

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

Aktive stoffer:

Tigilanoltiglat 1 mg

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele
Propylenglycol
Natriumacetattrihydrat
Iseddikesyre
Vand til injektionsvæsker

Klar, farveløs opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Til behandling af ikke-resekterbare, ikke-metastatiske (WHO-stadieinddeling) mastcelletumorer af følgende typer i hunde:

- Kutane mastcelletumorer (hvor som helst på hunden),
- Subkutane mastcelletumorer ved eller distalt for albuen eller hasen.

Tumorerne må højst have et volumen på 8 cm³ og skal være tilgængelige for intratumoral injektion.

3.3 Kontraindikationer

For at minimere udsivning fra tumoroverfladen ved injektion må veterinærlægemidlet ikke anvendes til mastcelletumorer med brud på overfladen.

Indgiv ikke veterinærlægemidlet direkte i det kirurgiske randområde efter kirurgisk fjernelse af en tumor.

3.4 Særlige advarsler

Veterinærlægemidlets virkning på mastcelletumorer er begrænset til det sted, hvor det injiceres, da det ikke er systemisk aktivt. Veterinærlægemidlet bør derfor ikke anvendes ved metastatiske sygdomme. Behandling forebygger ikke udvikling af nye mastcelletumorer.

Behandlingen medfører en ændring i vævsarkitekturen. Det er derfor usandsynligt, at der kan opnås en nøjagtig histologisk tumorgradering efter behandling.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Veterinærlægemidlet må kun administreres intratumoralt, da andre injektionsveje er forbundet med bivirkninger. Utsigtet intravenøs indgift bør til enhver tid undgås, da det forventes at medføre svære systemiske bivirkninger. Efter injektion af tigilanoltiglat i subkutan væv udviste de behandlede hunde, selv ved lave koncentrationer/doser, rastløshed og vokalisering, samt svære lokale reaktioner på injektionsstedet. Injektion i ikke-neoplastisk væv kan medføre en forbigående, lokal reaktion som f.eks. lokaliseret inflammation, ødem, rødme og smerter. Der er observeret tilfælde af sår dannelse efter subkutan injektion af tigilanoltiglat.

Behandling inducerer en betydelig lokal inflammatorisk reaktion, der typisk varer i op til ca. 7 dage. Mere information omkring sår er angivet i afsnit 3.6 og 4.2. Det bør overvejes at give yderligere analgetika, hvis dyrlægen skønner det nødvendigt efter en klinisk vurdering. Eventuel forbindelse skal være løstsiddende, så der er plads til et forventet lokalt ødem.

Behandling af tumorer i mukokutane områder (øjnlåg, vulva, forhudsåbningen, anus og mund) og ekstremiteterne (f.eks. poterne, halen) kan medføre nedsat funktionsevne, og ved ekstremiteterne medføre hæmmet blodcirkulation på grund af en lokal inflammatorisk reaktion på behandlingsstedet, hvilket kan føre til tab af væv og muligt behov for amputation.

Veterinærlægemidlet er en irritant; derfor bør anvendelse af veterinærlægemidlet i nærheden af følsomt væv, især øjnene, undgås.

For at reducere forekomsten af lokale og systemiske bivirkninger, der er relateret til mastcelledegranulering og histaminfrigivelse, skal alle behandlede hunde modtage samtidig understøttende behandling i form af kortikosteroider og H1- og H2-receptorantagonister, både før og efter behandling (se afsnit 3.9).

Ejere bør rådgives om at tjekke for tegn på mastcelledegranulering, hvilket inkluderer opkastning, ophørt ædelyst, svære smerter, letargi, appetitløshed eller kraftig hævelse. Hvis der ses symptomer på degranulering, bør den behandelende dyrlæge omgående kontaktes, så relevant behandling kan påbegyndes øjeblikkeligt.

Der bør altid være adgang til drikkevand efter behandlingen.

