

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvätska, lösning för hundar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller:

Aktiv substans:

tigilanoltiglat 1 mg

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hundar.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För behandling av icke-resecerbara, icke-metastatiska (WHO:s stadieindelning) subkutana mastcellstumörer lokaliserade vid eller distalt om armbågen eller hasen, och icke-resecerbara, icke-metastatiska kutana mastcellstumörer hos hundar.

Tumörerna måste vara mindre än eller lika med 8 cm³ i volym, och måste vara åtkomliga för intratumoral injektion.

4.3 Kontraindikationer

För att minimera läckage av läkemedlet från tumörytan vid injektionen ska läkemedlet bara ges i mastcellstumörer som är intakta.

Produkten får inte ges direkt i de kirurgiska randzonerna efter ett kirurgiskt ingrepp för att avlägsna en tumör.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Effekten av STELFONTA på mastcellstumörer är begränsad till injektionsstället, då läkemedlet inte är systemiskt aktivt. STELFONTA ska därför inte användas vid metastatisk sjukdom. Behandlingen förhindrar inte utvecklingen av *de novo*-mastcellstumörer.

Behandlingen orsakar en förändring i vävnadsarkitekturen. Det är därför inte troligt att ett exakt histologiskt tumörstadium kan utrönas efter behandling.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Produkten får bara ges intratumoralt, eftersom andra injektionsvägar är förknippade med biverkningar. Oavsiktlig intravenös (iv) administrering ska alltid undvikas, eftersom detta förväntas orsaka allvarliga systemiska effekter. Även när låga koncentrationer/doser av tigilanoltiglat injiceras subkutant kan det leda till att de behandlade hundarna uppvisar rastlöshet och vokaliserings, samt allvarliga lokala reaktioner på injektionsställena. Injektion i non-neoplastiska vävnader kan orsaka ett övergående lokalt svar som leder till lokal inflammation, ödem, rodnad och smärta. Fall av sårbildning har observerats efter subkutan injektion av tigilanoltiglat.

Behandlingen framkallar en betydande lokal inflammatorisk reaktion, som vanligtvis varar i upp till cirka 7 dagar. Mer information om sår ges i avsnitt 4.6 och 5.1. Om så behövs bör ytterligare smärtlindring övervägas, baserat på veterinärens kliniska bedömning. Alla bandage måste sitta löst så att ett förväntat lokalt ödem kan bildas.

Behandling av tumörer på hud- och slemhinneområden (ögonlock, vulva, den preputiala öppningen, anus och nos) och på extremiteterna (t.ex. tassar och svans) skulle kunna leda till funktionsnedsättning till följd av vävnadsförlust i samband med behandlingen.

Produkten är retande, varför man ska undvika att använda produkten nära intill känsliga vävnader, särskilt ögat.

För att minska förekomsten av lokala och systemiska biverkningar relaterade till mastcellsdegranulering och histaminfrisättning måste alla behandlade hundar få ytterligare stödjande behandling med kortikosteroider och H1- och H2-receptorblockerande medel, både före och efter behandling (se avsnitt 4.9).

Ägare bör uppmanas att kontrollera förekomsten av tecken på eventuella reaktioner på mastcellsdegranulering. Detta kan vara kräkningar, anorexi, svår smärta, letargi, aptitlöshet eller utbredd svullnad. Om tecken på degranulering upptäcks ska den behandlande veterinären genast kontaktas, så att lämplig behandling omedelbart kan inledas.

Efter behandlingen ska dricksvatten alltid finnas tillgängligt.

Produktens säkerhet har inte fastställts hos hundar under 12 månaders ålder.

För tumörer som är fullständigt inneslutna i den subkutana vävnaden utan dermal involvering kan det vara svårt att skapa en utgång för borttagning av nekrotisk vävnad. Detta kan kräva att en öppning görs för att möjliggöra dränering av nekrotisk vävnad.

Produkten ska endast administreras av en veterinär.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av den yrkesmässiga användaren (veterinären):

Veterinärer ska informera husdjursägaren om de särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas i hemmet.

Personer med känd överkänslighet mot tigilanoltiglat eller propylenglykol ska undvika kontakt med produkten. Produkten är retande och är potentiellt ett hudsensibiliserande ämne.

Oavsiktlig självinjektion kan leda till allvarliga lokala inflammatoriska reaktioner, såsom smärta, svullnad, rodnad och eventuell sårbildning/nekros, som kan ta flera månader att läka. Försiktighet under behandlingen krävs för att undvika självinjektion. Rörligheten hos hundar som ska behandlas

med produkten ska begränsas på lämpligt sätt, vid behov genom sedering. Använd en Luer Lock-spruta för att tillföra produkten. Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln.

Oavsiktlig exponering av huden, ögat, eller genom förtäring ska undvikas. Läckage av produkten från injektionsstället kan inträffa direkt efter administreringen. Personlig skyddsutrustning bestående av ogenomträngliga engångshandskar och skyddsglasögon ska bäras vid hantering av produkten och/eller beröring av injektionsstället. Vid exponering av hud eller ögon, skölj huden eller ögat som exponerats upprepade gånger med vatten. Vid symtom såsom lokala tecken på rodnad och svullnad, eller om förtäring skett, sök läkarhjälp och visa bipacksedeln.

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under graviditet eller amning. Kvinnor som är gravida eller ammar ska vara noga med att undvika oavsiktlig självinjektion och kontakt med injektionsstället, en läckande produkt och tumörmaterial.

Särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av djurägaren

Låga restmängder av tigilanoltiglat kan förekomma i sårmaterial. Vid allvarligt läckage av sårmaterial, vilket kan inträffa under de första veckorna efter att produkten administrerats, ska såret täckas. Skulle dock täckning av såret vara kontraindicerat på grund av dess läkning måste hunden hållas på säkert avstånd från barn. Sårmaterial ska hanteras med skyddsutrustning (engångshandskar).

