðkvæmum vefjum, sérstaklega auganu.

Til að draga úr tilkomu staðbundinna og altækra aukaverkana tengdum úrkornun (degranulation) mastfrumuæxlis og histamínlosun skal veita öllum meðhöndluðum hundum samhliða meðferð sem samanstendur af barksterum og H1- og H2-blokkum, bæði fyrir og eftir meðferð (sjá kafla 4.9).

Eigendum skal ráðlagt að fylgjast með einkennum um möguleg viðbrögð vegna úrkornunar mastfrumuæxlis. Einkennin geta meðal annars verið uppköst, lystarleysi, mikill sársauki, svefnhöfði, ófærni eða miklar bólgur. Ef vart verður um einkenni úrkornunar skal hafa samband við dýralækni svo að hægt sé að hefja viðeigandi meðferð tafarlaust.

Drykkjarvatn skal ávallt vera til staðar eftir meðferð.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi lyfsins hjá hundum sem eru yngri en 12 mánaða.

Ef æxli eru staðsett að öllu leiti í húðbeð án þess að yfirhúð sé sködduð gæti frárennsli drepvefs (necrotic tissue) verið erfitt. Því gæti þurft að gera skurð til að opna fyrir frárennsli dreps.

Koma skal í veg fyrir inntöku æxlisleifa.

Eingöngu dýralæknir má gefa lyfið.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir þann sem gefur lyfið (dýralækni):

Dýralæknir skulu upplýsa eiganda dýrsins um þær sérstöku ráðstafanir sem þarf að gera heima við.

Einstaklingar með þekkt ofnæmi fyrir tigilanoltiglafi eða própýlen glýkóli eiga að forðast snertingu við lyfið. Lyfið er ertandi og mögulega húðnæmandi.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýralyfinu fyrir slysni getur það valdið alvarlegum staðbundnum bólguviðbrögðum, þar á meðal sársauka, bólgu, roða og mögulegri sáramyndun/drepi sem getur tekið fleiri mánuði að lækna. Sýna verður aðgát við meðferð til að koma í veg fyrir að sá sem annast lyfjagjöf sprauti sig fyrir slysni. Hefta skal hunda sem hljóta meðferð með lyfinu, þar á meðal með róandi lyfjagjöf ef þess er þörf. Nota skal sprautu með Luer-læsingum til að gefa lyfið. Ef sá

sem annast lyfjagjöf sprautar sig fyrir slynsni skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Forðast skal snertingu fyrir slynsni við húð, augu eða með inntöku. Lyfið gæti lekið frá íkomustað strax eftir sprautun. Nota skal hlífðarbúnað sem samanstendur af einnota ógegndræpum hönskum og hlífðargleraugum þegar lyfið er handleikið og/eða þegar íkomustaður er snertur. Ef lyfið kemst í snertingu við húð eða augu skal skola húðina eða augun endurtekið með vatni. Ef vart verður við einkenni á borð við staðbundinn roða eða bólgu eða að dýrallyfsins hafi verið neytt skal leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðan á meðgöngu eða brjóstagjöf stendur. Þungaðar konur og konur með barn á brjósti skulu forðast að sprauta sig með dýrallyfinu fyrir slynsni, að snerta íkomustaðinn, lyf sem lekur út og æxlisfroða (tumour debris).

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir eiganda dýrsins:

Lítið magn af leifum tigilanoltiglats gæti verið til staðar í froða (debris) sárs. Ef mikill froði lekur úr sári, sem gæti gerst á fyrstu vikunum eftir að lyfið hefur verið gefið, skal hylja sárið. Hins vegar, ef það er frábending að hylja sárið vegna bata þess verður að halda hundinum fjarri börnum. Aðeins skal meðhöndla sáraleifar með hlífðarbúnaði (einnota hönskum).

Ef einhver snerting verður við sárafroða skal þvo viðkomandi svæði á einstaklingnum vandlega. Menguð svæði eða rúmföt skal þvo/þrifa vandlega.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðan á meðgöngu eða brjóstagjöf stendur. Þungaðar konur og konur með barn á brjósti skulu forðast að snerta íkomustaðinn, lyf sem lekur út og æxlisfroða.

4.6 Aukaverkanir (tíðni og alvarleiki)

Meðhöndlun mastfrumuæxla getur valdið úrkornun æxlisfrumnanna. Úrkornun getur leitt til bólgu og roða á æxlissvæðinu og í kringum það ásamt altækra klínískra einkenna, þar á meðal magasára og blæðinga og mögulega lífshættulegra aukaverkana, þar á meðal blóðtapslosts og/eða almennrar bólgusvörunar. Til að draga úr tilkomu staðbundinna og altækra aukaverkana tengdum úrkornun mastfrumuæxlis og histamínlosun skal veita öllum meðhöndluðum hundum samhliða meðferð sem samanstendur af barksterum og H1- og H2-blokkum, bæði fyrir og eftir meðferð.

Sáramyndun er ætluð svörun við meðferð og má búast við henni í öllum tilfellum eftir notkun á þessu dýrallyfi. Í lykilvettvangsrannsókninni náði sárasvæði hámarksstærð sinni 7 dögum eftir meðferð hjá flestum einstaklingum, en í fáeinum tilfellum stækkaði sárasvæði í allt að 14 daga eftir meðferð. Flest sárin náðu fullri endurbekju 28 til 42 dögum eftir meðferð (með einstaklingsbundnum tilfellum þar sem sár læknuðust eftir 84 daga). Í flestum tilfellum eykst sárasvæðið með vaxandi æxlisstærð. Þó er þetta ekki öruggur fyrirboði um stærð eða alvarleika sárs og tímalengd bata. Þessi sár lækna með síðgræðslu með lágmarks inngrípi. Sárameðhöndlun gæti verið nauðsynleg ef dýralæknir metur svo vera. Batahraði tengist stærð sársins.

Aukaverkanir sem er algengt að séu tilkynntar, svo sem sársauki, mar/roðapöt/bjúgur á stungustað, holti í meðhöndluðum útlit og sáramyndun tengjast staðbundnum vefjaskemmdum. Sárin geta vaxið smám saman og þakið verulega stærra svæði en upprunalega stærð æxlisins.

Mjög algengar

Vægar eða miðlungi miklar:

Sársauki við stungu

Sáramyndun við inndælingarstað, tengd sársauka og holti.

Uppköst og hraðsláttur.

Algengar

Alvarlegar:

Helti, sársauki, sáramyndun við inndælingarstað og herpingur í örvef.
Svefnhöfði.