Veterinærlægemidlets sikkerhed er ikke klarlagt hos hunde, der er under 12 måneder gamle. Tumorer, der er helt indlejret i det subkutane væv uden involvering af dermis, kan have svært ved at danne afløb for nekrotisk væv. Dette kan nødvendiggøre en incision for at muliggøre drænering af nekrotisk væv.

Indtagelse af tumorrester skal undgås.

Veterinærlægemidlet må kun administreres af en dyrlæge.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Særlige forholdsregler, der skal træffes af fagpersonen (dyrlægen):

Dyrlægen bør oplyse dyreejeren om de særlige forholdsregler, der skal tages i hjemmet.

Personer med kendt overfølsomhed over for tigilanoltiglat eller propylenglycol bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet. Veterinærlægemidlet er en irritant og er muligvis hudsensibiliserende.

Selvinjektion ved hændeligt uheld kan medføre svære lokale, inflammatoriske reaktioner, herunder smerter, hævelse, rødme og eventuelt sår dannelse/nekrose, der kan vare adskillige måneder. Det er nødvendigt at udvise forsigtighed under behandling, så selvinjektion undgås. Hunde, der skal behandles med veterinærlægemidlet, bør fastholdes på passende vis, herunder sederes om nødvendigt. Brug en Luer Lock-sprøjte til at indgive veterinærlægemidlet. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen.

Utilsigtet eksponering af hud eller øjne eller utilsigtet indtagelse bør undgås. Der kan ses udsivning af veterinærlægemidlet fra injektionsstedet umiddelbart efter indgivelse. Der skal anvendes personligt sikkerhedsudstyr bestående af uigennemtrængelige engangshandsker og sikkerhedsbriller ved håndtering af veterinærlægemidlet og/eller berøring af injektionsstedet. I tilfælde af eksponering af øjne eller hud skal det berørte område vaskes med vand gentagne gange. Hvis der opstår symptomer som f.eks. lokal rødme og hævelse, eller hvis veterinærlægemidlet er indtaget, skal der søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen.

Veterinærlægemidlets sikkerhed under graviditet og amning er ikke fastlagt. Gravide kvinder og kvinder, der ammer, bør sørge for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld, kontakt med injektionsstedet, udsivende lægemiddel samt tumorhenfaldsprodukter.

Særlige forholdsregler, der skal træffes af ejeren af dyret:

Der kan være en lille mængde tigilanoltiglat-rester i henfaldsprodukterne fra såret. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af veterinærlægemidlet), bør såret forbindes. Hvis det imidlertid er kontraindiceret at forbinde såret af hensyn til helingen, skal hunden holdes væk fra børn. Henfaldsprodukter fra såret bør kun håndteres iført beskyttelsesudstyr (engangshandsker).

Hvis en person kommer i kontakt med henfaldsprodukter fra såret, bør de berørte områder vaskes grundigt. Kontaminerede områder eller underlag bør rengøres/vaskes omhyggeligt.

Veterinærlægemidlets sikkerhed under graviditet og amning er ikke fastlagt. Gravide kvinder og kvinder, der ammer, bør sørge for at undgå kontakt med injektionsstedet, udsivende veterinærlægemiddel samt tumorhenfaldsprodukter.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hunde:

Meget almindelig (>1 dyr / 10 behandlede dyr):	Smerter umiddelbart efter injektionen ³ , smerter på injektionsstedet ³ sår dannelse ^{1,3} , halten ^{2,3} , opkastning ³ , takykardi ³
Almindelig (1 til 10 dyr / 100 behandlede dyr):	Rødmen på injektionsstedet ^{3,6} , infektion på injektionsstedet ^{3,6} , hævelse på injektionsstedet ^{3,6} , blå mærker på injektionsstedet ³ , ødem på injektionsstedet ³ , ardannelse på applikationsstedet ⁴ , hudulceration ³ , adfærdsforstyrrelse ³ , forstørret lymfeknude (lokaliseret) ³ , diarré ³ ,