Vid kontakt med sårmaterial tvätta noggrant berört hudområde. Förorenade ytor eller sängkläder ska rengöras/tvättas noga.

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under graviditet eller amning. Gravida och ammande kvinnor ska vara noga med att undvika kontakt med injektionsstället, läckande produkt och tumörmaterial.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Manipulation av mastcellstumörer kan leda till att tumörcellerna degranulerar. Degranulering kan orsaka svullnad och rodnad på och runt stället för tumören liksom systemiska kliniska tecken såsom sårbildning och blödning i magen samt potentiellt livshotande komplikationer, inräknat hypovolemisk chock och/eller ett systemiskt inflammatoriskt svar. För att minska förekomsten av lokala och systemiska biverkningar relaterade till mastcellsdegranulering och histaminfrisättning måste alla behandlade hundar få ytterligare stödjande behandling med kortikosteroider och H1- och H2-receptorblockerande medel, både före och efter behandling.

Uppkomsten av sår är en avsedd reaktion på behandlingen, och förväntas alltid efter användningen av detta läkemedel. I den pivotala fältstudien observerades en maximal såryta 7 dagar efter behandlingen hos de flesta patienter, även om sårstorleken ökade upp till 14 dagar efter behandlingen i ett litet antal fall. De flesta av såren hade genomgått fullständig reepitelisering inom 28 till 42 dagars behandling (med enskilda fall som läktes till dag 84). I de flesta fall blir sårområdet större med ökande tumörstorlek. Detta är dock inte en tillförlitlig prediktor för sårets storlek eller svårighetsgrad och läkningstid. Såren läks genom sekundär sårläkning med minimala ingrepp. Åtgärder för sårhantering kan krävas i enlighet med den ansvariga veterinärens bedömning. Läkningshastigheten är beroende av sårets storlek.

Ofta rapporterade lokala biverkningar, t.ex. smärta, blåmärken/erytem/ödem på injektionsstället, hälsa i den behandlade extremiteten och sårbildning, är relaterade till lokal patologi. Såren kan utvecklas så att de täcker avsevärt större områden än tumörens ursprungliga storlek.

Mycket vanliga

Lindriga till måttliga:

Smärta vid injektionen.

Sårbildning på injektionsstället, förknippad med smärta och hälsa.

Kräkningar och takykardi.

Vanliga

Svåra:

Hälta, smärta, sårbildning på injektionsstället och ärrsammandragning.

Letargi.

Lindriga till måttliga:

Förstoring av den dränerande lymfkörteln, sårinfektion, blåmärken, erytem och ödem.

Diarré, anorexi, viktnedgång, takypné, letargi, feber, cystit, minskad aptit, ny neoplastisk svullnad, personlighets-/beteendeförändringar, klåda, tremor och hudsår.

Anemi, neutrofil, förhöjningar av stavkärniga neutrofiler, hypoalbuminemi, leukocytos, monocytos och förhöjt kreatininas.

Mindre vanliga

Svåra:

Infektion/cellulit, sårskorpa.

Anorexi, minskad aptit, sömnlöshet, takykardi, neuropati och klåda.

Leukocytos, förhöjningar av stavkärniga neutrofiler, trombocytopeni och förhöjt ALAT.

Krampanfall.

Lindriga till måttliga:

Bildning av en övergående knuta runt såret.

Dehydrering, blödning, kolestas, polydipsi, polyuri, uppstötningar, melena, flatulens, urininkontinens, olämplig defekation, makulopapulösa utslag, skrubbsår, dermatit, slickning, rastlöshet.

Proteinuri, trombocytos, förhöjt ALAT och ALP, förhöjt bilirubin, förhöjt BUN, förhöjt GGT, förhöjda triglycerider, samt hyperkalemi.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)

Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)

Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)

Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)

Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts hos hundar under dräktighet eller laktation eller hos hundar avsedda för avel. Användning av läkemedlet rekommenderas därför inte hos dessa djur.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med läkemedlet, men i fältförsök observerades inga interaktioner vid administrering tillsammans med kortikosteroider (prednison/prednisolon) och H1- och H2-receptorblockerande medel (t.ex. difenhydramin/lorfenamin och famotidin), eller med opioidanalgetika (t.ex. tramadolhydroklorid).

Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) har inte undersökts i den pivotala kliniska prövningen, eftersom de inte rekommenderas för samtidig användning med kortikosteroider.

4.9 Dosering och administreringsätt

Intratumoral användning.

STELFONTA tillhandahålls som en injektionsflaska för engångsbruk för intratumoral injektion.

Ytan måste vara intakt på den mastcellstumör (MCT) som ska behandlas för att minimera läckage av läkemedel efter intratumoral injektion.

Innan detta läkemedel ges är det viktigt att man inleder samtidiga behandlingar (kortikosteroider, H1- och H2-receptorblockerande medel) för att hantera risken för mastcellsdegranulering. Se ”samtidig behandling” nedan.

Administrera läkemedlet som en enkeldos på 0,5 ml per cm³ tumörvolym, enligt bestämningen på doseringsdagen (efter att samtidiga behandlingar inletts) med hjälp av nedanstående ekvationer:

| |
|--|
| Beräkna tumörstorleken: Tumörvolym (cm ³) = ½ (längd (cm) x bredd (cm) x höjd (cm)) |
| Beräkna dosen: Dosvolym av STELFONTA (ml) för injektion = Tumörvolym (cm ³) x 0,5 |

Den **högsta dosen** av läkemedlet är 0,15 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,15 mg tigilanoliglat/kg kroppsvikt), där inte mer än 4 ml administreras per hund, oavsett det behandlade antalet tumörer, tumörens volym eller hundens kroppsvikt.

