

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1 VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hund

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ml inneholder:

### **Virkestoff:**

Tigilanoltiglat 1 mg

### **Hjelpestoff:**

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar fargeløs oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)**

Hund.

### **4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter**

For behandling av inoperable, ikke-metastatiske (WHO staging) subkutane mastcelletumorer (MCT) lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen, og inoperable, ikke-metastatiske kutane mastcelletumorer hos hund.

Tumorens volum må være mindre enn eller lik 8 cm<sup>3</sup>, og tumoren må være tilgjengelig for intratumoral injeksjon.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Skal ikke brukes på mastcelletumorer med brutt overflate. Dette er for å minimere produktlekkasje fra tumorens overflate under og etter injeksjon.

Skal ikke brukes direkte i kirurgiske marginer etter kirurgisk fjerning av en svulst.

### **4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter**

Effekten av STELFONTA på mastcelletumorer er begrenset til injeksjonsstedet, da det ikke er systemisk aktivt. STELFONTA bør derfor ikke brukes ved metastatisk sykdom. Behandlingen forhindrer ikke utvikling av nye (*de novo*) mastcelletumorer.

Behandlingen forårsaker en endring i vevsarkitekturen. Det er derfor usannsynlig at en nøyaktig histologisk gradering av tumoren kan oppnås etter bruk av STELFONTA.

### **4.5 Særlige forholdsregler**

#### Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr:

Produktet må kun administreres intratumoralt, ettersom andre administrasjonsveier er assosiert med bivirkninger. Utilsiktet intravenøs administrasjon (IV) bør unngås til enhver tid, siden dette forventes å forårsake alvorlige systemiske effekter. Etter subkutan injeksjon av tigilanoltiglat viste behandlede

hunder rastløshet og vokalisering, samt alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedene, selv ved lave konsentrasjoner/doser. Injeksjon i ikke-neoplastisk vev kan forårsake en forbigående lokal respons med lokal betennelse, ødem, rødme og smerter. Tilfeller av sårdannelse er observert etter subkutan injeksjon av tigilanoltiglat.

Behandling induserer en betydelig lokal betennelsesreaksjon som vanligvis varer i omtrent 7 dager. Mer informasjon om sår er gitt i pkt. 4.6 og 5.1.

Det bør gis smertestillende ved behov, basert på veterinærens kliniske vurdering.

Enhver bandasje som brukes over behandlingsstedet må sitte løst nok til at det er plass til utvikling av lokalt ødem.

Behandling av tumorer på mukokutane overganger (øyelokk, vulva, forhud, anus, munn) og ekstremiteter (f.eks. poter, hale) kan svekke funksjonaliteten på grunn av vevstapet som er forbundet med behandlingen.

Produktet er irriterende. Bruk av produktet i nærheten av følsomme vev, spesielt øyet, bør derfor unngås.

For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger forbundet med degranulering av mastceller og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttebehandling bestående av kortikosteroider og histamin-(H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-)reseptorblokkere, både før og etter behandling (se avsnitt 4.9).

Eier bør informeres om å se etter symptomer på mastcelledegranulering. Dette inkluderer oppkast, nedsatt appetitt, anoreksi, slapphet, sterke smerter, eller omfattende hevelse/ødem. Hvis symptomer på degranuleringsreaksjoner oppstår, bør veterinær kontaktes med en gang slik at passende behandling kan startes umiddelbart.

Drikkevann skal alltid være tilgjengelig etter behandling.

Produktets sikkerhet er ikke klarlagt hos hunder under 12 måneder.

Svulster som i sin helhet ligger subkutan uten dermal involvering, kan ha vanskeligheter med å skape en utgang for fjerning av nekrotisk vev. Dette kan nødvendiggjøre incisjon for å tillate drenering av nekrotisk vev.

Produktet skal bare administreres av veterinær.

#### Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet:

##### *Særlige forholdsregler for den profesjonelle brukeren (veterinær):*

Veterinær bør informere hundeeier om forholdsreglene som må tas hjemme.

Personer med kjent overfølsomhet overfor tigilanoltiglat eller propylenglykol bør unngå kontakt med produktet. Produktet er irriterende og potensielt en hudsensibilisator.

Utsiktet selvinjeksjon kan føre til alvorlige lokale betennelsesreaksjoner, inkludert smerte, hevelse, rødme og sårdannelse/nekrose som kan ta flere måneder å hele. Forsiktighet må derfor utvises under behandlingen for å unngå selvinjeksjon. Når behandlingen gis er det viktig å ha kontroll på hunden og dens bevegelser. Sedasjon bør brukes om nødvendig. Bruk en Luer-Lock sprøyte til å administrere produktet. Ved utsiktet selvinjeksjon, kontakt lege umiddelbart og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Utsiktet eksponering på hud, i øyne eller ved svelging bør unngås. Lekkasje av produktet fra injeksjonsstedet kan forekomme rett etter administrering. Personlig beskyttelsesutstyr bestående av

ugjennomtrengelige engangshansker og vernebriller skal brukes ved håndtering av produktet og/eller når du berører injeksjonsstedet. Ved hud- eller øye-eksponering skal den utsatte huden eller øyet vaskes gjentatte ganger med vann. Hvis det oppstår symptomer som lokal rødme og hevelse, eller hvis produktet har blitt svelget, søk legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Veterinærpreparatets sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå utilsiktet selvinjeksjon, og kontakt med injeksjonsstedet, produkt som lekker fra behandlet tumor og tumorrester.

#### Særlige forholdsregler for dyreeier:

Lave nivåer av tigilanoltiglat kan være til stede i sårrester (debris) fra behandlet tumor. Behandlingsstedet bør tildekkes dersom det dannes mye sårrester, noe som kan forekomme de første ukene etter behandling. Dersom tildekking av såret er kontraindisert på grunn av helingsprosessen, må hunden holdes borte fra barn. Sårrester skal håndteres med beskyttelsesutstyr (engangshansker).

Ved kontakt med sårrester, skal det eller de berørte områdene på personen vaskes grundig. Kontaminerte områder og ting (f.eks. hundeseng) skal rengjøres/vaskes grundig.