Vægar eða miðlungi miklar:

Stækkun í dreinitli, sárasýking, mar, roðapöt og bjúgur.

Niðurgangur, lystarleysi, þyngdartap, hraður andardráttur, svefnhöfði, hiti, blöðrubólga, minnkuð matarlyst, ný æxlismyndun, breytingar á persónuleika/hegðun, kláði, skjálfti og sáramyndun í húð. Blóðleysi, daufkyrningafjölgun, fjölgun stafkjarna daufkyrninga, blóðalbúmínlækkun, hvítfrumnafjölgun, einkjörnungafjöld, og hækkun á kreatínkínasa.

Sjaldgæfar

Alvarlegar:

Sýking/húðbeðsbólga, drepvæfur í sárum.

Lystarleysi, minnkuð matarlyst, svefnþrungi, hraðtaktur, taugakvilli og kláði

Hvítfrumnafjölgun, fjölgun stafkjarna daufkyrninga, blóðflagnafæð og hækkað ALAT.

Flog, skert blóðflæði og tap á mikilvægum vefjum.

Vægar eða miðlungi miklar:

Myndun á skammvinnnum hnúð í kringum sár.

Vessapurð, blæðing, gallteppa, ofþorsti, ofsamiga, bakflæði, svartar hægðir, vindgangur, þvagleki, óviðeigandi saurlát, dröfnuörðubrot, hrufl, húðbólga, sleiking, eirðarleysi.

Próteinmiga, segamyndun, hækkað ALAT og ALP, hækkað bilirúbin, hækkað þvagefni í blóði (BUN), hækkað GGT, hækkuð þriglýseríð og blóðkalíumhækkun.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1,000 dýrum sem fá meðferð)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10,000 dýrum sem fá meðferð)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10,000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik)

4.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins í hvolpafullum tíkum, mjólkandi tíkum eða notaðar til undaneldis. Þar af leiðandi er ekki er mælt með notkun dýrallyfsins fyrir þessi dýr.

4.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar þekktar.

Engar rannsóknir um milliverkanir hafa farið fram með dýrallyfinu en í vettvangsrannsóknum varð ekki vart við neinar milliverkanir þegar lyfið var gefið samhliða barksterum (prednisón/prednisólón) og H1- og H2-blokkum (s.s. dífenhýdramín/klórfeníramín og famótídín), eða með ópíóíðverkjalyfjum (t.d. tramadólhýdróklóríð).

Samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja sem ekki eru sterar (NSAID) hefur ekki verið rannsökuð í lykilrannsókninni, þar sem ekki er mælt með samhliða notkun þeirra með barksterum.

4.9 Skammtar og íkomuleið

Til notkunar innan æxlis.

STELFONTA fæst sem einnota hettuglas til inndælingar í æxli.

Yfirborð mastfrumuæxlisins (mast cell tumour (MCT)) sem á að meðhöndla verður að vera óskaddað, til að lágmarka að lyfið leki frá yfirborði æxlisins eftir inndælingu.

Áður en þetta dýrallyf er gefið er nauðsynlegt að hefja samhliða meðferð (barksterar, H1- og H2-blokkar) til að bregðast við mögulegri úrkornun mastfrumuæxlis. Sjá „Samhliða meðferð“ hér fyrir neðan.

Gefið dýrallyfið sem stakan skammt af 0,5 ml fyrir hvern cm^3 af rúmmáli æxlisins samkvæmt mati sama dag og skammtagjöf fer fram (fylgt eftir með samhliða meðferðum) með eftirfarandi jöfnum:

Útreikningur á stærð æxlis:

$$\text{Rúmmál æxlis (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{lengd (cm)} \times \text{breidd (cm)} \times \text{hæð (cm)})$$

Útreikningur skammtastærðar:

$$\text{Skammtastærð STELFONTA (ml) fyrir inndælingu} = \text{rúmmál æxlis (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Hámarksskammtur af dýrallyfinu er 0,15 ml/kg líkamsþyngdar (samsvarar 0,15 mg af tigilanoltiglafi á hvert kg líkamsþyngdar) og ekki má gefa hverjum hundi meira en 4 ml, óháð fjölda æsla sem á að meðhöndla, rúmmáli æxlisins eða þyngd hundsins.

Lágmarksskammtur af dýrallyfinu er 0,1 ml, óháð rúmmáli æxlisins eða þyngd hundsins.

Framkvæma skal viðeigandi hreinlætisaðgerðir (svo sem rakstur á svæðinu sem á að meðhöndla) fyrir meðferð.

Þegar búið er að ákvarða réttan skammt af dýrallyfinu skal draga upp viðeigandi magn í sæfða sprautu með Luer-læsingum með nál af stærð 23-27 *gauge*.

Sýna skal aðgát til að koma í veg fyrir meðhöndlun á æxlinu til að lágmarka hættuna á úrkornun. Fyrir inndælingu skal stinga nálinni inn í æxlið um stakan sprautunarstað. Haldið jöfnum þrýstingi á bullu sprautunnar og færið nálina fram og til baka með blævængshreyfingu til að dæla dýrallyfinu inn í mismunandi staði inni í æxlinu. Sýna skal aðgát til að takmarka inndælingu eingöngu við æxlið (engin inndæling við mörk eða fyrir utan æxlið).

Þegar búið er að gefa allan skammtinn af dýrallyfinu skal gera hlé í allt að 5 sekúndur til að leyfa dreifingu um vefi áður en nálin er dregin úr æxlinu.

Hylja skal sárið á fyrsta degi eftir meðhöndlun til að koma í veg fyrir beina snertingu við lyfjaafgang eða –leka eða að hundurinn sleiki það. Meðhöndlið umbúðirnar með hanska til að forðast snertingu við lyfið. Sé um að ræða verulegan leka eða óhreinindi úr sárinu, sem getur komið fram á fyrstu vikunum eftir gjöf lyfsins, ætti að hylja sárið.

Ef æxlisvefur er enn til staðar 4 vikum eftir fyrstu meðferð og yfirborð eftirstandandi massa er óskaddað má gefa annan skammt. Mæla skal stærð eftirstandandi æxlis og reikna út nýja skammtinn því áður en annar skammtur er gefinn.

Samhliða meðferð

Eftirfarandi lyf verður að gefa samhliða hverri meðferð með STELFONTA til að bregðast við mögulegri úrkornun mastfrumna.

