

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

STELFONTA 1 mg/ml oplossing voor injectie voor honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tigilanol-tiglaat 1 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Hond.

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Voor de behandeling van inoperabele, niet-gemetastaseerde (WHO-stadiumindeling) subcutane mestceltumoren ter hoogte of distaal van de elleboog of het spronggewricht, en inoperabele, niet-gemetastaseerde cutane mestceltumoren bij honden.

Het volume van de tumor mag niet groter dan 8 cm³ zijn, en de tumoren moeten toegankelijk zijn voor intra-tumorale injectie.

4.3 Contra-indicaties

Om lekkage van het diergeneesmiddel via het tumoroppervlak na injectie tot een minimum te beperken, mag het diergeneesmiddel niet worden gebruikt in mestceltumoren waarbij het oppervlak niet intact is.

Het diergeneesmiddel mag na chirurgische verwijdering van een tumor niet in de chirurgische randen worden toegediend.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Het effect van STELFONTA op mestceltumoren blijft beperkt tot de injectieplaats, aangezien het diergeneesmiddel niet systemisch werkzaam is. STELFONTA dient daarom niet te worden gebruikt bij gemetastaseerde tumoren. Behandeling voorkomt niet de ontwikkeling van *de novo* mestceltumoren.

De behandeling veroorzaakt een verandering in de weefselarchitectuur. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat na behandeling een exacte histologische tumorgradering kan worden verkregen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het diergeneesmiddel moet uitsluitend intra-tumoraal worden toegediend, aangezien bij andere toedieningswegen bijwerkingen kunnen optreden. Onbedoelde intraveneuze (IV) toediening moet ten alle tijde worden vermeden, aangezien dit waarschijnlijk ernstige systemische effecten tot gevolg zal hebben. Na injectie van tigilanol-tiglaat in subcutaan weefsel, zelfs bij lage concentraties/doses, vertoonden honden rusteloosheid en vocalisatie, evenals ernstige lokale reacties op de injectieplaats. Injectie in niet-neoplastische weefsels kan een voorbijgaande, lokale reactie veroorzaken die leidt tot gelokaliseerde ontsteking, oedeem, roodheid en pijn. Na subcutane injectie van tigilanol-tiglaat werden gevallen van wondvorming waargenomen.

De behandeling induceert een aanzienlijke lokale ontstekingsreactie, die doorgaans ongeveer 7 dagen duurt. Meer informatie over wonden is te vinden in rubriek 4.6 en 5.1. Indien nodig, kan op basis van een klinische beoordeling door de dierenarts aanvullende analgesie worden overwogen. Verbanden moeten los worden aangebracht met het oog op te verwachten lokaal oedeem.

Het behandelen van tumoren in het slijmvlies (oogleden, vulva, preputiale opening, anus, mond) en aan de extremiteiten (bijv. poten, staart) kan de functionaliteit aantasten door weefselverlies als gevolg van de behandeling.

Aangezien het diergeneesmiddel een irriterend middel is, moet het gebruik ervan in de regio van gevoelige weefsels, met name de ogen, worden vermeden.

Om het optreden van lokale en systemische bijwerkingen als gevolg van mestceldegranulatie en de afgifte van histamine te verminderen, moeten alle behandelde honden zowel vóór als ná de behandeling, een ondersteunende therapie toegediend krijgen, bestaande uit corticosteroiden en H1- en H2-receptorblokkers (zie rubriek 4.9).

Aan eigenaren moet worden geadviseerd alert te zijn op symptomen van mogelijke mestceldegranulatie. Symptomen zijn onder andere braken, anorexie, hevige pijn, lethargie, gebrek aan eetlust of uitgebreide zwelling. Als er symptomen van degranulatie worden waargenomen, moet direct contact worden opgenomen met de behandelend dierenarts, zodat onmiddellijk een passende behandeling kan worden gestart.

Na de behandeling moet er altijd voldoende drinkwater beschikbaar zijn.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij honden jonger dan 12 maanden.

Bij tumoren die zich volledig in het subcutane weefsel bevinden, zonder dermale betrokkenheid, kunnen problemen ontstaan met het naar buiten toe kunnen afstoten van necrotisch weefsel. In zulke gevallen kan het maken van een incisie noodzakelijk zijn om het necrotisch weefsel te kunnen laten afvloeien.

Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de professionele gebruiker (dierenarts):

Dierenartsen dienen de eigenaar van het dier te informeren over de speciale voorzorgsmaatregelen die thuis moeten worden genomen.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tigilanol-tiglaan of propyleenglycol, moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Het diergeneesmiddel is een irriterend middel en een potentieel huidallergeen.

Accidentele zelfinjectie kan leiden tot ernstige lokale ontstekingsreacties, waaronder pijn, zwelling, roodheid en potentiële wondvorming/necrose, die enkele maanden kunnen aanhouden. Voorzichtigheid is geboden tijdens de behandeling om zelfinjectie te vermijden. Honden die een behandeling met het diergeneesmiddel ondergaan, dienen op passende wijze gefixeerd te worden, en indien nodig dienen de dieren gesedeerd te worden. Dien het middel toe met behulp van een Luer-lock spuit. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter te worden getoond.

Accidentele blootstelling van huid, ogen of door inslikken moet worden vermeden. Onmiddellijk na toediening kan lekkage van het diergeneesmiddel vanaf de injectieplaats optreden. Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit ondoorlaatbare wegwerphandschoenen en een veiligheidsbril moeten worden gedragen tijdens het hanteren van het diergeneesmiddel en/of bij aanraking van de injectieplaats. In geval van blootstelling van de huid of ogen aan tigilanol-tiglaan, moet de blootgestelde huid of ogen herhaaldelijk worden gewassen met water. Als symptomen zoals lokale roodheid en zwelling optreden, of als het middel is ingeslikt, dient u advies in te winnen bij een arts en de bijsluiter te tonen.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, moeten zelfinjectie, contact met de injectieplaats, lekkend diergeneesmiddel en wonddebris vermijden.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de eigenaar van het dier:

In het wonddebris kunnen lage concentraties tigilanol-tiglaan aanwezig zijn. In geval van ernstige lekkage van wonddebris, wat tijdens de eerste weken na toediening van het diergeneesmiddel kan optreden, dient de wond te worden afgedekt. Als afdekken van de wond echter gecontra-indiceerd is met het oog op de wondgenezing, moet de hond worden weggehouden van kinderen. Wonddebris dient alleen te worden aangeraakt met beschermingsmiddelen (wegwerphandschoenen).