Veterinærpreparatets sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå kontakt med injeksjonsstedet, produkt som lekker fra behandlet tumor og tumorrester.

#### **4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)**

Manipulering av mastcelletumorer kan føre til at tumorcellene degranulerer. Degranulering kan føre til hevelse og rødme på og rundt svulststedet, så vel som systemiske kliniske symptomer inkludert magesår og blødning og potensielt livstruende komplikasjoner som hypovolemisk sjokk og/eller en systemisk inflammatorisk respons. For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger forbundet med degranulering av mastceller og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttebehandling bestående av kortikosteroider og histamin-(H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-)reseptorblokkerende midler, både før og etter behandling.

Sårdannelse er en tiltenkt reaksjon på behandling og forventes i alle tilfeller etter bruk av dette veterinærpreparatet. I den pivotale feltstudien ble maksimalt såroverflateareal sett 7 dager etter behandling hos de fleste pasienter, selv om sårstørrelsen i noen få tilfeller økte i inntil 14 dager etter behandlingen. De fleste sår ble fullstendig re-epitelialisert i løpet av 28 til 42 dager etter behandling (med individuelle tilfeller som ikke var helet før dag 84 etter behandling). I de fleste tilfeller vil sårstørrelsen øke med økende tumorstørrelse. Tumorstørrelse er imidlertid ikke en pålitelig prediktor for sårets størrelse, alvorlighetsgrad og helingstid. Sårhelingen foregår sekundært med minimal intervensjon. Det kan være behov for sårbehandling hvis ansvarlig veterinær anser det som nødvendig. Sårets størrelse påvirker helingstiden.

Sårene kan utvikle seg til å dekke betydelig større områder enn tumorens opprinnelige størrelse.

Vanlig rapporterte lokale bivirkninger som smerter, blødning (blåmerke)/erytem/ødem på injeksjonsstedet, halthet i et behandlet bein og sårdannelse er relatert til lokal patologi.

#### Svært vanlige

*Milde til moderate:*

Smerte ved injeksjon.

Sårdannelse på injeksjonsstedet, assosiert med smerte og halthet.

Oppkast og takykardi.

#### Vanlige

*Alvorlige*

Halthet, smerte, sårdannelse på injeksjonsstedet og arrkontraksjon.

Letargi.

#### *Milde til moderate*

Forstørrelse av den drenerende lymfeknuten, sårinfeksjon, blødning (blåmerke), erytem og ødem. Diaré, anoreksi, vekttap, takypné, letargi, pyreksi, cystitt, nedsatt appetitt, ny neoplastisk masse, personlighets-/atferdsendringer, pruritus, tremor og hudulcerasjon.

Anemi, nøytrofili, økt antall båndnøytrofile, hypoalbuminemi, leukocytose, monocytose og forhøyet kreatinkinase (CK)

#### Mindre vanlige

##### *Alvorlige*

Infeksjon/cellulitt, nekrotisk vev i sår

Anoreksi, nedsatt appetitt, søvnighet, takykardi, nevropati og pruritus.

Leukocytose, økt antall båndnøytrofile, trombocytopeni og forhøyet ALT.

Anfall.

#### *Milde til moderate*

Dannelse av en midlertidig kul rundt såret.

Dehydrering, urininkontinens, polydipsi, polyuri, kolestase, regurgitering, melena, flatulens, forandret avføring, blødning, makulopapulært utslett, skrubbsår, dermatitt, slikking, rastløshet.

Proteinuri, trombocytose, forhøyet ALT og ALP, forhøyet bilirubin, forhøyet BUN, forhøyet GGT, forhøyet triglyserid og hyperkalemi.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

#### **4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging**

Veterinærpreparatets sikkerhet er ikke klarlagt ved bruk hos hund under drektighet eller diegiving, eller hos avlshunder. Bruk av dette veterinærpreparatet anbefales derfor ikke til disse dyrene.

#### **4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen kjente.

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er utført med veterinærpreparatet, men i feltstudier ble det ikke observert interaksjoner ved samtidig bruk av kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-reseptorblokkere (f.eks. difenhydramin/klorfeniramin og famotidin), eller med opioide analgetika (f.eks. tramadolhydroklorid).

Samtidig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er ikke undersøkt i kliniske studier ettersom samtidig bruk av NSAIDs og kortikosteroider ikke er anbefalt.

#### **4.9 Dosering og tilførselsvei**

Intratatumoral bruk.

STELFONTA leveres som hetteglass til engangsbruk for intratumoral (IT) injeksjon.

Overflaten til mastcelletumoren som skal behandles må være intakt for å minimere lekkasje av produktet etter IT-injeksjon.

Før dette veterinærpreparatet administreres, er det viktig at behandling med kortikosteroider og H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-reseptorblokkere igangsettes for å redusere risikoen for degranulering av mastceller. Se 'samtidig behandling' nedenfor.

Gi veterinærpreparatet som en enkelt dose à 0,5 ml per cm<sup>3</sup> tumorvolum. Tumorvolumet må bestemmes på doseringsdagen (etter oppstart av kortikosteroider og histamin-antagonister). Se formlene nedenfor:

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

**Maksimal dose** av veterinærpreparatet er 0,15 ml/kg kroppsvekt (tilsvarer 0,15 mg tigilanoltiglat/kg kroppsvekt), og maksimalt 4 ml totalt per hund, uavhengig av antall behandlede svulster, tumorvolum eller hundens kroppsvekt.

**Minimal dose** av veterinærpreparatet er 0,1 ml, uavhengig av tumorvolum eller hundens kroppsvekt.

Hensiktsmessige hygieniske tiltak (for eksempel barbering av pels fra området som skal behandles) bør utføres før behandlingen.

Når riktig dose av veterinærpreparatet er bestemt, skal det nødvendige volumet trekkes opp i en steril Luer-Lock sprøyte med en 23-27 Gauge kanyle.