Den **minsta dosen** av läkemedlet är 0,1 ml, oavsett tumörens volym eller hundens kroppsvikt.

Lämpliga hygienåtgärder (såsom att klippa det behandlade området) ska utföras före behandling.

Efter att korrekt dos av läkemedlet har bestämts, dra upp den volym som krävs i en steril Luer Lock-spruta en nål på 23–27 gauge.

För att minimera risken för degranulering ska försiktighet iakttas för att undvika manipulation av tumören. För att injicera, för in nålen i tumörsvullnaden genom ett enda injektionsställe. Med ett jämnt tryck på kolvstången, för nålen fram och tillbaka med breda rörelser för att injicera läkemedlet på olika ställen inuti tumören. Försiktighet ska iakttas för att begränsa injektionerna till tumörsvullnaden (ingen injektion in i randzonerna eller bortom tumörens periferi).

När den totala läkemedelsdosen har getts, vänta i upp till 5 sekunder för att möjliggöra vävnadsdispersion innan nålen dras ut ur tumören.

Appliceringsstället ska vara täckt under den första dagen efter behandlingen för att förhindra direktkontakt med produktrester eller -läckage. Använd handskar när appliceringsstället täcks för att undvika kontakt med produkten. Vid allvarligt läckage av sårmaterial, vilket kan inträffa under de första veckorna efter att produkten administrerats, ska såret täckas.

En andra dos kan ges om tumörvävnad kvarstår 4 veckor efter den första behandlingen och residualtumörens yta är intakt. Residualtumörens storlek ska mätas och den nya dosen beräknas innan den andra dosen ges.

Samtidig behandling

Följande medicinering måste ges samtidigt med varje behandling med STELFONTA för att hantera risken för mastcellsdegranulering:

Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon): inled behandlingen 2 dagar före behandlingen med STELFONTA med en sammanlagd dos på 1 mg/kg administrerad med 0,5 mg/kg oralt två gånger

dagligen, och fortsatt dagligen till 4 dagar efter behandlingen (dvs. i sammanlagt 7 dagar). Sänk sedan kortikosteroiddosen till en enkeldos på 0,5 mg/kg oralt en gång dagligen under ytterligare 3 dagar.

H1- och H2-receptorblockerande medel: inled behandlingen på dagen för administreringen av STELFONTA och fortsatt i 8 dagar (se avsnitt 5.1).

4.10 Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

I en laboratoriesäkerhetsstudie på unga, friska beagle-hanhundar observerades tecken på överdosering såsom kräkningar efter en 15 minuters intravenös infusion på 0,05 mg tigilanoltiglat/kg kroppsvikt. Ytterligare tecken såsom vinglig gång, takypné och lateral position sågs efter en 15 minuters intravenös infusion vid en dos på 0,10–0,15 mg/kg kroppsvikt. Dessa tecken var allvarliga men självbegränsande. Apati, mydriasis, krampanfall och slutligen dödsfall sågs efter en 15 minuters intravenös infusion vid 0,225 mg/kg kroppsvikt.

Det finns ingen känd antidot mot överdosering med STELFONTA. Vid biverkningar under och efter överdosering ska understödande behandling ges enligt den behandlande veterinärens omdöme.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiskt medel – Proteinkinas C-aktivator, tigilanoltiglat
ATCvet-kod: QL01XX91

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Tigilanoltiglats farmakodynamiska effekt har undersökts i flera *in vitro* och *in vivo* musmodellstudier. Inga farmakodynamiska studier har utförts på hundar eller på celler från mastcellstumörer. I dessa icke-kliniska farmakologistudier visades det att tigilanoltiglat aktiverar signalkaskaden för proteinkinas C (PKC). Dessutom induceras nekros i celler som befinner sig i direktkontakt med tigilanoltiglat.

En enda intratumoral injektion av tigilanoltiglat visades utlösa ett snabbt och lokalt inflammatoriskt svar, via aktivering av PKC, förlorad integritet hos tumörvaskulaturen samt induktion av tumörcelldöd. Dessa processer ledde till hemorragisk nekros och destruktion av tumörsvullnaden.

Hos hundar som behandlas med tigilanoltiglat orsakar behandlingen ett akut inflammatoriskt svar med svullnad och erytem som sträcker sig till tumörens randzoner och direkta omgivning. Detta akuta inflammatoriska svar försvinner vanligtvis inom 48 till 96 timmar. Nekrotisk destruktion av tumören ses inom 4 till 7 dagars behandling, men tar ibland längre tid. Hos hundar kännetecknas detta av att tumören svartnar, krymper och ”mjuknar” samt av läckage av en tjock utsöndring bestående av tumörrester och torkat blod. Den nekrotiska tumörsvullnaden börjar falla av genom att den ischemiska ytan bildar ett sår med en grop eller kraterliknande defekt. Frisk granulationsvävnad fyller sedan snabbt upp den nyskapade sårbädden, där fullständig sårslutning vanligtvis sker inom 4 till 6 veckor.

Läkemedlets effekt och säkerhet utvärderades i en klinisk multicenterstudie med 123 klientägda hundar med en enda mastcellstumör som mätte upp till 10 cm³ vid tiden för den första behandlingen.

Minst 1 år gamla hundar ingick i studien om de diagnosticerades med en subkutan MCT lokaliserad vid eller distalt om armbågen eller hasen, eller med en kutan MCT, vid WHO-stadium Ia eller IIIa utan regional involvering av lymfkörtlar, eller kliniska tecken på systemisk sjukdom. Hundarna i studien hade en uppmätbar tumör på under 10 cm³ som inte var avskrapad eller avnött, och som inte var ett recidiv efter operation, strålbehandling eller systemisk behandling.