Bij huidcontact met wonddebris moet(en) het (de) blootgestelde gebied(en) bij de persoon in kwestie grondig worden gewassen. Besmette plekken of ligplaatsen moeten grondig worden gereinigd/gewassen.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, moeten contact met de injectieplaats, lekkend diergeneesmiddel en tumordebris vermijden.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Manipulatie van mestceltumoren kan degranulatie van de tumorcellen veroorzaken. Degranulatie kan leiden tot zwelling en roodheid op en rond de tumorlocatie, maar kan ook leiden tot systemische verschijnselen, waaronder maagzweren en -bloedingen en potentieel levensbedreigende complicaties, waaronder hypovolemische shock en/of een systemische ontstekingsreactie. Om het risico op lokale en systemische bijwerkingen in verband met mestceldegranulatie en de afgifte van histamine te verminderen, moeten alle behandelde honden, zowel vóór als ná de behandeling, een ondersteunende therapie toegediend krijgen, bestaande uit corticosteroiden en H1- en H2-receptorblokkers.

Wondvorming is een beoogde reactie op de behandeling en kan na het gebruik van dit diergeneesmiddel in alle gevallen verwacht worden. In de centrale veldstudie werd de maximale wondomvang bij de meeste patiënten ongeveer 7 dagen na de behandeling waargenomen. In een klein aantal gevallen nam de wondomvang echter toe tot 14 dagen na de behandeling. De meeste wonden waren binnen 28 tot 42 dagen na de behandeling weer volledig geëpithelialiseerd (in individuele gevallen duurde de wondgenezing tot 84 dagen na de behandeling). In de meeste gevallen zal de

wondomvang groter zijn naarmate de behandelde tumor groter is. De tumorgrootte is echter geen betrouwbare voorspeller voor de omvang of ernst van de wond, noch voor de duur van de genezing. De ontstane wonden genezen middels secundaire wondgenezing, met minimale interventie. Aanvullende wondverzorging kan echter, indien de verantwoordelijke dierenarts dit noodzakelijk acht, altijd verstrekt worden. De snelheid van de genezing hangt samen met de omvang van de wond.

Vaak gemelde lokale bijwerkingen, zoals pijn, kneuzing/erytheem/oedeem op de injectieplaats, kreupelheid in een behandelde poot en wondvorming, houden verband met de gelokaliseerde pathologie. De wonden kunnen zich ontwikkelen over aanzienlijk grotere gebieden dan de oorspronkelijke grootte van de tumor.

Zeer vaak

Lichte tot matige:

Pijn bij injectie.

Wondvorming op de injectieplaats, geassocieerd met pijn en kreupelheid.

Braken en tachycardie.

Vaak

Ernstige:

Kreupelheid, pijn, wondvorming op de injectieplaats en contractie van het litteken.

Lethargie.

Lichte tot matige:

Lymfadenopathie van de drainerende lymfeknoop, wondinfectie, kneuzing, erytheem en oedeem.

Diarree, anorexie, gewichtsverlies, tachypneu, lethargie, pyrexie, cystitis, verminderde eetlust, nieuwe neoplastische massa, persoonlijkheids-/gedragsveranderingen, pruritis, tremor en huidulceratie.

Anemie, neutrocytose, verhoogd aantal staafkernige neutrofiele granulocyten, hypoalbuminemie, leukocytose, monocytose en verhoogde creatinekinase.

Soms

Ernstige:

Infectie/cellulitis, necrotisch wondweefsel.

Anorexie, verminderde eetlust, slaperigheid, tachycardie, neuropathie en pruritis.

Leukocytose, verhoogd aantal staafkernige neutrofiele granulocyten, trombocytopenie en verhoogde ALT.

Convulsies.

Licht tot matig:

Vorming van een voorbijgaande nodule rond de wond.

Dehydratie, bloeding, cholestase, polydipsie, polyurie, regurgitatie, melena, flatulentie, urine-incontinentie, fecale onzindelijkheid, maculopapuleuze uitslag, schaafwonden, dermatitis, likken, rusteloosheid.

Proteïnurie, trombocytose, verhoogde ALT en ALP, verhoogde bilirubine, verhoogde BUN, verhoogde GGT, verhoogde triglyceride en hyperkaliëmie.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie bij honden of bij honden bedoeld voor de fokkerij. Het gebruik van het diergeneesmiddel bij deze dieren wordt derhalve afgeraden.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar interacties met het diergeneesmiddel uitgevoerd, maar bij veldstudies werden geen interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van het diergeneesmiddel met corticosteroiden (prednison/prednisolon) en H1- en H2-receptorblokkerende middelen (bijv. difenhydramine/chloorfeniramine en famotidine), of met opioïde analgetica (bijv. tramadol hydrochloride).

Gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) is niet onderzocht in de centrale veldstudie, aangezien deze middelen niet worden aanbevolen voor gelijktijdig gebruik met corticosteroiden.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Intra-tumoraal gebruik.

STELFONTA wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig gebruik voor intra-tumorale (IT) injectie.

Het oppervlak van de te behandelen mestceltumor (MCT) moet intact zijn om lekkage van het middel na IT-injectie tot een minimum te beperken.

Vóór toediening van dit diergeneesmiddel is het van essentieel belang dat gelijktijdige behandelingen (corticosteroiden, H1- en H2-receptorblokkerende middelen) worden gestart in verband met het risico op mestceldegranulatie. Zie "gelijktijdige behandeling" hieronder.

Dien het diergeneesmiddel toe als enkelvoudige dosering van 0,5 ml per cm³ tumorvolume, zoals op de dag van toediening (na aanvang van gelijktijdige behandelingen) vastgesteld op basis van de onderstaande vergelijkingen:

Bereken de tumorgrootte:

$$\text{Tumorvolume (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{langte (cm)} \times \text{breedte (cm)} \times \text{hoogte (cm)})$$

Bereken de dosis:

$$\text{Te injecteren dosisvolume STELFONTA (ml)} = \text{tumorvolume (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

De **maximale dosering** van het diergeneesmiddel is 0,15 ml/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 0,15 mg tigilanol-tiglaan/kg lichaamsgewicht), waarbij niet meer dan 4 ml per hond wordt toegediend, ongeacht het aantal behandelde tumoren, het tumorvolume of het lichaamsgewicht van de hond.

De **minimale dosis** van het diergeneesmiddel is 0,1 ml, ongeacht het tumorvolume of het lichaamsgewicht van de hond.