Forsiktighet bør utvises for å minimere risikoen for degranulering; unngå manipulering av svulsten. Sett nålen inn i svulstmassen gjennom ett enkelt injeksjonssted for å injisere veterinærpreparatet. Legg et jevnt trykk på sprøytetempelet og beveg nålen frem og tilbake («Fanning technique») for å injisere veterinærpreparatet på forskjellige steder i svulsten. Vær nøye med å kun injisere veterinærpreparatet i selve tumormassen (ingen injeksjon i marginene eller utenfor svulstens periferi).

Når hele dosen av veterinærpreparatet er gitt, la nålen bli værende i svulsten i opptil 5 sekunder for å tillate vevsspredning før nålen fjernes.

Det behandlede området bør tildekkes den første dagen etter behandling for å forhindre direkte kontakt med produktrester/-lekkasje. Håndter tildekkingen med hansker for å unngå kontakt med produktet. Såret bør tildekkes ved mye sårrester (debris) / avskalling av vev, noe som kan forekomme de første ukene etter behandling.

Hvis tumorvev fortsatt kan påvises 4 uker etter den første behandlingen og overflaten av restmassen er intakt, kan behandlingen gjentas. Størrelsen på den resterende svulsten skal måles og den nye dosen beregnes utfra volumet på restmassen før den andre dosen administreres.

### **Samtidig behandling**

Følgende legemidler må gis parallelt med hver behandling med STELFONTA for å redusere risikoen for degranulering av mastceller:

**Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon):** Start 2 dager før behandling med STELFONTA. Start med en total daglig dose på 1 mg/kg fordelt på to doseringer: 0,5 mg/kg PO to ganger daglig (BID) i totalt 7 dager (2 dager før STELFONTA, samme dag som STELFONTA, og

deretter i 4 dager til). Reduser deretter kortikosteroid-dosen til én enkelt dose på 0,5 mg/kg oralt en gang om dagen (PO SID) og gi dette i 3 dager.

**H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-reseptorblokkerende midler:** Start på dagen for administrering av STELFONTA og fortsett i totalt 8 dager (se pkt. 5.1).

#### **4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig**

I en laboratoriestudie som inkluderte unge friske Beagle hannhunder ble det observert symptomer på overdose (oppkast) etter 15 minutters intravenøs infusjon med 0,05 mg tigilanoltiglat/kg kroppsvekt. Flere symptomer (ustø gange, sideleie, takypné) ble observert etter 15 minutter intravenøs infusjon med en dose på 0,10-0,15 mg/kg kroppsvekt. Disse symptomene var alvorlige, men selvbegrensende. Apati, mydriasis, anfall og død ble sett etter en dose på 0,225 mg/kg kroppsvekt gitt som en 15 minutters intravenøs infusjon.

Det finnes ingen kjent antidot for overdosering av STELFONTA. Ved bivirkninger under eller etter overdosering bør støttebehandling gis etter veterinærens vurdering.

#### **4.11 Tilbakeholdelsestid(er)**

Ikke relevant

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel – Proteinkinase C-aktivator, tigilanoltiglat ATC vet-kode: QL01XX91

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakodynamikken til tigilanoltiglat er undersøkt i flere *in vitro* og *in vivo* musestudier; ingen farmakodynamiske studier ble utført på hund eller på MCT-celler. I disse ikke-kliniske farmakologistudiene ble det vist at tigilanol tiglalte aktiverer proteinkinase C (PKC) signaleringskaskaden. I tillegg induseres nekrose i celler som er i direkte kontakt med tigilanoltiglat.

Én enkelt intratumoral injeksjon av tigilanoltiglat ble vist å igangsette en rask og lokal inflammatorisk respons via aktivering av PKC, tap av integriteten til tumorvaskulaturen og induksjon av tumorcelledød. Disse prosessene førte til haemorrhagisk nekrose og destruksjon av svulstmassen.

Hos hunder behandlet med tigilanoltiglat fører behandling til en akutt inflammatorisk respons med hevelse og erytem som brer seg ut til tumorens marginer og vev i umiddelbar nærhet. Denne akutte inflammasjonen opphører generelt innen 48 til 96 timer. Nekrotisk destruksjon av tumoren observeres vanligvis innen 4 til 7 dager etter behandling, men noen ganger tar det lengre tid. Hos hund er dette karakterisert ved at tumoren blir svart, mindre og «mykere», og ved at det lekker ut en stor mengde tykt materiale bestående av tumorrester og størknet blod. Den nekrotiske tumormassen vil begynne å falle av via den iskemiske overflaten og det dannes et sår med en lomme eller en krateraktig defekt. Deretter fyller friskt granulasjonsvev defekten, og såret lukkes vanligvis fullstendig innen 4 til 6 uker.

Veterinærpreparatets effekt og sikkerhet ble undersøkt i en klinisk multisenterstudie som inkluderte 123 privateide hunder med én enkelt mastcelletumor som målte opptil 10 cm<sup>3</sup> på tidspunktet for den første behandlingen.

Hunder som var 1 år eller eldre ble inkludert i studien hvis de var diagnostisert med en subkutan MCT lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen, eller en kutan MCT, i WHO stadium Ia eller IIIa uten involvering av regionale lymfeknuter og uten kliniske symptomer på systemisk sykdom. Hundene

hadde en målbar svulst som var mindre enn  $10 \text{ cm}^3$  med en intakt, uskadet overflate, og som ikke var et tilbakefall etter kirurgi, strålebehandling eller systemisk terapi.

Følgende samtidig medisinerings ble gitt: Prednison eller prednisolon ble startet 2 dager før studiebehandlingen i en dose på  $0,5 \text{ mg/kg}$  oralt to ganger daglig i 7 dager (2 dager før behandling, på behandlingsdagen og 4 dager etter behandlingen), deretter  $0,5 \text{ mg/kg}$  en gang daglig i ytterligere 3 dager. Famotidin ( $0,5 \text{ mg/kg}$  oralt to ganger daglig) og difenhydramin ( $2 \text{ mg/kg}$  oralt to ganger daglig) ble startet på dagen for studiebehandling og fortsatte i 7 dager. Studiebehandling (STELFONTA) ble gitt en gang på behandlingsdagen og igjen 4 uker senere hvis resttumor ble påvist. Behandlingsrespons ble vurdert ved hjelp av RECIST-score: fullstendig ('complete') respons (CR), partiell respons (PR), stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD).