Den efterföljande samtidiga medicineringen gavs. Prednison eller prednisolon sattes in 2 dagar före studiebehandlingen vid en dos på 0,5 mg/kg oralt, två gånger dagligen under 7 dagar (2 dagar före, på behandlingsdagen, och 4 dagar efter behandlingen), därefter 0,5 mg/kg en gång dagligen under ytterligare 3 dagar. Famotidin (0,5 mg/kg oralt, två gånger dagligen) och difenhydramin (2 mg/kg oralt, två gånger dagligen) sattes in på dagen för studiebehandlingen och fortgick i 7 dagar. Behandling med läkemedlet gavs en gång på behandlingsdagen och igen 4 veckor senare om en residualtumör upptäcktes. Tumörrespons uppmättes via RECIST-värden: fullständigt svar (CR), partiellt svar (PR), stabil sjukdom (SD) eller progressiv sjukdom (PD).

Fyra veckor efter den första behandlingen uppnådde 60/80 (75 procent) ett fullständigt svar (CR), och fyra veckor senare sågs ännu ett CR hos 8/18 (44,4 procent) av de återstående hundarna som behandlades två gånger. Därför uppnådde sammanlagt 68/78 (87,2 procent) av hundarna ett fullständigt svarsresultat efter en eller två doser av läkemedlet. Av de behandlade hundarna med CR, som var tillgängliga för uppföljning under 8 och 12 veckor efter den sista injektionen, förblev 59/59 (100 procent) respektive 55/57 (96 procent) sjukdomsfria på stället för den behandlade tumören.

Produktens effekt på höggradiga tumörer (bestämt genom cytologisk stadiindelning) utvärderades bara i ett begränsat antal fall. Tio av 13 tumörer i studien som beskrevs som antingen ”höggradiga” eller ”misstänkt höggradiga” behandlades med STELFONTA. Av dessa uppnådde 5 ett fullständigt svar efter 1 eller 2 behandlingar, varav fyra förblev tumörfria 84 dagar efter deras sista behandling. Av de 5 fallen av fullständigt svar bekräftades 3 som ”höggradiga”, och 2 som ”misstänkt höggradiga”.

98 procent av hundarna som behandlades med läkemedlet i denna kliniska multicenterstudie utvecklade ett sår på stället för den behandlade tumören (en avsedd reaktion på behandlingen). 56,5 procent av dessa sår var fullständigt läkta 28 dagar efter behandlingen. 42 dagar efter behandlingen var 76,5 procent av såren fullständigt läkta. 84 dagar efter behandlingen var 96,5 procent av såren fullständigt läkta.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Tigilanoltiglats farmakokinetiska parametrar utvärderades i en studie som övervakade de systemiska plasmanivåerna hos 10 hundar efter intratumoral injektion i 5 kutana och 5 subkutana mastcellstumörer vid rekommenderad behandlingsdos. En dos på 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) tumörvolym användes till djur med tumörvolym mellan 0,1 och 6,8 cm³, vilket gav doser på mellan 0,002 och 0,145 mg/kg kroppsvikt (i genomsnitt 0,071 mg/kg kroppsvikt).

På grund av varierande doser och begränsningar i provtagningstidpunkterna kunde ingen tillförlitlig bestämning göras av C_{max} och AUC-värden, men mätningarna visade på ett genomsnittligt C_{max} på 5,86 ng/ml (intervall: 0,36–11,1 ng/ml) och ett genomsnittligt AUC_{last} på 14,59 h*ng/ml (intervall: 1,62–28,92 h*ng/ml). Stor interindividuell variabilitet har observerats vid bestämning av halveringstiden efter intratumoral injektion, på mellan 1,24–10,8 timmar. Tigilanoltiglat verkar uppvisa flip-flop-kinetik (utdragen frisättning) eftersom en betydligt kortare halveringstid på 0,54 timmar bestämdes efter intravenös infusion på 0,075 mg/kg till 12 hundar.

In vitro-metabolitscreening på levermikrosomer från hund visade att tigilanoltiglat i hepatocyter har en halveringstid på 21,8 minuter och totalt tretton metaboliter. Nedbrytningsprodukterna var mer polära och syresatta än modersubstansen. Studier har visat på vissa funktionella gruppsubstitutioner av detta slag som orsakade nedsatt biologiska aktivitet *in vitro* (> 60X nedsatt aktivitet på PKC jämfört med modersubstansen).

Utsöndringsvägen för tigilanoltiglat eller dess metaboliter har inte fastställts. Analys av urin-, avförings- och salivprov från hundar som behandlades med läkemedlet visar att tigilanoltiglat uppträder i isolerade prov utan någon trend eller beständighet vid nivåer på 11–44 ng/g (ml).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol
Natriumacetattrihydrat
ättiksyra, koncentrerad
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 48 månader.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: använd omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Ofärgad injektionsflaska av glas med belagd klorbutylgummipropp, aluminiumförsegling och ett ”flip-off”-lock av polypropen, innehållande 2 ml.

Förpackningsstorlek:

1 injektionsflaska per kartong.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haag
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/19/248/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 15/01/2020.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{DD månad ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida (<http://www.ema.europa.eu/>).

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER**
- D. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel.

C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER

Ej relevant.

D. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Får endast användas av veterinär.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartongask

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvätska, lösning för hundar
tigilanoli tglas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

tigilanoli tglas 1 mg/ml

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

2 ml

5. DJURSLAG

Hundar

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intratumoral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.
Oavsiktlig injektion är farlig.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}
Bruten förpackning ska användas omedelbart.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGA

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haag
Nederländerna

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/19/248/001

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska 2 ml

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvätska, lösning för hundar
tigilanolitiglas



2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

tigilanolitiglas 1 mg/ml

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANTAL DOSER

2 ml

4. ADMINISTRERINGSVÄG

Intratamoral användning.

5. KARENSTID(ER)

6. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

7. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}
Bruten förpackning ska användas omedelbart.

8. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL
STELFONTA 1 mg/ml injektionsvätska, lösning för hundar

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

QBiotech Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haag
Nederländerna

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvätska, lösning för hundar
tigilanoltiglat (tigilanoli tiglas)

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Varje ml innehåller:

Aktiv substans:

Tigilanoltiglat (tigilanoli tiglas) 1 mg

4. INDIKATION(ER)

För behandling av icke-resecerbara, icke-metastatiska (WHO:s stadiindelning) mastcellstumörer under huden (subkutant) lokaliserade vid eller nedanför armbågen eller hasen, och icke-resecerbara, icke-metastatiska kutana mastcellstumörer hos hundar. Tumörerna måste vara mindre än eller lika med 8 cm³ i volym, och måste vara åtkomliga för intratumoral injektion.

5. KONTRAINDIKATIONER

För att minimera risken att läkemedlet läcker ut från tumören vid injektionen ska läkemedlet bara ges i mastcellstumörer som är intakta. Produkten får inte ges direkt i de kirurgiska randzonerna efter ett kirurgiskt ingrepp för att avlägsna en tumör.

6. BIVERKNINGAR

Genom påverkan av mastcellstumörer kan det hända att tumörcellerna frisläpper (degranulerar) ämnen som aktiverar kroppens immunförsvar. Dessa ämnen kan orsaka lokala reaktioner på och runt om tumören såsom svullnad och rodnad. Det kan också leda till systemiska reaktioner såsom sårbildning och blödning i magen samt potentiellt livshotande komplikationer, bland annat minskat blodflöde i

kroppen (hypovolemisk chock) och/eller ett systemiskt inflammatoriskt svar. För att minska förekomsten av lokala och systemiska biverkningar relaterade till mastcellsdegranulering och histaminfrisättning måste alla behandlade hundar få stödjande behandling med kortikosteroider och H1- och H2-receptorblockerare (antihistaminer), både före och efter behandling.

Uppkomsten av sår är en avsedd reaktion på behandlingen och förväntas alltid efter användningen av detta läkemedel. Den maximala sårytan observerades vanligast 7 dagar efter behandling, i ett litet antal individer ökade den till dag 14, i den pivotala fältstudien. De flesta av såren hade genomgått fullständig läkning inom 28 till 42 dagars behandling (med enskilda fall som läktes till dag 84). I de flesta fall blir sårytan större med ökande tumörstorlek. Detta är dock inte en tillförlitlig metod för att förutspå sårets storlek eller svårighetsgrad och läkningstid. Såren läks genom sekundär sårsläkning med minimala ingrepp. Åtgärder för sårhantering kan krävas efter bedömning av ansvarig veterinär. Hur fort såret läker beror på dess storlek.

Ofta rapporterade lokala biverkningar, t.ex. smärta, blåmärken/rodnad/svullnad på injektionsstället, håla i den behandlade kroppsdelens och sårbildning, är relaterade till förändringen i tumören. Såren kan utvecklas så att de täcker betydligt större områden än tumörens ursprungliga storlek.

Mycket vanliga

Lindriga till måttliga:

Smärta vid injektionen.

Sårbildning på injektionsstället, förknippad med smärta och håla.

Kräkningar och högre hjärtfrekvens.

Vanliga

Svåra:

Håla, smärta, sårbildning på injektionsstället och ärrsammandragning.

Orkeslöshet (letargi).

Lindriga till måttliga:

Förstoring av dränerande lymfkörtel, sårinfektion, blåmärken, rodnad och svullnad.

Diarré, anorexi, viktminskning, högre andningsfrekvens, orkeslöshet, feber, blåskatarr, minskad aptit, ny vävnadsvullnad, personlighets-/beteendeförändringar, klåda, skakningar och hudsår.

Minskning av de röda blodkropparna som kan leda till blek hud, svaghet och andnöd, neutrofil, ökat antal stavkärniga neutrofiler, låga nivåer av albumin, ökat antal av olika blodkroppar och celldelar i kroppsvätskor (leukocyter, monocytter och kreatininkinas).

Mindre vanliga

Svåra:

Infektion/cellulit, sårskorpa.

Anorexi, minskad aptit, sömnlighet, högre hjärtfrekvens, problem med nerverna (neuropati) och klåda.

Ökat antal av olika blodkroppar i kroppsvätskorna (leukocyter, stavkärniga neutrofiler), förändrat antal blodplättar (trombocytopeni) och förhöjt ALAT.

Krampanfall.

Lindriga till måttliga:

Bildning av en övergående knuta runt såret.

Uttorkning, blödning, gallgångsförträngning, överdriven törst, ökning av urinmängden, uppstötningar, blodfärgad avföring, gasbildning, urininkontinens, olämplig tarmtömning, röda utslag (makulopapulösa utslag), skrubbsår, hudinflammation, slickning, rastlöshet.

Äggvita i urinen, ökat antal blodplättar (trombocytos), förhöjda värden på laborietester (ALAT och ALP, bilirubin, BUN, GGT, triglycerider samt kalium).

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)

- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Hundar



8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

STELFONTA tillhandahålls som en injektionsflaska för engångsbruk för intratumoral injektion.

Ytan måste vara intakt på den mastcellstumör (MCT) som ska behandlas, då ett minimalt läkemedelsläckage från tumörytan förväntas efter den intratumorala injektionen.

Innan detta läkemedel ges är det viktigt att man inleder samtidiga behandlingar (kortikosteroider, H1- och H2-receptorblockerande medel) för att hantera risken för mastcellsdegranulering. Se ”samtidig behandling” nedan.