	anæmi ³ , neutrofil ³ , forhøjet antal båndformede neutrofile granulocytter ³ , hypoalbuminæmi ³ , leukocytose ³ , monocytose ³ , forhøjet kreatinkinase ³ , halten ^{2,4} , neoplasi ³ , rysten ³ , cystitis ³ , takypnø ³ , kløe ³ , letargi ^{3,4} , ophørt ædelyst ³ , nedsat appetit ³ , vægttab ³ , feber ³
Ikke almindelig (1 til 10 dyr / 1.000 behandlede dyr):	Forbigående knudedannelse på injektionsstedet ³ , amputation af tå, amputation af ben; amputation af hale ⁵ , upassende defækation ³ , rastløshed ³ , blødning ³ , hæmmet blodcirkulation ^{4,5} , takykardi ⁴ , regurgitation ³ , flatulens ³ , melæna ³ , kolestase ³ , hyperkaliæmi ³ , proteinuri ³ , leukocytose ⁴ , forhøjet antal båndformede neutrofile granulocytter ⁴ , trombocytopeni ⁴ , trombocytose ³ , forhøjet ALAT ⁴ , forhøjet basisk fosfatase ³ , forhøjet bilirubin ³ , forhøjet gammaglutamyltransferase ³ , forhøjede triglycerider ³ , forhøjet BUN ³ , somnolens ⁴ , neuropati ⁴ , krampeanfald ⁴ , polyuri ³ , urininkontinens ³ , cellulitis ⁴ , lokal hudnekrose (sårnekrose) ⁴ , dermatitis ³ , slikken ³ , makulopapuløst udslæt ³ , kløe ⁴ , ophørt ædelyst ⁴ , hudafskrabning ³ , nedsat appetit ⁴ , dehydrering ³ , polydipsi ³ , anafylaktisk lignende reaktion ⁶
Hyppeghed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):	Mavesår ⁶ , blødning ⁶ , hypovolæmisk shock ⁶

¹ Sår dannelse er en tilsigtet reaktion på behandlingen og forventes efter brug af dette veterinærlægemiddel i alle tilfælde. I det pivotale feltstudie sås det maksimale sårflade 7 dage efter behandlingen for de fleste patienters vedkommende, selvom sårstørrelsen i enkelte tilfælde øgedes op til 14 dage efter behandlingen. De fleste sår var fuldt re-epiteliserede inden for 28-42 dage efter behandlingen (i enkelte tilfælde dog helt op til 84 dage). I de fleste tilfælde øges sårarealet i takt med tumorens størrelse. Dette er imidlertid ikke en pålidelig metode til at forudsige sårets størrelse, alvorsgrad eller varigheden af afheling. Disse sår forsvinder ved sekundær sårheling med minimal intervention. Sårbehandling kan være påkrævet, hvis den ansvarlige dyrlæge skønner det nødvendigt. Helingstiden er relateret til sårets størrelse. Hyppigt rapporterede lokale bivirkninger, f.eks. smerter, blå mærker, rødmen og ødem på injektionsstedet, halten på et behandlet ben og sår dannelse, er knyttet til den lokale patologi. Sårene kan udvikle sig, så de dækker væsentligt større områder end tumorens oprindelige størrelse.

² i et behandlet ben.

³ let til moderat.

⁴ svær.

⁵ og tab af vigtigt væv.

⁶ som følge af degranulering af tumorceller ved manipulation af mastcelletumorer. For at reducere forekomsten af lokale og systemiske bivirkninger relateret til mastcelledegranulering og histaminfrigivelse skal alle behandlede hunde gives samtidig understøttende behandling bestående af kortikosteroider samt H1- og H2-receptorblokerende veterinærlægemidler både før og efter behandlingen.

Indberetning af bivirkninger er vigtig da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetninger bør sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation, eller til hunde, der skal bruges til avl, er ikke fastlagt. Anvendelse frarådes.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

Der er ikke gennemført specifikke interaktionsstudier med veterinærlægemidlet, men i feltstudier er der ikke observeret interaktioner ved samtidig administration af kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H1- og H2-receptorantagonister (f.eks. diphenhydramin/chlorpheniramin og famotidin) eller opioid-analgetika (f.eks. tramadolhydrochlorid).