Fire uker etter første behandling oppnådde 60/80 (75 %) fullstendig respons (CR), og ytterligere fire uker senere ble CR observert hos 8/18 (44,4 %) av de gjenværende hundene som ble behandlet to ganger. Dermed var det totalt 68/78 (87,2 %) av hundene som oppnådde CR etter en til to doser av veterinærpreparatet. Av de behandlede hundene med CR som var tilgjengelige for oppfølging 8 og 12 uker etter den siste injeksjonen, forble henholdsvis 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sykdomsfri på stedet for den behandlede svulsten

Veterinærpreparatets effekt på høygradige mastcelletumorer (som bestemt ved cytologisk gradering) har bare blitt undersøkt i et begrenset antall tilfeller. 10 av 13 svulster i studien som ble kategorisert som enten "høygradig" eller "mistenkt høygradig" ble behandlet med Stelfonta. Av disse oppnådde 5 fullstendig respons (CR) etter en eller to behandlinger, hvorav 4 fortsatt var tumorfri 84 dager etter siste behandling. Blant de 5 tilfellene som oppnådde CR, ble 3 bekreftet å være "høygradige", og 2 var "mistenkt høygradige".

I den kliniske multisenterstudien utviklet 98 % av hundene et sår på stedet for den behandlede svulsten (en forventet reaksjon på behandlingen). 56,5 % av disse sårene var fullstendig helet 28 dager etter behandling. 42 dager etter behandling var 76,5 % av sårene helet. Innen 84 dager etter behandling var 96,5 % av sårene helet.

## 5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Farmakokinetiske parametre for tigilanoltiglat ble evaluert i en studie som fulgte systemiske plasmanivåer hos 10 hunder etter intratumoral injeksjon i 5 kutane og 5 subkutane MCTer. En dose på  $0,5 \text{ mg/cm}^3$  ( $= 0,5 \text{ ml/cm}^3$ ) tumorvolum ble brukt hos dyr med tumorvolum fra 0,1 til  $6,8 \text{ cm}^3$ . Dette førte til doser fra 0,002 til 0,145  $\text{mg/kg}$  kroppsvekt (gjennomsnittlig 0,071  $\text{mg/kg}$  kroppsvekt).

På grunn av forskjellige doser og begrensninger i prøvetakingstidspunktene, kunne ikke en pålitelig fastsettelse av  $C_{\text{max}}$  og AUC-verdier oppnås, men resultatene indikerer en gjennomsnittlig  $C_{\text{max}}$  på 5,86  $\text{ng/ml}$  (range: 0,36 - 11,1  $\text{ng/ml}$ ) og en gjennomsnittlig  $\text{AUC}_{\text{last}}$  på 14,59 timer\* $\text{ng/ml}$  (range: 1,62-28,92 timer\* $\text{ng/ml}$ ). Stor interindividuell variabilitet ble observert ved fastsettelse av halveringstid etter intratumoral injeksjon; fra 1,24 til 10,8 timer. Tigilanoltiglat ser ut til å ha «flip-flop-kinetikk» (vedvarende frigjøringshastighet) ettersom en betydelig kortere halveringstid (0,54 timer) ble sett etter intravenøs infusjon av 0,075  $\text{mg/kg}$  hos 12 hunder.

*In vitro* screening av metabolitter i mikrosomer i lever hos hund viste at halveringstiden til tigilanoltiglat i hepatocytter var 21,8 minutter og at det var totalt 13 metabolitter. Metabolittene var mer polare og oksygenerte enn morsubstansen. Studier har vist at noen funksjonelle gruppesubstitusjoner av denne typen innehar redusert *in vitro* biologisk aktivitet ( $> 60x$  reduksjon av aktivitet på PKC sammenlignet med morsubstansen).

Utskillelsesveien for tigilanoltiglat og dens metabolitter er ikke klarlagt. Analyser av urin-, feces- og spyttprøver fra hunder behandlet med veterinærpreparatet har vist tilstedeværelse av tigilanoltiglat 11-44  $\text{ng/g}$  (ml) i enkeltprøver uten noen påvisbar trend eller konsistens.



## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Liste over hjelpestoffer**

Propylenglykol  
Natriumacetattrihydrat  
Eddiksyre, konsentrert  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Relevante uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

### **6.3 Holdbarhet**

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 42 måneder.  
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: Brukes umiddelbart.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Indre emballasje, type og sammensetning**

Fargeløst hetteglass som inneholder 2 ml. Hetteglasset er lukket med en propp av belagt klorbutylgummi og et «flip-off»-lokk av polypropylen med aluminiumsforsegling.

#### Pakningsstørrelse:

1 hetteglass per pappeske.

### **6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater**

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/2/19/248/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/01/2020.

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{DD/måned/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>)

## **FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK**

Ikke relevant.

## **VEDLEGG II**

- A. PRODUSENT ANSVARLIG FOR UTSLIPP AV BATCH**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRENSNINGER VEDRØRENDE LEVERING OG BRUK**
- C. ERKLÆRING OM MRL**
- D. ANDRE BETINGELSER OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse på produsenten som er ansvarlig for utgivelse av batch

Virbac

Iere avenue

2065m L I D

06516 Carros

Frankrike

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Veterinærpreparatet er underlagt reseptplikt.

**C. MRL-STATUS**

Ikke relevant.

**D. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV  
VETERINÆRPREPARATET**

Skal kun brukes av veterinær.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Pappeske**

**1 VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hund  
tigilanol tiglalte

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

tigilanol toglalte 1 mg/ml

**3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

**4. PAKNINGSSTØRRELSE**

2 ml

**5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Hund

**6. INDIKASJON(ER)**

**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intratumoral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**

**9. SPEIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Utsiktet injeksjon er farlig

**10. UTLØPSDATO**

EXP {måned/år}  
Etter anbrudd brukes umiddelbart.

**11. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE**

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

**13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT**

Til dyr. Reseptpliktig.