Barksterar (prednisón eða prednisólón til inntöku): hefja skal meðferð 2 dögum fyrir meðferð með STELFONTA með heildarskammtinum 1 mg/kg, gefinn sem 0,5 mg/kg til inntöku tvisvar á dag og halda áfram daglega í 4 daga eftir meðferð (þ.e. alls 7 dagar). Minnkið síðan barkstera skammtinn í stakan 0,5 mg/kg til inntöku einu sinni á dag í 3 daga til viðbótar.

H1- og H2-blokkar: Hefjið meðferð sama dag og skammtur af STELFONTA er gefinn og haldið áfram í 8 daga (sjá kafla 5.1).

4.10 Ofskömmtnun (einkenni, bráðameðferð, móteitur), ef þörf krefur

Í öryggisrannsókn á heilbrigðum karlkyns hundum af Beagle-kyni á rannsóknarstofu komu fram einkenni um ofskömmtnun, svo sem uppköst, eftir 15 mínútna innrennsli í bláæð af 0,05 mg/kg skammti af tigilanoltiglatti. Frekari einkenni, svo sem sveiflur í göngulagi, hraðöndun og hliðarstaða komu fram eftir 15 mínútna innrennsli í bláæð af 0,10-0,15 mg/kg skammti. Þessi einkenni voru alvarleg, en löguðust af sjálfu sér. Sinnuleysi, ljósopsvíkkun, flog og loks dauði urðu eftir 15 mínútna innrennsli í bláæð af 0,225 mg/kg skammti.

Ekkert þekkt móteitur er til gegn ofskömmtnun af STELFONTA. Ef aukaverkanir koma í ljós við eða eftir ofskömmtnun skal dýralæknir hefja stuðningsmeðferð samkvæmt eigin mati.

4.11 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Á ekki við.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

Flokkun eftir verkun: Æxlisamlandi lyf – próteínkínasa C virkir, tigilanoltiglat.
ATCvet flokkur: QL01XX91

5.1 Lyfhrif

Lyfhrif tigilanoltiglats hafa verið rannsökuð í nokkrum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á músum, engar lyfhrifarannsóknir voru gerðar á hundum eða mastfrumuæxlisfrumum. Í þessum forkínísku lyfhrifarannsóknun var sýnt fram á tigilanoltiglat virkjar boðleið (signalling cascade) fyrir próteínkínasa C (PKC). Að auki er drep framkallað í frumum sem eru í beinni snertingu við tigilanoltiglat.

Stök inndæling á tigilanoltiglatti inn í æxli olli hröðum en afar staðbundnum bólguviðbrögðum, í gegnum PKC virkjun, skertu æðakerfi í æxlinu og örvun frumudauða í æxlinu. Þessi ferli leiddu til blæðandi dreps og eyðileggingar æxlisins.

Hjá hundum sem fengu meðferð með tigilanoltiglatti leiddi meðferð til bráðra bólguviðbragða með bólgu og roðarþoti sem náðu fram að mörkum æxlisins og umliggjandi svæðis. Þessi bráðu bólguviðbrögð ganga yfirleitt yfir innan 48 til 96 klukkutíma. Drepmyndun æxlisins kemur í ljós innan 4 til 7 daga frá meðferð en stundum tekur það lengri tíma. Í hundum kemur þetta fram sem sortnun, minnkun og „mýking“ á æxlinu og umtalsverður útskilnaður sem samanstendur af æxlisleifum og þurrkuðu blóði frá æxlinu. Æxlisdrepið mun byrja að losna frá vegna blóðþurrðar og mynda sár með hólfi eða gígлага galla. Heilbrigður kornvefur mun síðan fylla hratt upp í nýmyndaðan sárabeðinn og sárið lokast yfirleitt að fullu innan 4 til 6 vikna.

Verkun og öryggi dýrallyfsins voru metin í fjölsetra, klínískri rannsókn með 123 hundum í einkaeigu með stakt mastfrumuæxli sem mældist allt að 10 cm³ þegar fyrsta meðferð hófst.

Hundar 1 árs eða eldri tóku þátt í rannsókninni ef þeir voru greindir samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunar, með Ia. stigs eða IIIa. stigs MCT undir húð eða MCT í húð, við eða fjærlægt frá olnboga eða hækli, án áhrifa á nærliggjandi eitla, eða klínísk einkenni um altæk veikindi. Hundar sem tóku þátt voru með mælanlegt æxli minna en 10 cm³ sem var ekki skorið eða slitíð og var ekki endurkomið eftir skurðaðgerð, geislameðferð eða altæka meðferð.

Eftirfarandi samhlifa lyfjagjöf var veitt: Lyfjagjöf með prednisóni eða prednisólóni var hafin 2 dögum fyrir rannsóknarmeðferð með skammtastærðinni 0,5 mg/kg til inntöku tvisvar sinnum á dag í 7 daga (2 dögum fyrir, sama dag meðferðar, og 4 dögum eftir meðferð, síðan 0,5 mg/kg einu sinni á dag í 3 daga til viðbótar.

Famotidín (0,5 mg/kg til inntöku tvisvar á dag) og dífenhýdramín (2 mg/kg til inntöku tvisvar á dag) lyfjagjöf hófst sama dag og rannsóknarmeðferðin og var haldið áfram í 7 daga. Meðferð með dýrallyfinu var hafin einu sinni á meðferðardeginum og aftur 4 vikum seinna ef einhverjar æxlisleifar fundust. Æxlissvörun var mæld með RECIST stigum: alger svörun (CR), svörun að hluta til (PR), stöðugur sjúkdómur (SD) eða sjúkdómsversnun (PD).

Fjórum vikum eftir fyrstu meðferð voru 60/80 (75%) hópsins metið sem CR og öðrum fjórum vikum síðar var CR metið í 8/18 (44,4%) af hundum sem fengu meðferð tvisvar sinnum. Þar af leiðandi fengu alls 68/78 (87,2%) hunda einkunnagjöfina CR eftir einn til tvo skammta af dýrallyfinu. Af þeim hundum sem fengu meðferð og niðurstöðuna CR og gátu mætt í eftirfylgni 8 og 12 vikum eftir síðustu inndælingu voru 59/59 (100%) og 55/57 (96%) í þeirri röð, án sjúkdómsins á meðferðarstaðnum.