Voorafgaand aan de behandeling moeten passende hygiënische maatregelen (zoals het scheren van het te behandelen gebied) worden uitgevoerd.

Zuig het vereiste volume op in een steriele Luer-lockspuit met een 23-27 Gauge-naald nadat de juiste dosering van het diergeneesmiddel is bepaald.

Overbodige manipulatie van de tumor dient te worden voorkomen teneinde het risico op degranulatie tot een minimum te beperken. Injecteer door de naald via één enkele injectieplaats in de tumormassa te steken. Beweeg de naald op en neer in een uitwaaiende beweging om het diergeneesmiddel in verschillende delen van de tumor te injecteren, terwijl u een gelijkmatige druk op de zuiger van de spuit houdt. Injecties dienen te worden beperkt tot de tumormassa (geen injectie in de randen of buiten de tumor).

Wanneer de totale dosis van het diergeneesmiddel is toegediend, moet u 5 seconden wachten voordat u de naald uit de tumor verwijdert om verspreiding door het weefsel mogelijk te maken.

De toedieningsplaats moet gedurende de eerste dag na de behandeling worden afgedekt om rechtstreeks contact met resten van het diergeneesmiddel of lekkend diergeneesmiddel te voorkomen. Hanteer de wondbedekking met handschoenen om contact met het diergeneesmiddel te vermijden. In geval van ernstige lekkage van wonddebris, die tijdens de eerste weken na toediening van het diergeneesmiddel kan optreden, dient de wond te worden afgedekt.

Als er 4 weken na de eerste behandeling nog tumorweefsel resteert en het oppervlak van de restmassa intact is, mag een tweede dosis worden toegediend. Voordat de tweede dosis kan worden toegediend, dient de exacte grootte van de resterende tumor opnieuw te worden bepaald en dient de nieuwe dosis te worden berekend.

Gelijktijdige behandeling

De volgende geneesmiddelen moeten tezamen met elke behandeling met STELFONTA worden toegediend om complicaties als gevolg van mogelijke mestceldegranulatie te voorkomen:

Corticosteroiden (orale prednison of prednisolon): start de behandeling 2 dagen vóór aanvang van de behandeling met STELFONTA in een totale dosering van 1 mg/kg per dag, verdeeld over 2 doseringen (2 dd 0,5 mg/kg PO), en continueer deze behandeling tot en met 4 dagen na de behandeling met STELFONTA (d.w.z. gedurende 7 dagen in totaal). Verlaag vervolgens de dosering corticosteroiden tot 0,5 mg/kg oraal, eenmaal daags (1 dd 0,5 mg/kg PO) gedurende nog eens 3 dagen.

H1- en H2-receptorblokkers: start de behandeling op de dag van toediening van STELFONTA en ga hier 8 dagen mee door (zie rubriek 5.1).

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

In een laboratoriumonderzoek naar de veiligheid bij jonge, gezonde, mannelijke Beagles werden na intraveneuze toediening (gedurende 15 minuten) van 0,05 mg tigilanol-tiglaaat/kg lichaamsgewicht, symptomen van overdosering waargenomen, waaronder braken. Verdere symptomen zoals een slingerende gang, tachypneu en zijligging traden op na 15 minuten intraveneuze infusie van 0,10-0,15 mg/kg lichaamsgewicht. Deze symptomen waren ernstig, maar zelflimiterend. Apathie, mydriase, convulsies en uiteindelijk sterfte werden waargenomen na intraveneuze toediening van tigilanol-tiglaaat (gedurende 15 minuten) in een dosering van 0,225 mg/kg lichaamsgewicht.

Er is geen antidotum bekend voor overdosering van STELFONTA. In geval van bijwerkingen tijdens of na overdosering moet de behandelend dierenarts naar eigen inzicht een ondersteunende behandeling toedienen.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antineoplastische stof – proteïnekinase C-activator, tigilanol-tiglaaat
ATCvet-code: QL01XX91

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De farmacodynamische effecten van tigilanol-tiglaaat zijn onderzocht in verschillende *in vitro*- en *in vivo*- modelstudies bij muizen; er zijn geen farmacodynamische studies uitgevoerd bij honden of op mestceltumorcellen. In deze niet-klinische farmacologische onderzoeken werd aangetoond dat tigilanol-tiglaaat de signaalcascade van proteïnekinase C (PKC) activeert. Bovendien wordt necrose geïnduceerd in cellen die in rechtstreeks contact komen met tigilanol-tiglaaat.

Eén enkele intratumorale injectie van tigilanol-tiglaaat veroorzaakt een snelle en gelokaliseerde ontstekingsreactie, via de activering van PKC, verlies van integriteit van het tumorvaatstelsel en inductie van tumorcelsterfte. Deze processen leidden tot hemorrhagische necrose en vernietiging van de tumormassa.

Bij honden die met tigilanol-tiglaaat worden behandeld, leidt de behandeling tot een acute ontstekingsreactie met zwelling en erytheem die zich uitstrekt tot de tumorranden en de directe omgeving van de tumor. Deze acute ontstekingsreactie verdwijnt doorgaans binnen 48 tot 96 uur. Binnen 4 tot 7 dagen na de behandeling wordt necrotische vernietiging van de tumor waargenomen, maar soms duurt dit langer. Bij honden wordt dit gekenmerkt door een zwarte verkleuring, krimpen en verweken van de tumor en door lekkage van een dikke afscheiding bestaande uit de tumorresten en gedroogd bloed. De necrotische tumormassa zal door het ischemische oppervlak beginnen te lekken, waardoor een wond met een holte- of kraterachtig defect ontstaat. Gezond granulatieweefsel vult vervolgens snel het ontstane wondbed, waarbij doorgaans binnen 4 tot 6 weken volledige wondsluiting plaatsvindt.

De werkzaamheid en veiligheid van het diergeneesmiddel is beoordeeld in een multicentrische klinische veldstudie van 123 honden van particuliere eigenaren lijdend aan één enkele mestceltumor met een grootte tot 10 cm³ op het moment van de eerste behandeling.

In de studie werden honden van 1 jaar of ouder opgenomen die waren gediagnosticeerd met een subcutane MCT ter hoogte of distaal van de elleboog of het spronggewricht, of met een cutane MCT, in WHO fase Ia of IIIa zonder betrokkenheid van de regionale lymfeknoop of klinische symptomen van systemische ziekte. De honden in het onderzoek hadden een meetbare tumor van minder dan 10 cm³ met een intact oppervlak. De tumoren waren nog niet eerder behandeld; noch chirurgisch, noch middels radiotherapie of systemische therapie.