**14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

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

**16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)**

EU/2/19/248/001

**17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**

Hetteglass 2 ml

**1 VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hund  
tigilanol tiglate



**2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)**

tigilanol tiglate 1 mg/ml

**3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2 ml

**4. ADMINISTRERINGSVEI(ER)**

Intratumoral bruk.

**5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**

**6. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**7. UTLØPSDATO**

EXP {måned/år}  
Etter anbrudd brukes umiddelbart.

**8. TEKSTEN "TIL DYR"**

Til dyr.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

**PAKNINGSVEDLEGG:**  
**STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning for hunder**

**1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE**

Innehaver av markedsføringstillatelse:

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

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

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

**2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hund  
tigilanoltiglat

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

Hver ml inneholder:

**Virkestoff:**

Tigilanoltiglat      1 mg

**4. INDIKASJON(ER)**

For behandling av inoperable, ikke-metastatiske (WHO staging) subkutane mastcelletumorer (MCT) lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen, og inoperable, ikke-metastatiske kutane mastcelletumorer hos hund.

Tumorens volum må være mindre enn eller lik 8 cm<sup>3</sup>, og tumoren må være tilgjengelig for intratumoral injeksjon.

**5. KONTRAINDIKASJONER**

Skal ikke brukes på mastcelletumorer med brutt overflate. Dette er for å minimere produktlekkasje fra tumorens overflate under og etter injeksjon.

Skal ikke brukes direkte i kirurgiske marginer etter kirurgisk fjerning av en svulst.

**6. BIVIRKNINGER**

Manipulering av mastcelletumorer kan føre til at tumorcellene degranulerer. Degranulering kan føre til hevelse og rødme på og rundt svulststedet, så vel som systemiske kliniske symptomer inkludert magesår og blødning og potensielt livstruende komplikasjoner som hypovolemisk sjokk og/eller en

systemisk inflammatorisk respons. For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger forbundet med degranulering av mastceller og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttebehandling bestående av kortikosteroider og histamin-(H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-)reseptorblokkerende midler, både før og etter behandling.

Sårdannelse er en tiltenkt reaksjon på behandling og forventes i alle tilfeller etter bruk av dette veterinærpreparatet. I den pivotale feltstudien ble maksimalt såroverflateareal sett 7 dager etter behandling hos de fleste pasienter, selv om sårstørrelsen i noen få tilfeller økte i inntil 14 dager etter behandlingen. De fleste sår ble fullstendig re-epitelialisert i løpet av 28 til 42 dager etter behandling (med individuelle tilfeller som ikke var helet før dag 84 etter behandling). I de fleste tilfeller vil sårstørrelsen øke med økende tumorstørrelse. Tumorstørrelse er imidlertid ikke en pålitelig prediktor for sårets størrelse, alvorlighetsgrad og helingstid. Sårhelingen foregår sekundært med minimal intervensjon. Det kan være behov for sårbehandling hvis ansvarlig veterinær anser det som nødvendig. Sårets størrelse påvirker helingstiden.

Sårene kan utvikle seg til å dekke betydelig større områder enn tumorens opprinnelige størrelse.

Vanlig rapporterte lokale bivirkninger som smerter, blødning (blåmerke)/erytem/ødem på injeksjonsstedet, halthet i et behandlet bein og sårdannelse er relatert til lokal patologi.

#### Svært vanlige

##### *Milde til moderate*

Smerte ved injeksjon.

Sårdannelse på injeksjonsstedet, assosiert med smerte og halthet.

Oppkast og rask hjerterefreknens.

#### Vanlige

##### *Alvorlige*

Halthet, smerte, sårdannelse på injeksjonsstedet og arrkontraksjon.

Letargi.

##### *Milde til moderate*

Forstørrelse av drenerende lymfeknuten, sårinfeksjon, blødning (blåmerke), erytem (rødme) og ødem (hevelse).

Diaré, anoreksi, vekttap, takypné (rask pust), letargi, feber, cystitt, nedsatt appetitt, ny neoplastisk masse, personlighets-/atferdsendringer, kløe, skjelvinger/tremor og hudulcerasjon.

Anemi, nøytrofili, økt antall båndnøytrofile, hypoalbuminemi, leukocytose, monocytose og forhøyet kreatinkinase (CK)

#### Mindre vanlige

##### *Alvorlige*

Infeksjon/cellulitt, nekrotisk vev i sår

Anoreksi, nedsatt appetitt, søvnighet, rask hjerterefreknens, nevropati og kløe.

Leukocytose, økt antall båndnøytrofile, trombocytopeni og forhøyet ALT.

Anfall.

##### *Milde til moderate*

Dannelse av en midlertidig kul rundt såret.

Dehydrering, urininkontinens, polydipsi (økt drikkelyst), polyuri (økt urinering), gallestase, regurgitering (gulping), melena, flatulens, forandret avføring, blødning, makulopapulært utslett, skrubbsår, dermatitt, slikking, rastløshet.

Proteinuri, trombocytose, forhøyet ALT og ALP, forhøyet bilirubin, forhøyet BUN, forhøyet GGT, forhøyet triglyserid og hyperkalemi.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)

- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller hvis du tror at medisinen ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

## 7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund



## 8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

STELFONTA leveres som hetteglass til engangsbruk for intratumoral (IT) injeksjon.

Overflaten til mastcelletumoren som skal behandles må være intakt for å minimere lekkasje av produktet etter IT-injeksjon.

Før dette veterinærpreparatet administreres er det viktig at behandling med kortikosteroider og H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-reseptorblokkere igangsettes for å redusere risikoen for degranulering av mastceller. Se 'samtidig behandling' nedenfor.

Gi veterinærpreparatet som en enkelt dose à 0,5 ml per cm<sup>3</sup> tumorvolum. Tumorvolumet må bestemmes på doseringsdagen (etter oppstart av kortikosteroider og histamin-antagonister). Se formlene nedenfor:

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

**Maksimal dose** av veterinærpreparatet er 0,15 ml/kg kroppsvekt (tilsvarer 0,15 mg tigilanoltiglat/kg kroppsvekt), og maksimalt 4 ml totalt per hund, uavhengig av antall behandlede svulster, tumorvolum eller hundens kroppsvekt.