Verkun lyfsins í æxlum flokkuð af „háu stigi“ (samkvæmt frumugreiningarflokkun) var aðeins metin í takmörkuðum fjölda tilfella. Tíu af 13 æxlum í rannsókninni sem flokkuðust annaðhvort af „háu stigi“ eða af „mögulega háu stigi“ fengu meðferð með STELFONTA. Af þeim náðu 5 algerri svörun eftir 1 eða 2 meðferðir, þar af voru fjögur enn æxlislaus 84 dögum eftir lokameðferð. Af þeim 5 tilfellum sem náðu algerri svörun voru 3 staðfest af „háu stigi“ og 2 voru af „mögulega háu stigi“.

Í þessari fjölsetra klínísku rannsókn mynduðu 98% hunda sem hlutu meðferð með dýrallyfinu sár á meðferðarstaðnum (sem ætluð viðbrögð við meðferð). 56,5% þessara sára voru gróin að fullu 28 dögum eftir meðferð. Að 42 dögum liðnum frá meðferð voru 76,5% sára að fullu gróin. Að 84 dögum liðnum frá meðferð voru 96,5% sára að fullu gróin.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur tigilanoltigilats voru metnar í rannsókn sem fylgdist með altækri plasmabéttni hjá 10 hundum eftir inndælingu inn í æxli í 5 mastfrumuæxli í húð og 5 mastfrumuæxli í húðbeð með ráðlögðum meðferðarskammti. Skammtur sem mældist 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) af rúmmáli æxlis var notaður hjá dýrum með æxlisrúmmál frá 0,1 til 6,8 cm³ sem leiddi til skammtastærðar frá 0,002 til 0,145 mg/kg líkamsþyngdar (meðalgildi 0,071 mg/kg líkamsþyngdar).

Vegna mismunandi skammtastærða og takmarkana á sýnatökuáætlun var ekki hægt að ná áreiðanlegum niðurstöðum á C_{max} og AUC gildum en mælingar sýndu fram á meðalgildi C_{max} upp á 5,86 ng/ml (svið: 0,36 -11,1 ng/ml) og meðalgildi AUC_{last} upp á 14,59 h*ng/ml (svið: 1,62 - 28,92 h*ng/ml). Mikill breytileiki á milli einstaklinga kom fram þegar helmingunartími var ákvarðaður eftir inndælingu inn í æxli, en hann var frá 1,24 – 10,8 klukkustundir. Tigilanoltiglat virðist sýna forðalosun, þar sem töluvert styttri helmingunartími upp á 0,54 klukkustundir var ákvarðaður eftir innrennsli í bláæð af 0,075 mg/kg skammti hjá 12 hundum.

In vitro skimun á umbrotsefnum í frymisögnum í hundalífur sýndi helmingunartíma tigilanoltiglats í lifrarfrumum upp á 21,8 mínútur og alls þrettán umbrotsefni. Efnaskiptaafurðir voru skautaðri og súrefnismettaðri en móðurefnið. Rannsóknir hafa sýnt fram á að einhverjar útskiptingar á virknihópum af þessari gerð leiði til minni líffræðilegrar virkni *in vitro* (> 60X minnkun virkni á PKC samanborið við móðurefnið).

Útskilnaðarleið tigilanoltiglats eða umbrotsefna þess hefur ekki verið ákvörðuð. Greining á þvagi, saur og munnvatnsýni frá hundum sem fengu meðferð með dýrallyfinu sýnir fram á tilvist tigilanoltiglats í einangruðum sýnum með gildin 11 – 44 ng/g (ml) án þess að samkvæmni eða leitni sé til staðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Própýlen glýkól
Natríumasetat þríhýdrat
Ísediksýra
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol dýrallyfsins í söluumbúðum: 42 mánuðir
Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: Notið strax

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð og samsetning innri umbúða

Litlaust hettuglas úr gleri með húðuðum klóróbútýl gúmmítappa, innsigli úr áli og pólýprópýlen hnappi sem má fletta af, inniheldur 2 ml.

Stærð umbúða

1 hettuglas í hverri öskju.

6.6 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/19/248/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. janúar 2020.

10, DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{DD/mánuður/ÁÁÁÁ}>

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>)

TAKMARKANIR Á SÖLU, DREIFINGU OG/EÐA NOTKUN

Á ekki við.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA**
- D. AÐRAR FORSENDUR OG KRÖFUR FYRIR MARKAÐSHEIMILD**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Nafn og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Virbac

1ere avenue

2065m L I D

06516 Carros

France

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Dýralyfið er lyfseðilsskylt.

C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA

Á ekki við.

D. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

· FORSENDUR OG SKILYRÐI VARÐANDI ÖRUGGA OG VIRKA NOTKUN LYFSINS

Eingöngu dýralæknar mega nota lyfið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pappaaskja

1. HEITI DÝRALYFS

STELFONTA 1 mg/ml stungulyf, lausn handa hundum
tigilanol tiglate

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

4. PAKKNINGASTÆRÐ

2 ml

5. DÝRATEGUND(IR)

Hundar

6. ÁBENDING(AR)**7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar innan æxlis.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU**9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF ÞÖRF KREFUR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Inndæling fyrir slysni er hættuleg.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {mánuður/ár}
Rofna pakkningu skal nota strax.

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á

Förgun: Lesið fylgiseðil.

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á

Dýralyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/19/248/001

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM

Hettuglas 2 ml

1. HEITI DÝRALYFS

STELFONTA 1 mg/ml stungulyf, lausn ætluð hundum
tigilanol tiglate



2. MAGN VIRKS INNIHALDSEFNIS/VIRKRA INNIHALDSEFNA

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI SKAMMTA

2 ml

4. ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar innan æxlis

5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

6. LOTUNÚMER

Lot {númer}

7. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {mánuður/ár}
Rofna pakkningu skal nota strax.

8. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEDILL:
STELFONTA, 1mg/ml, stungulyf, lausn ætluð hundum

1. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA OG ÞESS FRAMLEIÐANDA SEM BER ÁBYRGÐ Á LOKASAMÞYKKT, EF ANNAR

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:

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

2. HEITI DÝRALYFS

STELFONTA 1 mg/ml stungulyf, lausn handa hundum
Tigilanol tiglate

3. VIRK(T) INNIHALDSEFNI OG ÖNNUR INNIHALDSEFNI

Hver ml inniheldur:

Virkt innihaldsefni:

Tigilanoltiglat 1 mg

4. ÁBENDING(AR)

Meðferð hjá hundum við eftirfarandi gerðum óskurðtækra mastfrumuæxla án meinvarpa (flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunar):

- Mastfrumuæxli í húð (hvar sem er á hundinum),
og
- Mastfrumuæxli undir húð við eða fjærlægt frá olnboga eða hækli.