Samtidig brug af non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) er ikke undersøgt i det pivotale kliniske feltstudie, da samtidig brug af NSAID'er og kortikosteroider ikke anbefales.

3.9 Administrationsveje og dosering

Intratumoral anvendelse.

Veterinærlægemidlet leveres som et engangshætteglas til intratumoral injektion.

Overfladen på den mastcelletumor, der skal behandles, skal være intakt for at kunne minimere udsivning af veterinærlægemidlet fra tumoroverfladen efter intratumoral injektion.

Før indgivelse af dette veterinærlægemiddel er det vigtigt at iværksætte samtidige behandlinger (kortikosteroider, H1- og H2-receptorantagonister) for at reducere risikoen for mastcelledegranulering. Se afsnittet vedrørende samtidig behandling nedenfor.

Indgiv veterinærlægemidlet som en enkelt dosis på 0,5 ml pr. cm³ tumorvolumen, der bestemmes på dagen for dosering (efter påbegyndelse af de samtidige behandlinger) i henhold til følgende formler:

Beregn tumorens størrelse: Tumorvolumen (cm ³) = (længde (cm) x bredde (cm) x højde (cm)) x ½
Beregn dosen: Dosis af STELFONTA (ml) til injektion = tumorvolumen (cm ³) x 0,5

Den **maksimale dosis** af veterinærlægemidlet er 0,15 ml/kg legemsvægt (svarende til 0,15 mg tiganolnigtlat/kg legemsvægt) med højst 4 ml indgivet pr. hund, uanset antal tumorer, der skal behandles, tumorvolumen og hundens legemsvægt.

Minimumsdosen af veterinærlægemidlet er 0,1 ml, uanset tumorvolumen og hundens legemsvægt.

Relevante hygiejniske forholdsregler (f.eks. klipning af det område, der skal behandles) bør udføres inden behandlingen.

Når den korrekte dosis af veterinærlægemidlet er bestemt, trækkes det nødvendige volumen op i en steril Luer Lock-sprøjte med en kanyle str. 23-27 G.

Der bør udvises forsigtighed for at undgå manipulation af tumoren og for at reducere risikoen for degranulering. Ved injektion skal kanylen føres ind i tumoren gennem et enkelt injektionssted. Med et jævnt tryk på sprøjtestemplet føres kanylen frem og tilbage i en vifteform, så veterinærlægemidlet injiceres forskellige steder i tumoren. Der skal udvises forsigtighed, så injiceringen udelukkende sker i tumormassen (ingen injektion i eller uden for kanten af tumoren).

Når hele dosen af veterinærlægemidlet er indgivet, skal man, for at tillade diffusion ud i vævet, vente op til fem sekunder før kanylen fjernes fra tumoren.

Injektionsstedet skal forbindes den første dag efter behandlingen for at undgå direkte kontakt med og afslikning af rester af veterinærlægemidlet, herunder i tilfælde af udsivning. Læg forbindingen iført handsker for at undgå kontakt med veterinærlægemidlet. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af veterinærlægemidlet), bør såret forbindes.

Hvis der 4 uger efter den første injektion stadig findes tumurvæv, og overfladen af resttumoren er intakt, kan der indgives endnu en dosis. Størrelsen af resttumoren skal bestemmes, og den nye dosis skal beregnes før indgift af den anden dosis.

Samtidig behandling

Følgende medisinske produkter skal gives samtidig med hver behandling med veterinærlægemidlet for at imødegå risikoen for mastcelledegranulering:

Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon): Påbegynd behandling 2 dage før indgivelse af veterinærlægemidlet med en oral dosis på i alt 1 mg/kg legemsvægt, fordelt på 0,5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt (*per os bis in die* (PO BID)), og fortsæt dagligt indtil 4 dage efter injektionen (dvs. 7 dage i alt). Reducér derefter den orale dosis kortikosteroid til en enkelt dosis på 0,5 mg/kg én gang dagligt (*per os omne in die* (PO OID)) i yderligere 3 dage.