De volgende behandeling vond gelijktijdig plaats Twee dagen vóór de behandeling met STELFONTA, werd gestart met de behandeling met prednison of prednisolon, in een dosering van 0,5 mg/kg 2dd PO. Deze behandeling werd gecontinueerd tot en met 4 dagen na de behandeling met STELFONTA (in totaal 7 dagen). Daarna werd de dosering gehalveerd, naar 0,5 mg/kg 1dd PO, en vervolgens nog 3 dagen verstrekt.

Behandeling met famotidine (0,5 mg/kg 2 dd PO) en difenhydramine (2 mg/kg 2 dd PO) werden vanaf de dag van de behandeling met STELFONTA toegediend, gedurende in totaal 8 dagen.

De behandeling met STELFONTA was in principe eenmalig, maar werd indien 4 weken na behandeling een resttumor werd gediagnosticeerd, op dat moment herhaald. De tumorrespons werd gemeten aan de hand van RECIST-scores: volledige respons (CR), partiële respons (PR), stabiele ziekte (SD) of progressieve ziekte (PD).

Vier weken na de eerste behandeling bereikten 60/80 (75%) van de honden een complete respons (CR), en nog eens 4 weken later werd in de resterende dieren die tweemaal waren behandeld, CR in 8/18 (44,4%) dieren bereikt. In totaal bereikten dus 68/78 (87,2%) honden CR na 1 of 2 doses van het diergeneesmiddel. Van de behandelde honden met CR, die beschikbaar waren voor de follow-up op 8 en 12 weken na de laatste injectie, bleven respectievelijk 59/59 (100%) en 55/57 (96%) honden ziektevrij op de locatie van de behandelde tumor.

De werkzaamheid van het diergeneesmiddel in geval van hooggradige tumoren (gediagnosticeerd middels cytologische classificatie) kon slechts in een beperkt aantal gevallen worden beoordeeld. Tien van de 13 tumoren in de betreffende veldstudie, die werden ingedeeld in de categorie "hooggradig" of "vermoedelijk hooggradig", werden met STELFONTA behandeld. Daarvan behaalden er 5 een volledige respons na 1 of 2 behandelingen, waarvan er 4 nog steeds tumorvrij waren op 84 dagen na de laatste behandeling. Van 3 van de 5 dieren met een volledige respons was bevestigd dat de behandelde tumoren "hooggradig" waren en van 2 van de 5 dieren dat de tumoren "vermoedelijk hooggradig" waren.

In deze multicentrische klinische studie ontwikkelde 98% van de honden die met het diergeneesmiddel werden behandeld, een wond op de locatie van de behandelde tumor (een beoogde reactie op de behandeling). 56,5% Van deze wonden was 28 dagen na de behandeling volledig genezen. 42 Dagen na de behandeling was 76,5% van de wonden volledig genezen. 84 Dagen na de behandeling was 96,5% van de wonden volledig genezen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van tigilanol-tiglaaat zijn beoordeeld in een onderzoek waarin de systemische plasmaconcentraties in 10 honden werd bepaald na intratumorale injectie van de aanbevolen dosering in 5 cutane- en 5 subcutane mestceltumoren. Er werd een dosering van 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) tumorvolume toegediend aan dieren met een tumorvolume van 0,1 tot 6,8 cm³, overeenkomend met doseringen van 0,002 tot 0,145 mg/kg lichaamsgewicht (gemiddeld 0,071 mg/kg lichaamsgewicht).

Vanwege de variërende doseringen en beperkingen in de tijdstippen van monsternamen konden de C_{max}- en AUC-waarden niet op betrouwbare wijze worden vastgesteld, maar de metingen wezen op een gemiddelde C_{max} van 5,86 ng/ml (spreiding: 0,36–11,1 ng/ml) en een gemiddelde AUC_{laatste} van 14,59 uur*ng/ml (spreiding: 1,62-28,92 uur*ng/ml). Bij het bepalen van de halfwaardetijd na intratumorale injectie werd een grote interindividuele variabiliteit waargenomen van 1,24 tot 10,8 uur. Tigilanol-tiglaaat blijkt flip-flopkinetiek te vertonen (aanhoudende afgifte), aangezien bij 12 honden een aanzienlijk kortere halfwaardetijd van 0,54 uur werd vastgesteld na intraveneuze infusie van 0,075 mg/kg.

In vitro screening van metabolieten van tigilanol-tiglaaat in honden-levermicrosomen wees op een halfwaardetijd van 21,8 minuten, en in totaal 13 metabolieten in hepatocyten. De metabolieten waren meer polair en geoxideerd dan de moederverbinding. Studies wezen op een aantal substituties van functionele groepen in deze metabolieten, hetgeen resulteert in een verminderde *in vitro* biologische activiteit (>60x vermindering van activiteit op PKC ten opzichte van de moederverbinding).

De excretieroute van tigilanol-tiglaaat of de metabolieten ervan is niet vastgesteld. Uit de analyse van de monsters van urine, feces en speeksel van honden die met het diergeneesmiddel werden behandeld, blijkt dat tigilanol-tiglaaat in geïsoleerde monsters aanwezig is, zonder dat er sprake is van een trend of consistentie, in concentraties van 11-44 ng/g (ml).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Natriumacetaat trihydraat
Azijnzuur, glaciaal
Water voor injecties

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 48 maanden.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon met gecoate stop van chloorbutylrubber, aluminium felscapsule en flip-off-dop van polypropyleen, met een inhoud van 2 ml.

Verpakkingsgrootte:

1 injectieflacon per kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/2/19/248/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 15/01/2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Niet van toepassing.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRL's)**
- D. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK

Diergeneesmiddel op voorschrift. UDD

C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRL's)

Niet van toepassing.

D. OVERIGE VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN EEN VEILIG EN DOELMATIG GEBRUIK VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Uitsluitend voor gebruik door dierenartsen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

STELFONTA 1 mg/ml oplossing voor injectie voor honden
tigilanol tiglate

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDELEN

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

2 ml

5. DOELDIERSOORT(EN)

Hond

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intra-tumoraal gebruik.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.
Accidentele injectie is gevaarlijk.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}
Na openen direct gebruiken.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaren in een koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING "UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK" EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift. UDD

14. VERMELDING "BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN"

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/2/19/248/001

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon 2 ml

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

STELFONTA 1 mg/ml oplossing voor injectie voor honden
tigilanol tiglate



2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

2 ml

4. TOEDIENINGSWEG

Intra-tumoraal gebruik.