Æxli verða að vera 8m³ að rúmmáli eða minni og verða að vera aðgengileg fyrir sprautun í æxli.

5. FRÁBENDINGAR

Til að lágmarka leka lyfsins frá yfirborði æxlisins við inndælingu, má ekki nota í mastfrumuæxli með skaddað yfirborð.

Ekki má gefa lyfið beint í skurðaðgerðarmörk eftir brotnám með skurðaðgerð.

6. AUKAVERKANIR

Meðhöndlun mastfrumuæxla getur valdið úrkornun æxlisfrumnanna. Úrkornun getur leitt til bólgu og roða á æxlissvæðinu og í kringum það ásamt altækra klínískra einkenna, þar á meðal magasára og blæðinga og mögulega lífshættulegra aukaverkana, þar á meðal blóðtapslosts og/eða almennrar bólgusvörunar. Til að draga úr tilkomu staðbundinna og altækra aukaverkana tengdum úrkornun mastfrumuæxlis og histamínlosun skal veita öllum meðhöndluðum hundum samhliða meðferð sem samanstendur af barksterum og H1-og H2-blokkum, bæði fyrir og eftir meðferð

Sáramyndun er ætluð svörun við meðferð og má búast við henni í öllum tilfellum eftir notkun á þessu dýrallyfi. Í lykilrannsókninni náði sárasvæði hámarksstærð sinni 7 dögum eftir meðferð hjá flestum einstaklingum, en í fáeinum tilfellum stækkaði sárasvæði í allt að 14 daga eftir meðferð. Flest sárin náðu fullri endurþekju eftir 28 til 42 daga meðferðar (með einstaklingsbundnum tilfellum þar sem sár læknuðust eftir 84 daga). Í flestum tilfellum eykst sárasvæðið með vaxandi æxlisstærð. Þó er þetta ekki öruggur fyrirboði um stærð eða alvarleika sárs og tímalengd bata. Þessi sár lækna með síðgræðslu með lágmarks inngrípi. Sárameðhöndlun gæti verið nauðsynleg ef dýralæknir metur svo vera. Batahraði tengist stærð sársins.

Aukaverkanir sem er algengt að séu tilkynntar, svo sem sársauki, mar/roðapöt/bjúgur á stungustað, holti í meðhöndluðum útlit og sáramyndun tengjast staðbundnum vefjaskemmdum. Sárin geta vaxið smám saman og þakið verulega stærra svæði en upprunalega stærð æxlisins.

Mjög algengar

Vægar eða miðlungi miklar:

Sársauki við stungu

Sáramyndun við inndælingarstað, tengd sársauka og holti.

Uppköst og hraðsláttur.

Algengar

Alvarlegar

Holti, sársauki, sáramyndun við inndælingarstað og herpingur í örvef.

Svefnhöfði.

Vægar eða miðlungi miklar

Stækkun í dreinitli, sárasýking, mar, roðapöt og bjúgur.

Niðurgangur, lystarleysi, þyngdartap, hraður andardráttur, svefnhöfði, hiti, blöðrubólga, minnkuð matarlyst, ný æxlismyndun, breytingar á persónuleika/hegðun, kláði, skjálfti og sáramyndun í húð.

Blóðleysi, daufkyrningafjölgun, fjölgun stafkjarna daufkyrninga, blóðalbúmínlækkun, hvítfrumnafjölgun, einkjörnungafjöld, og hækkun á kreatínkínasa.

Sjaldgæfar

Alvarlegar

Sýking/húðbeðsbólga, drepvæfur í sárum og endurkoma markæxlis.

Lystarleysi, minnkuð matarlyst, svefntruðun, hraðtaktur, taugakvilli og kláði

Hvítfrumnafjölgun, fjölgun stafkjarna daufkyrnina, blóðflagnafæð og hækkað ALAT.

Flog, skert blóðflæði og tap á mikilvægum vefjum.

Vægar eða miðlungi miklar

Myndun á skammvinnnum hnúð í kringum sár.

Vessapurrð, blæðing, gallteppa, ofþorsti, ofsamiga, bakflæði, svartar hægðir, vindgangur, þvagleki, óviðeigandi saurlát, dröfnuörðubrot, hrufli, húðbólga, rakstursútbrot, sleiking, erting í döggló, eirðarleysi.

Próteinmiga, segamyndun, hækkað ALAT og ALP, hækkað bilirúbin, hækkað þvagefni í blóði (BUN), hækkað GGT, hækkuð þríglýseríð og blóðkalíumhækkun.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1,000 dýrum sem fá meðferð)

- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10,000 dýrum sem fá meðferð)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10,000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik).

Gerið dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem ekki eru tilgreindar í fylgiseðlinum eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif.

7. DÝRATEGUND(IR)

Hundar



8. SKAMMTAR FYRIR HVERJA DÝRATEGUND, ÍKOMULEIÐ(IR) OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

STELFONTA fæst sem einnota hettuglas til inndælingar í æxli.

Yfirborð mastfrumuæxlisins (mast cell tumour (MCT)) sem á að meðhöndla verður að vera óskaddað, til að lágmarka að lyfið leki frá yfirborði æxlisins eftir inndælingu.

Áður en þetta dýralyf er gefið er nauðsynlegt að hefja samhliða meðferð (barksterar, H1- og H2-blokkar) til að bregðast við mögulegri úrkornun mastfrumuæxlis.

Gefið dýralyfið sem stakan skammt af 0,5 ml fyrir hvern cm^3 af rúmmáli æxlisins samkvæmt mati sama dag og skammtagjöf fer fram (fylgt eftir með samhliða meðferðum) með eftirfarandi jöfnum:

Útreikningur á stærð æxlisins:

$$\text{Rúmmál æxlis (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{lengd (cm)} \times \text{breidd (cm)} \times \text{hæð (cm)})$$

Útreikningur á skammti:

$$\text{Skammtastærð STELFONTA (ml) fyrir inndælingu} = \text{rúmmál æxlis (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Hámarksskammtur af dýralyfinu er 0,15 ml/kg líkamsþyngdar (samsvarar 0,15 mg af tigilanoltiglafi á hvert kg líkamsþyngdar) og ekki má gefa hverjum hundi meira en 4 ml, óháð fjölda æxla sem á að meðhöndla, rúmmáli æxlisins eða þyngd hundsins.

Lágmarksskammtur af dýralyfinu er 0,1 ml, óháð rúmmáli æxlisins eða þyngd hundsins.