**Minimumsdosen** av veterinærpreparatet er 0,1 ml, uavhengig av tumorvolum eller hundens kroppsvekt.

## 9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

Hensiktsmessige hygieniske tiltak (for eksempel barbering av pels fra området som skal behandles) bør utføres før behandlingen.

Når riktig dose av veterinærpreparatet er bestemt, skal det nødvendige volumet trekkes opp i en steril Luer-Lock sprøyte med en 23-27 Gauge kanyle.

Forsiktighet bør utvises for å minimere risikoen for degranulering; unngå manipulering av svulsten. Sett nålen inn i svulstmassen gjennom ett enkelt injeksjonssted for å injisere veterinærpreparatet. Legg et jevnt trykk på sprøytstempelet og beveg nålen frem og tilbake («Fanning technique») for å injisere veterinærpreparatet på forskjellige steder i svulsten. Vær nøye med å kun injisere veterinærpreparatet i selve tumormassen (ingen injeksjon i marginene eller utenfor svulstens periferi).

Når hele dosen av veterinærpreparatet er gitt, la nålen bli værende i svulsten i opptil 5 sekunder for å tillate vevsspredning før nålen fjernes.

Det behandlede området bør tildekkes den første dagen etter behandling for å forhindre direkte kontakt med produktrester/-lekkasje. Håndter tildekkingen med hansker for å unngå kontakt med produktet. Såret bør tildekkes ved mye sårrester (debris) / avskalling av vev, noe som kan forekomme de første ukene etter behandling.

Hvis tumorvev fortsatt kan påvises 4 uker etter den første behandlingen og overflaten av restmassen er intakt, kan behandlingen gjentas. Størrelsen på den resterende svulsten skal måles og den nye dosen beregnes utfra volumet på restmassen før den andre dosen administreres.

### **Samtidig behandling**

Følgende legemidler må gis parallelt med hver behandling med STELFONTA for å redusere risikoen for mastcelledegranulering:

**Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon):** Start 2 dager før behandling med STELFONTA. Start med en total daglig dose på 1 mg/kg fordelt på to doseringer: 0,5 mg/kg PO to ganger daglig (BID) i totalt 7 dager (2 dager før STELFONTA, samme dag som STELFONTA, og deretter i 4 dager til). Reduser deretter kortikosteroid-dosen til én enkelt dose på 0,5 mg/kg oralt en gang om dagen (PO SID) og gi dette i 3 dager.

**H1- og H2-reseptorblokkerende midler:** Start på dagen for administrering av STELFONTA og fortsett i totalt 8 dager.

### **10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**

Ikke relevant

### **11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal brukes umiddelbart etter åpning.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

### **12. SPESIELLE ADVARSLER**

Spesielle advarsler for de enkelte målarter:

Effekten av STELFONTA på mastcelletumorer er begrenset til injeksjonsstedet, da det ikke er systemisk aktivt. STELFONTA bør derfor ikke brukes ved metastatisk sykdom. Behandlingen forhindrer ikke utvikling av nye (*de novo*) mastcelletumorer.

Behandling forårsaker en endring i vevsarkitekturen. Det er derfor usannsynlig at en nøyaktig histologisk gradering av tumoren kan oppnås etter bruk av STELFONTA.

#### Spesielle forholdsregler for bruk til dyr:

Produktet må kun administreres intratumoralt, ettersom andre administrasjonsveier er forbundet med bivirkninger. Utisiktet intravenøs administrasjon (IV) bør unngås til enhver tid, siden dette forventes å forårsake alvorlige systemiske effekter.

Etter subkutan injeksjon av tigilanoltiglat viste behandlede hunder rastløshet og vokalisering, samt alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedene, selv ved lave konsentrasjoner/doser. Injeksjon i ikke-neoplastisk vev kan forårsake en forbigående lokal respons med lokal betennelse, ødem, rødme og smerter. Tilfeller av sår dannelse er observert etter subkutan injeksjon av tigilanoltiglat.

Behandling induserer en betydelig lokal betennelsesreaksjon som vanligvis varer i omtrent 7 dager.

Det bør gis smertestillende ved behov, basert på veterinærens kliniske vurdering.

Enhver bandasje som brukes over behandlingsstedet må sitte løst nok til at det er plass til utvikling av lokalt ødem.

Behandling av tumorer på mukokutane overganger (øyelokk, vulva, forhud, anus, munn) og ekstremiteter (f.eks. poter, hale) kan svekke funksjonaliteten på grunn av vevstapet som er forbundet med behandlingen.

Produktet er irriterende. Bruk av produktet i nærheten av følsomme vev, spesielt øyet, bør derfor unngås.

For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger forbundet med degranulering av mastceller og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttebehandling bestående av kortikosteroider og histamin-(H1- og H2-)reseptorblokkere, både før og etter behandling.

Eier bør informeres om å se etter symptomer på mastcelledegranulering. Dette inkluderer oppkast, nedsatt appetitt, anoreksi, slapphet, sterke smerter, eller omfattende hevelse/ødem. Hvis symptomer på degranuleringsreaksjoner oppstår bør veterinær kontaktes med en gang, slik at passende behandling kan startes umiddelbart.

Drikkevann skal alltid være tilgjengelig etter behandling.

Veterinærpreparatets sikkerhet er ikke klarlagt hos hunder under 12 måneder.

Svulster som i sin helhet ligger subkutan uten dermal involvering kan ha vanskeligheter med å skape en utgang for fjerning av nekrotisk vev. Dette kan nødvendiggjøre incisjon for å tillate drenering av nekrotisk vev.

Produktet skal bare administreres av veterinær.

#### Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet:

##### Særlige forholdsregler for den profesjonelle brukeren (veterinær):

Veterinær bør informere hundeeier om forholdsreglene som må tas hjemme.

Personer med kjent overfølsomhet overfor tigilanoltiglat eller propylenglykol bør unngå kontakt med produktet. Produktet er irriterende og potensielt en hudsensibilisator.