Administrera läkemedlet som en enkeldos på 0,5 ml per cm³ tumörvolym, enligt bestämningen på doseringsdagen (efter att samtidiga behandlingar inletts) med hjälp av nedanstående ekvationer:

Beräkna tumörstorleken:

$$\text{Tumörvolym (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{längd (cm)} \times \text{bredd (cm)} \times \text{höjd (cm)})$$

Beräkna dosen:

$$\text{Dosvolym av STELFONTA (ml) för injektion} = \text{Tumörvolym (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Den **högsta dosen** av läkemedlet är 0,15 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,15 mg tigilanoltiglat/kg kroppsvikt), där inte mer än 4 ml administreras per hund, oavsett det behandlade antalet tumörer, tumörens volym eller hundens kroppsvikt.

Den **minsta dosen** av läkemedlet är 0,1 ml, oavsett tumörens volym eller hundens kroppsvikt.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Lämpliga hygienåtgärder (såsom att klippa det behandlade området) ska utföras före behandling.

Efter att korrekt dos har bestämts av läkemedlet, dra upp den volym som krävs i en steril Luer Lock-spruta med en nål på 23–27 gauge.

För att minimera risken för degranulering ska försiktighet iakttas för att undvika manipulation av tumören. För att injicera, för in nålen i tumörsvullnaden genom ett enda injektionsställe. Med ett jämnt tryck på kolvstången, för nålen fram och tillbaka med breda rörelser för att injicera läkemedlet på olika ställen inuti tumören. Försiktighet ska iakttas för att begränsa injektionerna till tumörsvullnaden (ingen injektion in i randzonerna eller utanför tumörens periferi).

När den totala läkemedelsdosen har getts, vänta i upp till 5 sekunder för att möjliggöra vävnadsdispersion innan nålen dras ut ur tumören.

Appliceringsstället ska vara täckt under den första dagen efter behandlingen för att förhindra direktkontakt med produktrester eller -läckage. Använd handskar när appliceringsstället täcks för att undvika kontakt med produkten. Vid allvarligt läckage av sårmaterial, vilket kan inträffa under de första veckorna efter att produkten administrerats, ska såret täckas.

En andra dos kan ges om tumörvävnad kvarstår 4 veckor efter den första behandlingen och residualsvullnadens yta är intakt. Residualtumörens storlek ska mätas och den nya dosen beräknas innan den andra dosen ges.

Samtidig behandling

Följande medicinering måste ges samtidigt med varje behandling med STELFONTA för att hantera risken för mastcellsdegranulering:

Kortikosteroider (oralt prednison eller prednisolon): inled behandlingen 2 dagar före behandlingen med STELFONTA med en sammanlagd dos på 1 mg/kg administrerad med 0,5 mg/kg oralt två gånger dagligen, och fortsätt dagligen till 4 dagar efter behandlingen (dvs. i sammanlagt 7 dagar). Sänk sedan kortikosteroiddosen till en enkeldos på 0,5 mg/kg oralt en gång dagligen under ytterligare 3 dagar.

H1- och H2-receptorblockerande medel: inled behandlingen på dagen för administreringen av STELFONTA och fortsätt i 8 dagar.

10. KARENSTID(ER)

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Bruten förpackning ska användas omedelbart.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten eller kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Effekten av STELFONTA på mastcellstumörer är begränsad till injektionsstället, då läkemedlet inte är systemiskt aktivt. STELFONTA ska därför inte användas vid metastatisk sjukdom. Behandlingen förhindrar inte utvecklingen av *de novo*-mastcellstumörer.

Behandlingen orsakar en förändring i vävnadens arkitektur. Det är därför inte troligt att ett exakt histologiskt tumörstadium kan ses efter behandling.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Produkten får bara ges intratumoralt, eftersom andra injektionsvägar är förknippade med biverkningar. Oavsiktlig intravenös (iv) administrering ska alltid undvikas, eftersom detta förväntas orsaka allvarliga systemiska effekter.

Även när låga koncentrationer/doser av tigilanoltiglat injicerats subkutant kan det leda till att de behandlade hundarna uppvisar rastlöshet och ger ifrån sig ljud, samt allvarliga lokala reaktioner på injektionsställena. Injektion i non-neoplastiska vävnader kan orsaka ett övergående lokalt svar som leder till lokal inflammation, svullnad, rodnad och smärta. Fall av sårbildning har observerats efter subkutan injektion av tigilanoltiglat.

Behandlingen framkallar en betydande lokal inflammatorisk reaktion, som vanligtvis varar i upp till cirka 7 dagar. Om så behövs bör ytterligare smärtlindring övervägas, baserat på veterinärens kliniska bedömning. Alla bandage måste sitta löst så att en förväntat lokal svullnad kan bildas.

Behandling av tumörer på hud- och slemhinneområden (ögonlock, vulva, den preputiala öppningen, anus och nos) och på extremiteterna (t.ex. tassar och svans) skulle kunna leda till funktionsnedsättning till följd av vävnadsförlust i samband med behandlingen.

Då produkten är retande ska användning nära känsliga vävnader (särskilt ögat) undvikas.

För att minska förekomsten av lokala och systemiska biverkningar orsakade av mastcellsdegranulering och histaminfrisättning måste alla behandlade hundar få stödjande behandling med kortikosteroider och H1- och H2-receptorblockerare (antihistaminer), både före och efter behandling.

Ägare bör uppmanas att kontrollera förekomsten av tecken på eventuella reaktioner på mastcellsdegranulering. Detta kan vara kräkningar, anorexi, svår smärta, orkeslöshet, aptitlöshet eller utbredd svullnad. Om tecken på degranulering upptäcks ska den behandlande veterinären genast kontaktas, så att lämplig behandling omedelbart kan inledas.

Efter behandlingen ska dricksvatten alltid finnas tillgängligt.

Produktens säkerhet har inte fastställts hos hundar under 12 månaders ålder.

För tumörer som är fullständigt inneslutna i den subkutana vävnaden utan kontakt med det yttre hudlagret kan det vara svårt att skapa en utgång för borttagning av nedbruten vävnad. Detta kan kräva att en öppning görs i huden för att möjliggöra dränering av nedbruten vävnad.