9. LEIÐBEININGAR UM RÉTTA LYFJAGJÖF

Framkvæma skal viðeigandi hreinlætisaðgerðir (svo sem rakstur á svæðinu sem á að meðhöndla) fyrir meðferð.

Þegar búið er að ákvarða réttan skammt af dýralyfinu skal draga upp viðeigandi magn af dýralyfinu í sæfða sprautu með Luer-læsingu með nál af stærð 23-27 gauge.

Sýna skal aðgát til að koma í veg fyrir meðhöndlun á æxlinu til að lágmarka hættuna á úrkornun. Fyrir inndælingu skal stinga nálinni inn í æxlið um stakan sprautunarstað. Haldið jöfnum þrýstingi á bullu sprautunnar og færið nálin fram og til baka með blævængshreyfingu til að dæla dýrallyfinu inn í mismunandi staði inni í æxlinu. Sýna skal aðgát til að takmarka inndælingu eingöngu við æxlið (engin inndæling við mörk eða fyrir utan æxlið).

Þegar búið er að gefa allan skammtinn af dýrallyfinu skal gera hlé í allt að 5 sekúndur til að leyfa dreifingu um vefi áður en nálin er dregin úr æxlinu.

Hylja skal sárið á fyrsta degi eftir meðhöndlun til að koma í veg fyrir beina snertingu við lyfjaafgang eða –leka eða að hundurinn sleiki það. Meðhöndlið umbúðirnar með hanska til að forðast snertingu við lyfið. Sé um að ræða verulegan leka eða óhreinindi úr sárinu, sem getur komið fram á fyrstu vikunum eftir gjöf lyfsins, ætti að hylja sárið.

Ef æxlisvefur er enn til staðar 4 vikum eftir fyrstu meðferð og yfirborð eftirstandandi massa er óskaddað má gefa annan skammt. Mæla skal stærð eftirstandandi æxlis og reikna út nýja skammtinn áður en annar skammtur er gefinn.

Samhliða meðferð

Eftirfarandi lyf verður að gefa samhliða hverri meðferð með STELFONTA til að bregðast við mögulegri úrkornun mastfrumna.

Barksterar (prednisón eða prednisólón til inntöku). Barksterar (prednisón eða prednisólón til inntöku): hefja skal meðferð 2 dögum fyrir meðferð með STELFONTA með heildarskammtinum 1 mg/kg, gefinn sem 0,5 mg/kg til inntöku tvisvar á dag og halda áfram daglega í 4 daga eftir meðferð (þ.e. alls 7 dagar). Minnkið síðan barkstera skammtinn í stakan 0,5 mg/kg til inntöku einu sinni á dag í 3 daga til viðbótar.

H1- og H2-blokkar: Hefjið meðferð sama dag og STELFONTA er gefið og haldið áfram í 8 daga.

10. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Á ekki við.

11. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VIÐ GEYMSLU

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Notið strax eftir að umbúðir eru rofnar.

Ekki skal nota dýrallyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum eða umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

12. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ

Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund:

Áhrif frá STELFONTA á mastfrumuæxli takmarkast við stungustað, þar sem áhrif þess eru ekki altæk. Þess vegna skal ekki nota STELFONTA þegar meinvörp eru til staðar. Meðferð kemur ekki í veg fyrir þróun á *de novo* mastfrumuæxlum. Meðferð veldur breytingu á vefjauppbyggingu. Þar af leiðandi er ólíklegt að hægt sé að fá nákvæma vefjafræðilega æxlisflokkun eftir meðferð.

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum:

Lyfið má eingöngu gefa inn í æxli, þar sem aukaverkanir hafa komið í ljós við sprautun á öðrum stöðum. Forðast skal óviljandi gjöf um bláæð því búist er við að það valdi alvarlegum altækum áhrifum.

Eftir að tigilanoltiglatti hefur verið sprautað undir húð, jafnvel við lágan styrk/skammt, sýndu hundar einkenni um óróleika og gelt ásamt staðbundnum alvarlegum viðbrögðum á inndælingarstað. Sprautun í vef þar sem æxli er ekki til staðar getur valdið staðbundinni bólguvörðun tímabundið með staðbundnum bjúg, roða og sársauka. Vart hefur verið við sáramyndun eftir að tigilanoltiglatti hefur verið sprautað undir húð.

Meðferð veldur verulegum staðbundnum bólguviðbrögðum sem endast yfirleitt í u.þ.b. 7 daga. Íhuga skal að veita verkjalyf til viðbótar eftir þörfum samkvæmt klínísku mati dýralæknis. Öll sárabindi sem eru notuð verða að vera laust vafin til að gera ráð fyrir staðbundnum bjúg.

Meðhöndlun æxla þar sem slímhúð er til staðar (augnlokum, á sköpum, við forhúðarop, endaparm, munn) og yst á útlími (t.d. loppur, skott) gæti skert virkni og við útlími leitt til staðbundinnar skerðingar á blóðflæði vegna staðbundinna bólguviðbragða á meðferðarstað sem hefur í för með sér tap á vefjum og mögulega þörf á aflimun.

Lyfið er ertandi, þar af leiðandi skal forðast að nota lyfið nálægt viðkvæmum vefjum, sérstaklega auganu.

Til að draga úr tilkomu staðbundinna og altækra aukaverkana tengdum úrkornun (degranulation) mastfrumuæxlis og histamínlosun skal veita öllum meðhöndluðum hundum samhliða meðferð sem samanstendur af barksterum og H1- og H2-blokkum, bæði fyrir og eftir meðferð

Eigendum skal ráðlagt að fylgjast með einkennum um möguleg viðbrögð vegna úrkornunar mastfrumuæxlis. Einkennin geta meðal annars verið uppköst, lystarleysi, mikill sársauki, svefnhöfði, ófærni eða miklar bólgur. Ef vart verður um einkenni úrkornunar skal hafa samband við dýralækni svo að hægt sé að hefja viðeigandi meðferð tafarlaust.

Drykkjarvatn skal ávallt vera til staðar eftir meðferð.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi lyfsins hjá hundum sem eru yngri en 12 mánaða.

Ef æxli sem eru staðsett að öllu leiti í húðbeð án þess að yfirhúð sé sködduð gæti frárennsli drepvefs (necrotic tissue) verið erfið. Því gæti þurft að gera skurð til að opna fyrir frárennsli dreps.

Koma skal í veg fyrir inntöku æxlisleifa.

Eingöngu dýralæknir má gefa lyfið.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir þann sem gefur lyfið (dýralækni):

Dýralæknar skulu upplýsa eiganda dýrsins um þær sérstöku ráðstafanir sem þarf að gera heima við.