Utsiktet selvinjeksjon kan føre til alvorlige lokale betennelsesreaksjoner, inkludert smerte, hevelse, rødme og sårdannelse/nekrose som kan ta flere måneder å hele. Forsiktighet må derfor utvises under behandlingen for å unngå selvinjeksjon. Når behandlingen gis er det viktig å ha kontroll på hunden og dens bevegelser. Sedasjon bør brukes om nødvendig. Bruk en Luer-Lock sprøyte til å administrere produktet. Ved utsiktet selvinjeksjon, kontakt lege umiddelbart og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Utsiktet eksponering på hud, i øyne eller ved svelging bør unngås. Lekkasje av produktet fra injeksjonsstedet kan forekomme rett etter administrering. Personlig beskyttelsesutstyr bestående av ugjennomtrengelige engangshansker og vernebriller skal brukes ved håndtering av produktet og/eller når du berører injeksjonsstedet. Ved hud- eller øye-eksponering, vask den utsatte huden eller øyet gjentatte ganger med vann. Hvis det oppstår symptomer som lokal rødme og hevelse, eller hvis produktet har blitt svelget, søk legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Veterinærpreparatets sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå utsiktet selvinjeksjon, og kontakt med injeksjonsstedet, produkt som lekker fra behandlet tumor og tumorrester.

#### Særlige forholdsregler for dyreeier:

Lave nivåer av tigilanoltiglat kan være til stede i sårrester (debris) fra behandlet tumor. Behandlingsstedet bør tildekkes dersom det dannes mye sårrester, noe som kan forekomme de første ukene etter behandling. Dersom tildekking av såret er kontraindisert på grunn av helingsprosessen, må hunden holdes borte fra barn. Sårrester skal håndteres med beskyttelsesutstyr (engangshansker).

Ved kontakt med sårrester, skal det eller de berørte områdene på personen vaskes grundig. Kontaminerte områder og ting (f.eks. hundeseng) skal rengjøres/vaskes grundig.

Veterinærpreparatets sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå kontakt med injeksjonsstedet, produkt som lekker fra behandlet tumor og tumorrester.

#### Drektighet, diegivning og fertilitet:

Veterinærpreparatets sikkerhet er ikke klarlagt ved bruk hos hund under drektighet eller diegivning, eller hos avlshunder. Bruk av dette veterinærpreparatet anbefales derfor ikke til disse dyrene.

#### Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er utført med veterinærpreparatet, men i feltstudier ble det ikke observert interaksjoner ved samtidig bruk av kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-reseptorblokkere (f.eks. difenhydramin/klorfeniramin og famotidin), eller med opioide analgetika (f.eks. tramadolhydroklorid).

Samtidig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er ikke undersøkt i kliniske studier ettersom samtidig bruk av NSAIDs og kortikosteroider ikke er anbefalt.

#### Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter):



I en laboratoriestudie som inkluderte unge friske Beagle hannhunder ble det observert symptomer på overdose (oppkast) etter 15 minutters intravenøs infusjon med 0,05 mg tigilanoltiglat/kg kroppsvekt. Flere symptomer (ustø gange, sideleie, takypné) ble observert etter 15 minutter intravenøs infusjon med en dose på 0,10-0,15 mg/kg kroppsvekt. Disse symptomene var alvorlige, men selvbegrensede. Apati, mydriasis, anfall og død ble sett etter en dose på 0,225 mg/kg kroppsvekt gitt som en 15 minutters intravenøs infusjon.

Det finnes ingen kjent antidot for overdosering av STELFONTA. Ved bivirkninger under eller etter overdosering bør støttebehandling gis etter veterinærens vurdering.

### **13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE**

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

### **14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG**

Detaljert informasjon om dette veterinærlegemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>)

### **15. YTTERLIGERE INFORMASJON**

Pakningsstørrelse: 2 ml hetteglass

#### **Virkningsmekanisme**

Virkningsmekanismen til tigilanoltiglat er undersøkt i flere *in vitro* og *in vivo* musestudier; ingen farmakodynamiske studier ble utført på hund eller på MCT-celler. I disse ikke-kliniske farmakologistudiene ble det vist at tigilanoltiglat aktiverer proteinkinase C (PKC) signaleringskaskaden. I tillegg induseres nekrose i celler som er i direkte kontakt med tigilanoltiglat.

Én enkelt intratumoral injeksjon av tigilanoltiglat ble vist å igangsette en rask og lokal inflammatorisk respons via aktivering av PKC, tap av integriteten til tumorvaskulaturen og induksjon av tumorcelledød. Disse prosessene førte til haemorrhagisk nekrose og destruksjon av svulstmassen.

Hos hunder behandlet med tigilanoltiglat fører behandling til en akutt inflammatorisk respons med hevelse og erytem som brer seg ut til tumorens marginer og vev i umiddelbar nærhet. Denne akutte inflammasjonen opphører generelt innen 48 til 96 timer. Nekrotisk destruksjon av tumoren observeres vanligvis innen 4 til 7 dager etter behandling, men noen ganger tar det lengre tid. Hos hund er dette karakterisert ved at tumoren blir svart, mindre og «mykere», og ved at det lekker ut en stor mengde tykt materiale bestående av tumorrester og størknet blod. Den nekrotiske tumormassen vil begynne å falle av via den iskemiske overflaten og det dannes et sår med en lomme eller en krateraktig defekt. Deretter fyller friskt granulasjonsvev defekten, og såret lukkes vanligvis fullstendig innen 4 til 6 uker.

#### **Effekt**

Veterinærpreparatets effekt og sikkerhet ble undersøkt i en klinisk multisenterstudie som inkluderte 123 privateide hunder med én enkelt mastcelletumor som målte opp til 10 cm<sup>3</sup> på tidspunktet for den første behandlingen.

Hunder som var 1 år eller eldre ble inkludert i studien hvis de var diagnostisert med en subkutan MCT lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen, eller en kutan MCT, i WHO stadium Ia eller IIIa uten involvering av regionale lymfeknuter og uten kliniske symptomer på systemisk sykdom. Hundene

hadde en målbar svulst som var mindre enn  $10 \text{ cm}^3$  med en intakt, uskadet overflate, og som ikke var et tilbakefall etter kirurgi, strålebehandling eller systemisk terapi.