Produkten ska endast ges av en veterinär.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av den yrkesmässiga användaren (veterinären):

Veterinärer ska informera husdjursägaren om de särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas i hemmet.

Personer med känd överkänslighet mot tigilanoltiglat eller propylenglykol ska undvika kontakt med produkten. Produkten är retande och är potentiellt ett hudsensibiliserande ämne.

Oavsiktlig självinjektion kan leda till allvarliga lokala inflammatoriska reaktioner, såsom smärta, svullnad, rodnad och eventuell sårbildning/nekros, som kan ta flera månader att läka. Försiktighet krävs under behandlingen för att undvika självinjektion. Rörligheten hos hundar som ska behandlas med produkten ska begränsas på lämpligt sätt, vid behov genom sedering. Använd en Luer Lock-spruta för att tillföra produkten. Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln.

Oavsiktlig exponering av huden, ögat, eller genom förtäring ska undvikas. Läckage av produkten från injektionsstället kan inträffa direkt efter administreringen. Personlig skyddsutrustning bestående av ogenomträngliga engångshandskar och skyddsglasögon ska bäras vid hantering av produkten och/eller beröring av injektionsstället. Vid exponering av hud eller ögon, skölj huden eller ögat som exponerats upprepade gånger med vatten. Vid symtom såsom lokala tecken på rodnad och svullnad, eller om förtäring skett, sök läkarhjälp och visa bipacksedeln.

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet eller laktation. Kvinnor som är gravida eller ammar ska vara noga med att undvika oavsiktlig självinjektion och kontakt med injektionsstället, en läckande produkt och tumörmaterial.

Särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av djurägaren:

Låga restmängder av tigilanoltiglat kan förekomma i sårmaterial. Vid allvarligt läckage av sårmaterial, vilket kan inträffa under de första veckorna efter behandling, ska såret täckas. Skulle täckning av såret vara olämpligt på grund av dess läkning måste hunden hållas på säkert avstånd från barn. Använd skyddsutrustning i form av engångshandskar vid hantering av sårmaterial.

Vid all kontakt med sårmaterial, tvätta huden noggrant. Förorenade ytor eller sängkläder ska rengöras/tvättas noga.

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under graviditet eller amning. Gravida kvinnor och ammande kvinnor ska vara noga med att undvika kontakt med injektionsstället, läckande produkt och tumörmaterial.

Dräktighet, digivning och fertilitet:

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet, digivning eller hos hundar avsedda för avel. Därför rekommenderas inte användning av läkemedlet till dessa djur.

Andra läkemedel och STELFONTA:

Inga kända.

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med läkemedlet, men i fältförsök observerades inga interaktioner vid administrering tillsammans med kortikosteroider (prednison/prednisolon) och H1- och H2-receptorblockerare (t.ex. difenhydramin/klorfenamin och famotidin), eller med opioidanalgetika (t.ex. tramadolhydroklorid).

Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) har inte undersökts i den pivotala kliniska prövningen, eftersom de inte rekommenderas för samtidig användning med kortikosteroider.

Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift):

I en säkerhetsstudie på unga, friska beagle-hanhundar observerades tecken på överdosering i form av kräkningar efter en 15 minuters intravenös infusion på 0,05 mg tigilanoltiglat/kg kroppsvikt. Ytterligare tecken såsom vinglig gång, ökad andningsfrekvens och ostadighet sågs efter en 15 minuters intravenös infusion vid en dos på 0,10–0,15 mg/kg kroppsvikt. Dessa tecken var

allvarliga, men självbegränsande. Avsaknad av känslor, förstoring av pupillerna, krampanfall och slutligen dödsfall sågs efter en 15 minuters intravenös infusion vid 0,225 mg/kg kroppsvikt.

Det finns ingen känd antidot mot överdosering med STELFONTA. Vid biverkningar under och efter överdosering ska understödande behandling ges enligt den behandlande veterinärens omdöme.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Förpackningsstorlek: 2 ml injektionsflaska

Verkningsmekanism

Tigilanoltiglat farmakodynamiska effekt har undersökts i flera *in vitro* och *in vivo* musmodellstudier. Inga farmakokinetiska studier har utförts på hundar eller på celler från mastcellstumörer. I dessa icke-kliniska farmakologistudier visades det att tigilanoltiglat aktiverar signalkaskaden för proteinkinase C (PKC). Dessutom induceras nekros i celler som befinner sig i direktkontakt med tigilanoltiglat.

En enda intratumoral injektion av tigilanoltiglat visades utlösa ett snabbt och lokalt inflammatoriskt svar, via aktivering av PKC, förlorad integritet hos tumörvasculaturen samt induktion av tumörcelldöd. Dessa processer ledde till hemorragisk nekros och destruktion av tumörsvullnaden.

Hos hundar som behandlas med tigilanoltiglat orsakar behandlingen ett akut inflammatoriskt svar med svullnad och erytem som sträcker sig till tumörens randzoner och direkta omgivning. Detta akuta inflammatoriska svar försvinner vanligtvis inom 48 till 96 timmar. Nekrotisk destruktion av tumören ses inom 4 till 7 dagars behandling, men tar ibland längre tid. Hos hundar kännetecknas detta av att tumören svartnar, krymper och "mjuknar" samt av läckage av en tjock utsöndring bestående av tumörrester och torkat blod. Den nekrotiska tumörsvullnaden börjar falla av genom att den ischemiska ytan bildar ett sår med en grop eller kraterliknande defekt. Frisk granulationsvävnad fyller sedan snabbt upp den nyskapade sårbedden, där fullständig sårslutning vanligtvis sker inom 4 till 6 veckor.