Einstaklingar með þekkt ofnæmi fyrir tigilanoltiglatti eða própýlen glýkóli ættu að forðast snertingu við lyfið. Lyfið er ertandi og mögulega húðnæmandi.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýralyfinu fyrir slyzni getur það valdið alvarlegum staðbundnum bólguviðbrögðum, þar á meðal bólgu, roða og mögulegri sáramyndun/drepi sem getur tekið fleiri mánuði að lækna. Sýna verður aðgát við meðferð til að koma í veg fyrir að sá sem annast lyfjagjöf sprauti sig fyrir slyzni. Hefta skal hunda sem hljóta meðferð með lyfinu, þar á meðal með róandi lyfjagjöf ef þess er þörf. Nota skal sprautu með Luer-læsingum til að gefa lyfið. Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig fyrir slyzni skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

Forðast skal snertingu fyrir slyzni við húð, augu eða með inntöku. Lyfið gæti lekið frá íkomustað strax eftir sprautun. Nota skal hlífðarbúnað sem samanstendur af einnota ógegndræpum hönskum og hlífðargleraugum þegar lyfið er handleikið og/eða þegar íkomustaður er snertur. Ef lyfið kemst í snertingu við húð eða augu skal skola húðina eða augun endurtekið með vatni. Ef vart verður við einkenni á borð við staðbundinn roða eða bólgu eða að dýralyfsins hafi verið neytt skal leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýralyfsins á meðan á meðgöngu eða brjóstgjöf stendur. Þungaðar konur og konur með barn á brjósti skulu forðast að sprauta sig með dýralyfinu fyrir slyzni, að snerta íkomustaðinn, lyf sem lekur út og æxlisfroða (tumour debris).

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir eiganda dýrsins:

Lítið magn af leifum tigilanoltiglats gæti verið til staðar í froða (debris) sárs. Ef mikill froði lekur úr sári, sem gæti gerst á fyrstu vikunum eftir að lyfið hefur verið gefið, skal hylja sárið. Hins vegar, ef það er frábending að hylja sárið vegna bata þess verður að halda hundinum fjarri börnum. Aðeins skal meðhöndla sáraleifar með hlífðarbúnaði (einnota hönskum).

Ef einhver snerting verður við sárfroða skal þvo viðkomandi svæði á einstaklingnum vandlega. Menguð svæði eða rúmföt skal þvo/þrifa vandlega.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýralyfsins á meðan á meðgöngu eða brjóstgjöf stendur. Þungaðar konur og konur með barn á brjósti skulu forðast að snerta íkomustaðinn, lyf sem lekur út og æxlisfroða.

Meðganga, mjólkurmyndun og frjósemi:

Rannsóknir á þunguðum kanínum hafa ekki leitt í ljós nein sönnunargögn fyrir áhrifum á þróun fósturvísis eða fósturs, Hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á öryggi dýralyfsins í hvolpafullum tíkum, mjólkandi tíkum eða notaðar til undaneldis. Þar af leiðandi er ekki mælt með notkun dýralyfsins fyrir þessi dýr.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Engar þekktar.

Engar rannsóknir um milliverkanir hafa farið fram með dýralyfið en í vettvangsrannsóknum varð ekki vart við neinar milliverkanir þegar lyfið var gefið samhliða barksterum (prednisón/prednisólón) og H1-og H2-blokkum (s.s. dífenhýdramín/klórfeníramín og famótídín), eða með ópíóíðverkjalyfjum (t.d. tramadólhýdróklóríð).

Samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja sem ekki eru sterar (NSAID) hefur ekki verið rannsökuð í lykilrannsókni, þar sem ekki er mælt með samhliða notkun þeirra með barksterum.

Ofskömmtun (einkenni, bráðameðferð, móteitur):

Í öryggisrannsókn á heilbrigðum karlkyns hundum af Beagle-kyni á rannsóknarstofu komu fram einkenni um ofskömmun, svo sem uppköst, eftir 15 mínútna innrennsli í bláæð af 0,05 mg/kg skammti af tigilanoltiglafi. Frekari einkenni, svo sem sveiflur í göngulagi, hraðöndun og hliðarstaða komu fram eftir 15 mínútna innrennsli í bláæð af 0,10-0,15 mg/kg skammti. Þessi einkenni voru alvarleg, en löguðust af sjálfu sér. Sinnuleysi, ljósopsvíkkun, flog og loks dauði urðu eftir 15 mínútna innrennsli í bláæð af 0,225 mg/kg skammti.

Ekkert þekkt móteitur er til gegn ofskömmun af STELFONTA. Ef aukaverkanir koma í ljós við eða eftir ofskömmun skal dýralæknir hefja stuðningsmeðferð samkvæmt eigin mati.

13. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR ÓNOTAÐRA LYFJA EÐA ÚRGANGS, EF VIÐ Á

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

14. DAGSETNING SÍÐUSTU SAMÞYKKTAR FYLGISEÐILSINS

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Stærð umbúða: 2 ml hettuglas

Verkunarháttur

Lyfhrif tigilanoltiglats hafa verið rannsökuð í nokkrum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á músunum, en engar lyfhrifarannsóknir voru gerðar á hundum eða mastfrumuæxlisfrumum. Í þessum forklínísku lyfhrifarannsóknum var sýnt fram á tigilanoltiglat virkjar boðleið (signalling cascade) fyrir próteínkinasa C (PKC). Að auki verður æxlisdrep í fimum sem eru í beinni snertingu við tigilanoltiglat.

Stök inndæling á tigilanoltiglafi inn í æxli olli hröðum og afar staðbundnum bólguviðbrögðum, með virkjun PKC, skertu æðakerfi í æxlinu og örvun frumudauða. Þessi ferli leiddu til blæðandi dregs og eyðileggingar æxlisins.

Hjá hundum sem fengu meðferð með tigilanoltiglafi leiddi meðferð til bráðra bólguviðbragða með bólgu og roðapoti sem náðu fram að mörkum æxlisins og umliggjandi svæðis. Þessi bráðu bólguviðbrögð ganga yfirleitt yfir innan 48 til 96 klukkutíma. Drepmmyndun æxlisins kemur í ljós innan 4 til 7 daga frá meðferð en stundum tekur það lengri tíma. Í hundum kemur þetta fram sem sortnun, minnkun og „mýking“ á æxlinu og umtalsverður útskilnaður sem samanstendur af æxlisleifum og þurrkuðu blóði frá æxlinu. Æxlisdrepið mun byrja að losna frá vegna blóðþurrðar og mynda sár með hólfi eða gígloga galla. Heilbrigður kornvefur mun síðan fylla hratt upp í nýmyndaðan sárabeðinn og sárið lokast yfirleitt að fullu innan 4 til 6 vikna.