5. WACHTTIJD(EN)

6. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}
Na openen direct gebruiken.

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER:
STELFONTA 1 mg/ml oplossing voor injectie voor honden

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

STELFONTA 1 mg/ml oplossing voor injectie voor honden
Tigilanol-tiglaat (tigilanol tiglate)

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tigilanol-tiglaat (tigilanol tiglate) 1 mg

4. INDICATIE(S)

Voor de behandeling van inoperabele, niet-gemetastaseerde (WHO-stadiumindeling) subcutane mestceltumoren ter hoogte of distaal van de elleboog of het spronggewricht, en inoperabele, niet-gemetastaseerde cutane mestceltumoren bij honden. Het volume van de tumor mag niet groter dan 8 cm³ zijn en de tumoren moeten toegankelijk zijn voor intra-tumorale injectie.

5. CONTRA-INDICATIES

Om lekkage van het diergeneesmiddel via het tumoroppervlak na injectie tot een minimum te beperken, mag het diergeneesmiddel niet worden gebruikt in mestceltumoren waarbij het oppervlak niet intact is.

Het diergeneesmiddel mag na chirurgische verwijdering van een tumor niet in de chirurgische randen worden toegediend.

6. BIJWERKINGEN

Manipulatie van mestceltumoren kan degranulatie van de tumorcellen veroorzaken. Degranulatie kan leiden tot zwelling en roodheid op en rond de tumorlocatie, maar kan ook leiden tot systemische

verschijnselen, waaronder maagzweren en -bloedingen en potentieel levensbedreigende complicaties, waaronder hypovolemische shock en/of een systemische ontstekingsreactie. Om het risico op lokale en systemische bijwerkingen in verband met mestceldegranulatie en de afgifte van histamine te verminderen, moeten alle behandelde honden, zowel vóór als ná de behandeling, een ondersteunende therapie toegediend krijgen, bestaande uit corticosteroïden en H1- en H2-receptorblokkers.

Wondvorming is een beoogde reactie op de behandeling en kan na het gebruik van dit diergeneesmiddel in alle gevallen verwacht worden. In de centrale veldstudie werd de maximale wondomvang bij de meeste patiënten ongeveer 7 dagen na de behandeling waargenomen. In een klein aantal gevallen nam de wondomvang echter toe tot 14 dagen na de behandeling. De meeste wonden waren binnen 28 tot 42 dagen na de behandeling weer volledig geëpithelialiseerd (in individuele gevallen duurde de wondgenezing tot 84 dagen na de behandeling). In de meeste gevallen zal de wondomvang groter zijn naarmate de behandelde tumor groter is. De tumorgrootte is echter geen betrouwbare voorspeller voor de omvang of ernst van de wond, noch voor de duur van de genezing. De ontstane wonden genezen middels secundaire wondgenezing, met minimale interventie. Aanvullende wondverzorging kan echter, indien de verantwoordelijke dierenarts dit noodzakelijk acht, altijd verstrekt worden. De snelheid van de genezing hangt samen met de omvang van de wond.

Vaak gemelde lokale bijwerkingen, zoals pijn, kneuzing/erytheem/oedeem op de injectieplaats, kreupelheid in een behandelde poot en wondvorming, houden verband met de gelokaliseerde pathologie. De wonden kunnen zich ontwikkelen over aanzienlijk grotere gebieden dan de oorspronkelijke grootte van de tumor.

Zeer vaak

Lichte tot matige:

Pijn bij injectie.

Wondvorming op de injectieplaats, geassocieerd met pijn en kreupelheid.

Braken en tachycardie.

Vaak

Ernstige:

Kreupelheid, pijn, wondvorming op de injectieplaats en contractie van het litteken.

Lethargie.

Lichte tot matige:

Lymfadenopathie van de drainerende lymfeknoop, wondinfectie, kneuzing, erytheem en oedeem. Diarree, anorexie, gewichtsverlies, tachypneu, lethargie, pyrexie, cystitis, verminderde eetlust, nieuwe neoplastische massa, persoonlijkheids-/gedragsveranderingen, pruritis, tremor en huidulceratie. Anemie, neutrocytose, verhoogd aantal staafkernige neutrofiële granulocyten, hypoalbuminemie, leukocytose, monocytose en verhoogde creatinekinase.

Soms

Ernstige:

Infectie/cellulitis, necrotisch wondweefsel.

Anorexie, verminderde eetlust, slaperigheid, tachycardie, neuropathie en pruritis.

Leukocytose, verhoogd aantal staafkernige neutrofiële granulocyten, trombocytopenie en verhoogde ALT.

Convulsies.

Licht tot matig:

Vorming van een voorbijgaande nodule rond de wond.

Dehydratie, bloeding, cholestase, polydipsie, polyurie, regurgitatie, melena, flatulentie, urine-incontinentie, fecale onzindelijkheid, maculopapuleuze uitslag, schaafwonden, dermatitis, likken, rusteloosheid.

Proteïnurie, trombocytose, verhoogde ALT en ALP, verhoogde bilirubine, verhoogde BUN, verhoogde GGT, verhoogde triglyceride en hyperkaliëmie.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1 000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10 000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10 000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORT(EN)

Hond



8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

STELFONTA wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig gebruik voor intra-tumorale (IT) injectie.

Het oppervlak van de te behandelen mestceltumor (MCT) moet intact zijn, afgezien van minimale lekkage van het middel vanaf het oppervlak van de tumor.

Vóór toediening van dit diergeneesmiddel is het van essentieel belang dat gelijktijdige behandelingen (corticosteroiden, H1- en H2-receptorblokkerende middelen) worden gestart in verband met het risico op mestceldegranulatie. Zie "gelijktijdige behandeling" hieronder.

Dien het diergeneesmiddel toe als enkelvoudige dosering van 0,5 ml per cm³ tumorvolume, zoals op de dag van toediening (na aanvang van gelijktijdige behandelingen) vastgesteld op basis van de onderstaande vergelijkingen:

Bereken de tumorgrootte:

$$\text{Tumorvolume (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{lengte (cm)} \times \text{breedte (cm)} \times \text{hoogte (cm)})$$

Bereken de dosis:

$$\text{Te injecteren dosisvolume STELFONTA (ml)} = \text{tumorvolume (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

De **maximale dosering** van het diergeneesmiddel is 0,15 ml/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 0,15 mg tigilanol-tiglaan/kg lichaamsgewicht), waarbij niet meer dan 4 ml per hond wordt toegediend, ongeacht het aantal behandelde tumoren, het tumorvolume of het lichaamsgewicht van de hond.