Effektivitet

Läkemedlets effekt och säkerhet utvärderades i en klinisk multicenterstudie med 123 klientägda hundar med en enda mastcellstumör som mätte upp till 10 cm³ vid tiden för den första behandlingen.

Minst 1 år gamla hundar ingick i studien om de diagnosticerades med en subkutan MCT lokaliserad vid eller distalt om armbågen eller hasen, eller med en kutan MCT, vid WHO-stadium Ia eller IIIa utan regional involvering av lymfkörtlar, eller kliniska tecken på systemisk sjukdom. Hundarna i studien hade en uppmätbar tumör på under 10 cm³ som inte var avskrapad eller avnött, och som inte var ett recidiv efter operation, strålbehandling eller systemisk behandling.

Den efterföljande samtidiga medicineringen gavs. Prednison eller prednisolon sattes in 2 dagar före studiebehandlingen vid en dos på 0,5 mg/kg oralt, två gånger dagligen under 7 dagar (2 dagar före, på behandlingsdagen, och 4 dagar efter behandlingen), därefter 0,5 mg/kg en gång dagligen under ytterligare 3 dagar. Famotidin (0,5 mg/kg oralt, två gånger dagligen) och difenhydramin (2 mg/kg

oralt, två gånger dagligen) sattes in på dagen för studiebehandlingen och fortgick i 7 dagar. Behandling med läkemedlet gavs en gång på behandlingsdagen och igen 4 veckor senare om en residualtumör upptäcktes. Tumörrespons uppmättes via RECIST-värden: fullständigt svar (CR), partiellt svar (PR), stabil sjukdom (SD) eller progressiv sjukdom (PD).

Fyra veckor efter den första behandlingen uppnådde 60/80 (75 procent) ett fullständigt svar (CR), och fyra veckor senare sågs ännu ett CR hos 8/18 (44,4 procent) av de återstående hundarna som behandlades två gånger. Därför uppnådde sammanlagt 68/78 (87,2 procent) av hundarna ett fullständigt svarsresultat efter en eller två doser av läkemedlet. Av de behandlade hundarna med CR, som var tillgängliga för uppföljning under 8 och 12 veckor efter den sista injektionen, förblev 59/59 (100 procent) respektive 55/57 (96 procent) sjukdomsfria på stället för den behandlade tumören.

Produktens effekt på höggradiga tumörer (bestämt genom cytologisk stadiindelning) utvärderades bara i ett begränsat antal fall. Tio av 13 tumörer i studien som beskrevs som antingen ”höggradiga” eller ”misstänkt höggradiga” behandlades med STELFONTA. Av dessa uppnådde 5 ett fullständigt svar efter 1 eller 2 behandlingar, varav fyra förblev tumörfria 84 dagar efter deras sista behandling. Av de 5 fallen av fullständigt svar bekräftades 3 som ”höggradiga”, och 2 som ”misstänkt höggradiga”.

98 procent av hundarna som behandlades med läkemedlet i denna kliniska multicenterstudie utvecklade ett sår på stället för den behandlade tumören (en avsedd reaktion på behandlingen). 56,5 procent av dessa sår var fullständigt läkta 28 dagar efter behandlingen. 42 dagar efter behandlingen var 76,5 procent av såren fullständigt läkta. 84 dagar efter behandlingen var 96,5 procent av såren fullständigt läkta.

Farmakokinetik

Tigilanoltiglat farmakokinetiska parametrar utvärderades i en studie som övervakade de systemiska plasmanivåerna hos 10 hundar efter intratumoral injektion i 5 kutana och 5 subkutana mastcellstumörer vid rekommenderad behandlingsdos. En dos på $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($= 0,5 \text{ ml/cm}^3$) tumörvolym användes till djur med tumörvolym mellan $0,1$ och $6,8 \text{ cm}^3$, vilket gav doser på mellan $0,002$ och $0,145 \text{ mg/kg}$ kroppsvikt (i genomsnitt $0,071 \text{ mg/kg}$ kroppsvikt).

På grund av varierande doser och begränsningar i provtagningstidpunkterna kunde ingen tillförlitlig bestämning göras av C_{max} och AUC-värden, men mätningarna visade på ett genomsnittligt C_{max} på $5,86 \text{ ng/ml}$ (intervall: $0,36$ – $11,1 \text{ ng/ml}$) och ett genomsnittligt AUC_{last} på $14,59 \text{ h*ng/ml}$ (intervall: $1,62$ – $28,92 \text{ h*ng/ml}$). Stor interindividuell variabilitet har observerats vid bestämning av halveringstiden efter intratumoral injektion, på mellan $1,24$ – $10,8$ timmar. Tigilanoltiglat verkar uppvisa flip-flop-kinetik (utdragen frisättning) eftersom en avsevärt kortare halveringstid på $0,54$ timmar bestämdes efter intravenös infusion på $0,075 \text{ mg/kg}$ till 12 hundar.

In vitro-metabolitscreening på levermikrosomer från hund visade att tigilanoltiglat i hepatocyter har en halveringstid på $21,8$ minuter och totalt tretton metaboliter. Nedbrytningsprodukterna var mer polära och syresatta än modersubstansen. Studier har visat på vissa funktionella gruppsubstitutioner av detta slag som orsakade nedsatt biologiska aktivitet *in vitro* ($> 60\text{X}$ nedsatt aktivitet på PKC jämfört med modersubstansen).

Utsöndringsvägen för tigilanoltiglat eller dess metaboliter har inte fastställts. Analys av urin-, avförings- och salivprov från hundar som behandlades med läkemedlet visar att tigilanoltiglat uppträder i isolerade prov utan någon trend eller beständighet vid nivåer på 11 – 44 ng/g (ml).

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta den lokala företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
VIRBAC Danmark A/S
Profilvej 1
DK-6000 Kolding
Danmark
Tlf: + 45 75521244

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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