Verkun

Verkun og öryggi dýrallyfsins voru metin í fjölsetra, klínískri rannsókn með 123 hundum í einkaeigu með stakt mastfrumuæxli sem mældist allt að 10 cm³ þegar fyrsta meðferð hófst.

Hundar 1 árs eða eldri tóku þátt í rannsókninni ef þeir voru greindir samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunar með Ia stigs eða IIIa. stigs MCT undir húð við eða MCT í húð, fjærlægt frá olnboga eða hækli, án áhrifa á nærliggjandi eitla, eða klínísk einkenni um altæk veikindi. Hundar sem tóku þátt voru með mælanlegt æxli minna en ≤10 cm³ sem var ekki skorið eða slitíð og var ekki endurkomið eftir skurðaðgerð, geislameðferð eða altæka meðferð.

Eftirfarandi samhlifa lyfjagjöf var veitt. Lyfjagjöf með prednisóni eða prednisólóni var hafin 2 dögum fyrir rannsóknarmeðferð með skammtastærðinni 0,5 mg/kg til inntöku tvisvar sinnum á dag í 7 daga (2 dögum fyrir, sama dag meðferðar, og 4 dögum eftir meðferð, síðan 0,5 mg/kg einu sinni á dag í 3 daga til viðbótar. Famotidín (0,5 mg/kg til inntöku tvisvar á dag) og dífenhýdramín (2 mg/kg til inntöku tvisvar á dag) lyfjagjöf hófst sama dag og rannsóknarmeðferðin og var haldið áfram í 7 daga. Meðferð með dýralyfinu var hafin einu sinni á meðferðardegnum og aftur 4 vikum seinna ef einhverjar æxlisleifar fundust. Æxlissvörun var mæld með RECIST stigum: alger svörun (CR), svörun að hluta til (PR), stöðugur sjúkdómur (SD) eða sjúkdómsversnun (PD).

Fjórum vikum eftir fyrstu meðferð voru 60/80 (75%) hópsins metið sem CR og öðrum fjórum vikum síðar var CR metið í 8/18 (44,4%) af hundum sem fengu meðferð tvisvar sinnum. Þar af leiðandi fengu alls 68/78 (87,2%) hunda einkunnagjöfina CR eftir einn til tvo skammta af dýralyfið. Af þeim hundum sem fengu meðferð og niðurstöðuna CR og gátu mætt í eftirfylgni 8 og 12 vikum eftir síðustu inndælingu voru 59/59 (100%) og 55/57 (96%) í þeirri röð, án sjúkdómsins á meðferðarstaðnum.

Verkun lyfsins í æxlum flokkuð af „háu stigi“ (samkvæmt frumugreiningarflokkun) var aðeins metin í takmörkuðum fjölda tilfella. Tíu af 13 æxlum í rannsókninni sem flokkuðust annaðhvort af „háu stigi“ eða af „mögulega háu stigi“ fengu meðferð með STELFONTA. Af þeim náðu 5 algerri svörun eftir 1 eða 2 meðferðir, þar af voru fjögur enn æxlislaus 84 dögum eftir lokameðferð. Af þeim 5 tilfellum sem náðu algerri svörun voru 3 staðfest af „háu stigi“ og 2 voru af „mögulega háu stigi“.

Í lykilrannsókninni um verkun og öryggi mynduðu 98% hunda sem hlutu meðferð með dýralyfinu sár á meðferðarstaðnum sem ætluð viðbrögð við meðferð. 56,5% þessara sára voru gróin að fullu 28 dögum eftir meðferð. Að 42 dögum liðnum frá meðferð voru 76,5% sára að fullu gróin. Að 84 dögum liðnum frá meðferð voru 96,5% sára að fullu gróin.

Lyfjahvörf

Lyfjavarfabreytur tigilanoltigilats voru metnar í rannsókn sem fylgdist með altækri plasmabéttni hjá 10 hundum eftir inndælingu inn í æxli í 5 mastfrumuæxli í húð og 5 mastfrumuæxli í húðbeð með ráðlögðum meðferðarskammti. Skammtur sem mældist 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) af rúmmáli æxlis var notaður hjá dýrum með æxlisrúmmál frá 0,1 til 6,8 cm³ sem leiddi til skammtastærðar frá 0,002 til 0,145 mg/kg líkamsþyngdar (meðalgildi 0,071 mg/kg líkamsþyngdar).

Vegna mismunandi skammtastærða og takmarkana á sýnatökuáætlun var ekki hægt að ná áreiðanlegum niðurstöðum á C_{max} og AUC gildum en mælingar sýndu fram á meðalgildi C_{max} upp á 5,86 ng/ml (svið: 0,36 -11,1 ng/ml) og meðalgildi AUC_{last} upp á 14,59 h*ng/ml (svið: 1,62 - 28,92 h*ng/ml). Mikill breytileiki á milli einstaklinga kom fram þegar helmingunartími var ákvarðaður eftir inndælingu inn í æxli, en hann var frá 1,24 – 10,8 klukkustundir. Tigilanoltiglat virðist sýna forðalosun, þar sem töluvert styttri helmingunartími upp á 0,54 klukkustundir var ákvarðaður eftir innrennsli í bláæð af 0,075 mg/kg skammti hjá 12 hundum.

In vitro skimun á umbrotsefnum í frymisögnum í hundalifur sýndi helmingunartíma tigilanoltiglats í lifrarfrumum upp á 21,8 mínútur og alls þrettán umbrotsefni. Efnaskiptaafurðir voru skautaðri og súrefnismettaðri en móðurefnið. Rannsóknir hafa sýnt fram á að einhverjar útskiptingar á virkniþópum af þessari gerð leiði til minni líffræðilegrar virkni *in vitro* (> 60X minnkun virkni á PKC samanborið við móðurefnið).

Útskilnaðarleið tigilanoltiglats eða umbrotsefna þess hefur ekki verið ákvörðuð. Greining á þvagi, saur og munnvatnsýni frá hundum sem fengu meðferð með dýralyfinu sýnir fram á tilvist tigilanoltiglats í einangruðum sýnum með gildin 11 - 44 ng/g (ml) án þess að samkvæmni eða leitni sé til staðar.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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