Følgende samtidig medisinerings ble gitt: Prednison eller prednisolon ble startet 2 dager før studiebehandlingen i en dose på  $0,5 \text{ mg/kg}$  oralt to ganger daglig i 7 dager (2 dager før behandling, på behandlingsdagen og 4 dager etter behandlingen), deretter  $0,5 \text{ mg/kg}$  en gang daglig i ytterligere 3 dager. Famotidin ( $0,5 \text{ mg/kg}$  oralt to ganger daglig) og difenhydramin ( $2 \text{ mg/kg}$  oralt to ganger daglig) ble startet på dagen for studiebehandling og fortsatte i 7 dager. Studiebehandling (STELFONTA) ble gitt en gang på behandlingsdagen og igjen 4 uker senere hvis resttumor ble påvist. Behandlingsrespons ble vurdert ved hjelp av RECIST-score: fullstendig ('complete') respons (CR), partiell respons (PR), stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD).

Fire uker etter første behandling oppnådde 60/80 (75 %) fullstendig respons (CR), og ytterligere fire uker senere ble CR observert hos 8/18 (44,4 %) av de gjenværende hundene som ble behandlet to ganger. Dermed var det totalt 68/78 (87,2 %) av hundene som oppnådde CR etter en til to doser av veterinærpreparatet. Av de behandlede hundene med CR som var tilgjengelige for oppfølging 8 og 12 uker etter den siste injeksjonen, forble henholdsvis 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sykdomsfri på stedet for den behandlede svulsten.

Veterinærpreparatets effekt på høygradige mastcelletumorer (som bestemt ved cytologisk gradering) har bare blitt undersøkt i et begrenset antall tilfeller. 10 av 13 svulster i studien som ble kategorisert som enten "høygradig" eller "mistenkt høygradig" fikk Stelfonta. Av disse oppnådde 5 fullstendig respons (CR) etter en eller to behandlinger, hvorav 4 fortsatt var tumorfri 84 dager etter siste behandling. Blant de 5 tilfellene som oppnådde CR, ble 3 bekreftet å være "høygradige", og 2 var "mistenkt høygradige".

I den kliniske multisenterstudien utviklet 98 % av hundene et sår på stedet for den behandlede svulsten (en forventet reaksjon på behandlingen). 56,5 % av disse sårene var fullstendig helet 28 dager etter behandling. 42 dager etter behandling var 76,5 % av sårene helet. Innen 84 dager etter behandling var 96,5 % av sårene helet.

### **Farmakokinetikk**

Farmakokinetiske parametere for tigilanoltiglat ble evaluert i en studie som fulgte systemiske plasmanivåer hos 10 hunder etter intratumoral injeksjon i 5 kutane og 5 subkutane MCTer. En dose på  $0,5 \text{ mg/cm}^3$  ( $= 0,5 \text{ ml/cm}^3$ ) tumorvolum ble brukt hos dyr med tumorvolum fra 0,1 til  $6,8 \text{ cm}^3$ . Dette førte til doser fra 0,002 til  $0,145 \text{ mg/kg}$  kroppsvekt (gjennomsnittlig  $0,071 \text{ mg/kg}$  kroppsvekt).

På grunn av forskjellige doser og begrensninger i prøvetakingstidspunktene, kunne ikke en pålitelig fastsettelse av  $C_{\max}$  og AUC-verdier oppnås, men resultatene indikerer en gjennomsnittlig  $C_{\max}$  på  $5,86 \text{ ng/ml}$  (range:  $0,36 - 11,1 \text{ ng/ml}$ ) og en gjennomsnittlig  $AUC_{\text{last}}$  på  $14,59 \text{ timer} \cdot \text{ng/ml}$  (range:  $1,62 - 28,92 \text{ timer} \cdot \text{ng/ml}$ ). Stor interindividuell variabilitet ble observert ved fastsettelse av halveringstid etter intratumoral injeksjon; fra 1,24 til 10,8 timer. Tigilanoltiglat ser ut til å ha «flip-flop-kinetikk» (vedvarende frigjøringshastighet) ettersom en betydelig kortere halveringstid ( $0,54 \text{ timer}$ ) ble sett etter intravenøs infusjon av  $0,075 \text{ mg/kg}$  hos 12 hunder.

*In vitro* screening av metabolitter i mikrosomer i lever hos hund viste at halveringstiden til tigilanoltiglat i hepatocytter var 21,8 minutter og at det var totalt 13 metabolitter. Metabolittene var mer polare og oksygenerte enn morsubstansen. Studier har vist at noen funksjonelle gruppesubstitusjoner av denne typen innehar redusert *in vitro* biologisk aktivitet ( $> 60x$  reduksjon av aktivitet på PKC sammenlignet med morsubstansen).

Utskillelsesveien for tigilanoltiglat og dens metabolitter er ikke klarlagt. Analyser av urin-, feces- og spyttprøver fra hunder behandlet med veterinærpreparatet har vist tilstedeværelse av tigilanoltiglat  $11 - 44 \text{ ng/g (ml)}$  i enkeltprøver uten noen påvisbar trend eller konsistens.

For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet, ta kontakt med lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prancūzija  
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

**Република България**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> 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  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francie  
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

**Magyarország**

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

**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<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prantsusmaa  
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

**Ελλάδα**

VIRBAC HELLAS SA  
13<sup>ο</sup> 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<sup>e</sup> rue LID  
FR-06517 Carros  
Tél : +33 805 05 55 55

**Hrvatska**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francuska  
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Irland**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
France  
Tel: + 33 (0) 4 92 08 73 00

**Malta**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Franța  
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Slovenija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francija  
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Ísland**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> 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<sup>ο</sup> χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,

EL-14452, Μεταμόρφωση

Ελλάδα

Τηλ. : +30 2106219520

**Latvija**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francija

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

**Slovenská republika**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

Francúzsko

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

**Suomi/Finland**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID

06516 Carros

Ranska

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

**Sverige**

VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige

SE-171 21 Solna

Sverige

Tel: +45 75521244

**United Kingdom**

VIRBAC LTD

Suffolk, IP30 9UP - U.K.

Tel: 44 (0)-1359 243243