De **minimale dosis** van het diergeneesmiddel is 0,1 ml, ongeacht het tumorvolume of het lichaamsgewicht van de hond.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voorafgaand aan de behandeling moeten passende hygiënische maatregelen (zoals het scheren van het te behandelen gebied) worden uitgevoerd.

Zuig het vereiste volume op in een steriele Luer-lockspuit met een 23-27 Gauge-naald nadat de juiste dosering van het diergeneesmiddel is bepaald.

Overbodige manipulatie van de tumor dient te worden voorkomen teneinde het risico op degranulatie tot een minimum te beperken. Injecteer door de naald via één enkele injectieplaats in de tumormassa te steken. Beweeg de naald op en neer in een uitwaaiende beweging om het diergeneesmiddel in verschillende delen van de tumor te injecteren, terwijl u een gelijkmatige druk op de zuiger van de spuit houdt. Injecties dienen te worden beperkt tot de tumormassa (geen injectie in de randen of buiten de tumor).

Wanneer de totale dosis van het diergeneesmiddel is toegediend, moet u 5 seconden wachten voordat u de naald uit de tumor verwijdert om verspreiding door het weefsel mogelijk te maken. De toedieningsplaats moet gedurende de eerste dag na de behandeling worden afgedekt om rechtstreeks contact met resten van het diergeneesmiddel of lekkend diergeneesmiddel te voorkomen. Hanteer de wondbedekking met handschoenen om contact met het diergeneesmiddel te vermijden. In geval van ernstige lekkage van wonddebris, die tijdens de eerste weken na toediening van het diergeneesmiddel kan optreden, dient de wond te worden afgedekt.

Als er 4 weken na de eerste behandeling nog tumorweefsel resteert en het oppervlak van de restmassa intact is, mag een tweede dosis worden toegediend. Voordat de tweede dosis kan worden toegediend, dient de exacte grootte van de resterende tumor opnieuw te worden bepaald en dient de nieuwe dosis te worden berekend.

Gelijktijdige behandeling

De volgende geneesmiddelen moeten tezamen met elke behandeling met STELFONTA worden toegediend om complicaties als gevolg van mogelijke mestceldegranulatie te voorkomen:

Corticosteroiden (orale prednison of prednisolon): start de behandeling 2 dagen vóór aanvang van de behandeling met STELFONTA in een totale dosering van 1 mg/kg per dag, verdeeld over 2 doseringen (2 dd 0,5 mg/kg PO), en continueer deze behandeling tot en met 4 dagen na de behandeling met STELFONTA (d.w.z. gedurende 7 dagen in totaal). Verlaag vervolgens de dosering corticosteroiden tot 0,5 mg/kg oraal, eenmaal daags (1 dd 0,5 mg/kg PO) gedurende nog eens 3 dagen.

H1- en H2-receptorblokkers: start de behandeling op de dag van toediening van STELFONTA en ga hier 8 dagen mee door.

10. WACHTTIJD(EN)

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Na openen direct gebruiken.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket of de buitenverpakking na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Het effect van STELFONTA op mestceltumoren blijft beperkt tot de injectieplaats, aangezien het diergeneesmiddel niet systemisch werkzaam is. STELFONTA dient daarom niet te worden gebruikt bij gemetastaseerde tumoren. Behandeling voorkomt niet de ontwikkeling van *de novo* mestceltumoren.

De behandeling veroorzaakt een verandering in de weefselarchitectuur. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat na behandeling een exacte histologische tumorgradering kan worden verkregen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Het diergeneesmiddel moet uitsluitend intra-tumoraal worden toegediend, aangezien bij andere toedieningswegen bijwerkingen kunnen optreden. Onbedoelde intraveneuze (IV) toediening moet te allen tijde worden vermeden, aangezien dit waarschijnlijk ernstige systemische effecten tot gevolg zal hebben. Na injectie van tigilanol-tiglaat in subcutaan weefsel, zelfs bij lage concentraties/doses, vertoonden honden rusteloosheid en vocalisatie, evenals ernstige lokale reacties op de injectieplaats. Injectie in niet-neoplastische weefsels kan een voorbijgaande, lokale reactie veroorzaken die leidt tot gelokaliseerde ontsteking, oedeem, roodheid en pijn. Na subcutane injectie van tigilanol-tiglaat werden gevallen van wondvorming waargenomen.

De behandeling induceert een aanzienlijke lokale ontstekingsreactie, die doorgaans ongeveer 7 dagen duurt. Meer informatie over wonden is te vinden in rubriek 4.6 en 5.1. Indien nodig, kan op basis van een klinische beoordeling door de dierenarts aanvullende analgesie worden overwogen. Verbanden moeten los worden aangebracht met het oog op te verwachten lokaal oedeem.

Het behandelen van tumoren in het slijmvlies (oogleden, vulva, preputiale opening, anus, mond) en aan de extremiteiten (bijv. poten, staart) kan de functionaliteit aantasten door weefselverlies als gevolg van de behandeling.

Aangezien het diergeneesmiddel een irriterend middel is, moet het gebruik ervan in de regio van gevoelige weefsels, met name de ogen, worden vermeden.

Om het optreden van lokale en systemische bijwerkingen als gevolg van mestceldegranulatie en de afgifte van histamine te verminderen, moeten alle behandelde honden zowel vóór als ná de behandeling, een ondersteunende therapie toegediend krijgen, bestaande uit corticosteroïden en H1- en H2-receptorblokkers.

Aan eigenaren moet worden geadviseerd alert te zijn op symptomen van mogelijke mestceldegranulatie. Symptomen zijn onder andere braken, anorexie, hevige pijn, lethargie, gebrek aan eetlust of uitgebreide zwelling. Als er symptomen van degranulatie worden waargenomen, moet direct contact worden opgenomen met de behandelende dierenarts, zodat onmiddellijk een passende behandeling kan worden gestart.

Na de behandeling moet er altijd voldoende drinkwater beschikbaar zijn.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij honden jonger dan 12 maanden.

Bij tumoren die zich volledig in het subcutane weefsel bevinden, zonder dermale betrokkenheid, kunnen problemen ontstaan met het naar buiten toe kunnen afstoten van necrotisch weefsel. In zulke gevallen kan het maken van een incisie noodzakelijk zijn om het necrotisch weefsel te kunnen laten afvloeien.

Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de professionele gebruiker (dierenarts):

Dierenartsen dienen de eigenaar van het dier te informeren over de speciale voorzorgsmaatregelen die thuis moeten worden genomen.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tigilanol-tiglaaf of voor propyleenglycol moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Het diergeneesmiddel is een irriterend middel en een potentieel huidallergeen.

Accidentele zelfinjectie kan leiden tot ernstige lokale ontstekingsreacties, waaronder pijn, zwelling, roodheid en potentiële wondvorming/necrose, die enkele maanden kunnen aanhouden. Voorzichtigheid is geboden tijdens de behandeling om zelfinjectie te vermijden. Honden die een behandeling met het diergeneesmiddel ondergaan, dienen op passende wijze gefixeerd te worden, en indien nodig dienen de dieren gesedeerd te worden. Dien het middel toe met behulp van een Luer-lock spuit. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter te worden getoond.

Accidentele blootstelling van huid, ogen of door inslikken moet worden vermeden. Onmiddellijk na toediening kan lekkage van het diergeneesmiddel vanaf de injectieplaats optreden. Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit ondoorlaatbare wegwerphandschoenen en een veiligheidsbril moeten worden gedragen tijdens het hanteren van het diergeneesmiddel en/of bij aanraking van de injectieplaats. In geval van blootstelling van de huid of ogen aan tigilanol-tiglaaf, moet de blootgestelde huid of ogen herhaaldelijk worden gewassen met water. Als er symptomen zoals lokale roodheid en zwelling optreden, of als het middel is ingeslikt, dient u advies in te winnen bij een arts en de bijsluiter te tonen.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, moeten zelfinjectie, contact met de injectieplaats, lekkend diergeneesmiddel en tumordebris vermijden.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de eigenaar van het dier:

In het wonddebris kunnen lage concentraties tigilanol-tiglaaf aanwezig zijn. In geval van ernstige lekkage van wonddebris, wat tijdens de eerste weken na toediening van het diergeneesmiddel kan optreden, dient de wond te worden afgedekt. Als afdekken van de wond echter gecontra-indiceerd is met het oog op de wondgenezing, moet de hond worden weggehouden van kinderen. Wonddebris dient alleen te worden aangeraakt met beschermingsmiddelen (wegwerphandschoenen).

Bij huidcontact met wonddebris moet(en) het (de) blootgestelde gebied(en) bij de persoon in kwestie grondig worden gewassen. Besmette plekken of ligplaatsen moeten grondig worden gereinigd/gewassen.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, moeten contact met de injectieplaats, lekkend diergeneesmiddel en tumordebris vermijden.

Dracht, lactatie en vruchtbaarheid:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie of bij honden bedoeld voor de fokkerij. Het gebruik van het diergeneesmiddel bij deze dieren wordt derhalve afgeraden.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Geen bekend.

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar interacties met het diergeneesmiddel uitgevoerd, maar bij veldstudies werden geen interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van het diergeneesmiddel met corticosteroiden (prednison/prednisolon) en H1- en H2-receptorblokkerende middelen (bijv. difenhydramine/chloorfeniramine en famotidine), of met opioïde analgetica (bijv. tramadol hydrochloride).

Gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) is niet onderzocht in de centrale veldstudies, aangezien deze middelen niet worden aanbevolen voor gelijktijdig gebruik met corticosteroiden.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

In een laboratoriumonderzoek naar de veiligheid bij jonge, gezonde, mannelijke Beagles werden na intraveneuze toediening (gedurende 15 minuten) van 0,05 mg tigilanol-tiglaaat/kg lichaamsgewicht, symptomen van overdosering waargenomen, waaronder braken. Verdere symptomen zoals een slingerende gang, tachypneu en zijligging traden op na 15 minuten intraveneuze infusie van 0,10-0,15 mg/kg lichaamsgewicht. Deze symptomen waren ernstig, maar zelflimiterend. Apathie, mydriase, convulsies en uiteindelijk sterfte werden waargenomen na intraveneuze toediening van tigilanol-tiglaaat (gedurende 15 minuten) in een dosering van 0,225 mg/kg lichaamsgewicht.

Er is geen antidotum bekend voor overdosering van STELFONTA. In geval van bijwerkingen tijdens of na overdosering moet de behandelende dierenarts naar eigen inzicht een ondersteunende behandeling toedienen.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootte: injectieflacon van 2 ml

Werkingsmechanisme

De farmacodynamische effecten van tigilanol-tiglaaat zijn onderzocht in verschillende *in vitro*- en *in vivo*- modelstudies bij muizen; er zijn geen farmacodynamische studies uitgevoerd bij honden of op mestceltumorcellen. In deze niet-klinische farmacologische onderzoeken werd aangetoond dat tigilanol-tiglaaat de signaalcascade van proteïnekinase C (PKC) activeert. Bovendien wordt necrose geïnduceerd in cellen die in rechtstreeks contact komen met tigilanol-tiglaaat.

Eén enkele intratumorale injectie van tigilanol-tiglaaat veroorzaakt een snelle en gelokaliseerde ontstekingsreactie, via de activering van PKC, verlies van integriteit van het tumorvaatstelsel en

inductie van tumorcelsterfte. Deze processen leidden tot hemorragische necrose en vernietiging van de tumormassa.

Bij honden die met tigilanol-tiglaat worden behandeld, leidt de behandeling tot een acute ontstekingsreactie met zwelling en erytheem die zich uitstrekt tot de tumorranden en de directe omgeving van de tumor. Deze acute ontstekingsreactie verdwijnt doorgaans binnen 48 tot 96 uur. Binnen 4 tot 7 dagen na de behandeling wordt necrotische vernietiging van de tumor waargenomen, maar soms duurt dit langer. Bij honden wordt dit gekenmerkt door een zwarte verkleuring, krimpen en verweken van de tumor en door lekkage van een dikke afscheiding bestaande uit de tumorresten en gedroogd bloed. De necrotische tumormassa zal door het ischemische oppervlak beginnen te lekken, waardoor een wond met een holte- of kraterachtig defect ontstaat. Gezond granulatieweefsel vult vervolgens snel het ontstane wondbed, waarbij doorgaans binnen 4 tot 6 weken volledige wondsluiting plaatsvindt.

Werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van het diergeneesmiddel is beoordeeld in een multicentrische klinische veldstudie van 123 honden van particuliere eigenaren lijdend aan één enkele mestceltumor met een grootte tot 10 cm³ op het moment van de eerste behandeling.

In de studie werden honden van 1 jaar of ouder opgenomen die waren gediagnosticeerd met een subcutane MCT ter hoogte of distaal van de elleboog of het spronggewricht, of met een cutane MCT, in WHO-fase Ia of IIIa zonder betrokkenheid van de regionale lymfeknoop of klinische symptomen van systemische ziekte. De honden in het onderzoek hadden een meetbare tumor van minder dan 10 cm³ met een intact oppervlak. De tumoren waren nog niet eerder behandeld; noch chirurgisch, noch middels radiotherapie of systemische therapie.

De volgende behandeling vond gelijktijdig plaats: Twee dagen vóór de behandeling met STELFONTA, werd gestart met de behandeling met prednison of prednisolon, in een dosering van 0,5 mg/kg 2dd PO. Deze behandeling werd gecontinueerd tot en met 4 dagen na de behandeling met STELFONTA (in totaal 7 dagen). Daarna werd de dosering gehalveerd, naar 0,5 mg/kg 1dd PO, en vervolgens nog 3 dagen verstrekt.

Behandeling met famotidine (0,5 mg/kg 2 dd PO) en difenhydramine (2 mg/kg 2 dd PO) werden vanaf de dag van de behandeling met STELFONTA toegediend, gedurende in totaal 8 dagen.

De behandeling met STELFONTA was in principe eenmalig, maar werd indien 4 weken na behandeling een resttumor werd gediagnosticeerd, op dat moment herhaald. De tumorrespons werd gemeten aan de hand van RECIST-scores: volledige respons (CR), partiële respons (PR), stabiele ziekte (SD) of progressieve ziekte (PD).

Vier weken na de eerste behandeling bereikten 60/80 (75%) van de honden een complete respons (CR), en nog eens 4 weken later werd in de resterende tumoren die tweemaal waren behandeld, CR waargenomen bij 8/18 (44,4%) tumoren. In totaal bereikte dus 68/78 (87,2%) van de honden CR na 1 of 2 doses van het diergeneesmiddel. Van de behandelde honden met CR, die beschikbaar waren voor de follow-up op 8 en 12 weken na de laatste injectie, bleven respectievelijk 59/59 (100%) en 55/57 (96%) honden ziektevrij op de locatie van de behandelde tumor.

De werkzaamheid van het diergeneesmiddel in geval van hooggradige tumoren (gediagnosticeerd middels cytologische classificatie) kon slechts in een beperkt aantal gevallen worden beoordeeld. Tien van de 13 tumoren in de betreffende veldstudie, die werden ingedeeld in de categorie "hooggradig" of "vermoedelijk hooggradig", werden met STELFONTA behandeld. Daarvan behaalden er 5 een volledige respons na 1 of 2 behandelingen, waarvan er 4 nog steeds tumorvrij waren op 84 dagen na de laatste behandeling. Van 3 van de 5 dieren met een volledige respons was bevestigd dat de

behandelde tumoren "hooggradig" waren en van 2 van de 5 dieren dat de tumoren "vermoedelijk hooggradig" waren.

In deze multicentrische klinische studie ontwikkelde 98% van de honden die met het diergeneesmiddel werden behandeld een wond op de locatie van de behandelde tumor (een beoogde reactie op de behandeling). 56,5% Van deze wonden was 28 dagen na de behandeling volledig genezen. 42 Dagen na de behandeling was 76,5% van de wonden volledig genezen. 84 Dagen na de behandeling was 96,5% van de wonden volledig genezen.

Farmacokinetiek

De farmacokinetische eigenschappen van tigilanol-tiglaat zijn beoordeeld in een onderzoek waarin de systemische plasmaconcentraties in 10 honden werd bepaald na intratumorale injectie van de aanbevolen dosering in 5 cutane- en 5 subcutane mestceltumoren. Er werd een dosering van 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) tumorvolume toegediend aan dieren met een tumorvolume van 0,1 tot 6,8 cm³, overeenkomend met doseringen van 0,002 tot 0,145 mg/kg lichaamsgewicht (gemiddeld 0,071 mg/kg lichaamsgewicht).

Vanwege de variërende doseringen en beperkingen in de tijdstippen van monsternamen konden de C_{max}- en AUC-waarden niet op betrouwbare wijze worden vastgesteld, maar de metingen wezen op een gemiddelde C_{max} van 5,86 ng/ml (spreiding: 0,36–11,1 ng/ml) en een gemiddelde AUC_{laatste} van 14,59 uur*ng/ml (spreiding: 1,62-28,92 uur*ng/ml). Bij het bepalen van de halfwaardetijd na intratumorale injectie werd een grote interindividuele variabiliteit waargenomen van 1,24 tot 10,8 uur. Tigilanol-tiglaat blijkt flip-flopkinetiek te vertonen (aanhoudende afgifte), aangezien bij 12 honden een aanzienlijk kortere halfwaardetijd van 0,54 uur werd vastgesteld na intraveneuze infusie van 0,075 mg/kg.

In vitro screening van metabolieten van tigilanol-tiglaat in honden-levermicrosomen wees op een halfwaardetijd van 21,8 minuten, en in totaal 13 metabolieten in hepatocyten. De metabolieten waren meer polair en geoxideerd dan de moederverbinding. Studies wezen op een aantal substituties van functionele groepen in deze metabolieten, hetgeen resulteert in een verminderde *in vitro* biologische activiteit (>60x vermindering van activiteit op PKC ten opzichte van de moederverbinding).

De excretieroute van tigilanol-tiglaat of de metabolieten ervan is niet vastgesteld. Uit de analyse van de monsters van urine, feces en speeksel van honden die met het diergeneesmiddel werden behandeld, blijkt dat tigilanol-tiglaat in geïsoleerde monsters aanwezig is, zonder dat er sprake is van een trend of consistentie, in concentraties van 11-44 ng/g (ml).

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prancūzija
Tel.: +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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

VIRBAC

Magyarország

VIRBAC HUNGARY KFT

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

VIRBAC France
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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

VIRBAC Österreich GmbH
Hildebrandgasse 27
A-1180 Wien
Tel.: +43-(0)1 21 834 260

Polska

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
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

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

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
Zweden
Tel.: +45 75521244

United Kingdom

VIRBAC LTD
Suffolk, IP30 9UP - U.K.
Tel.: 44 (0)-1359 243243