H1- og H2-receptorantagonister: Påbegynd behandling på dagen for administration af veterinærlægemidlet, og fortsæt den i 8 dage. (se afsnit 4.2).

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

I et sikkerhedsstudie i laboratoriet med unge raske Beagle-hanhunde sås der symptomer på overdosering som f.eks. opkastning efter en intravenøs infusion over 15 minutter af 0,05 mg tigilanoltiglat/kg legemsvægt. Yderligere symptomer som svajende gang, takypnø og liggende sidestilling sås efter intravenøs infusion over 15 minutter af en dosis på 0,10-0,15 mg/kg legemsvægt. Disse symptomer var svære, men selvbegrænsende. Apati, mydriasis, krampeanfald og sluttelig død er set efter en intravenøs infusion over 15 minutter af 0,225 mg/kg legemsvægt.

Der er ingen kendt antidot ved overdosering af veterinærlægemidlet. I tilfælde af bivirkninger under eller efter en overdosering bør understøttende behandling iværksættes, hvis den behandlende dyrlæge skønner det relevant.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Må kun administreres af en dyrlæge.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode:

QL01XX91

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Tigilanoltiglat's farmakodynamiske virkninger er blevet undersøgt i flere musemodeller i *in vitro*- og *in vivo*-studier; der er ikke udført farmakodynamiske studier hos hunde eller af celler fra mastcelletumorer. I disse non-kliniske farmakologistudier blev det påvist, at tigilanoltiglat aktiverer proteinkinase C (PKC)'s signalkaskade. Desuden induceres nekrose i celler, der er i direkte kontakt med tigilanoltiglat.

Det blev påvist, at en enkelt intratumoral injektion af tigilanoltiglat giver et hurtigt og lokaliseret inflammatorisk respons via aktivering af PKC, tab af blodkarrenes integritet og induktion af celledød i tumoren. Disse processer førte til hæmorrhagisk nekrose og destruktion af tumormassen.

Hos hunde, der behandles med tigilanoltiglat, ses et akut inflammatorisk respons med hævelse og erytem, der spreder sig til tumorens kanter og umiddelbare omgivelser. Dette akutte inflammatoriske respons fortager sig typisk inden for 48-96 timer. Der ses nekrotisk destruktion af tumoren inden for 4-7 dage efter behandling, men i nogle tilfælde tager det længere tid. Hos hunde er dette karakteriseret ved sortfarvning, svind og blødgøring af tumoren samt udsivning af tyktflydende pus bestående af tumorrester og størket blod. Den nekrotiske tumormasse vil begynde at sive ud gennem den iskæmiske overflade og danne et lomme- eller kraterformet sår. Sundt granulationsvæv vil derefter hurtigt udfylde det nydannede sårkrater, idet der typisk ses fuld sårlukning inden for 4-6 uger.

Veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed blev vurderet i et klinisk multicenterstudie, der omfattede 123 klientejede hunde med en enkelt mastcelletumor, som målte op til 10 cm³ ved den indledende behandling.

Følgende lægemidler blev givet samtidigt. 2 dage inden indgivelse af forsøgslægemidlet blev behandling med prednison eller prednisolon påbegyndt med en oral dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt i 7 dage (2 dage før injektionen, på selve injektionsdagen og 4 dage efter injektionen), efterfulgt af 0,5 mg/kg legemsvægt én gang dagligt i yderligere 3 dage.

Oral behandling med famotidin (0,5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt) og diphenhydramin (2 mg/kg legemsvægt to gange dagligt) blev påbegyndt på selve injektionsdagen og fortsatte i 7 dage. Veterinærlægemidlet blev indgivet én gang på injektionsdagen og igen 4 uger senere, hvis der blev fundet rester af tumurvæv. Tumorresponsen blev scoret i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST): Komplet respons (CR), delvist respons (PR), stabil sygdom (SD) eller progredierende sygdom (PD).

4 uger efter den første injektion opnåede 60/80 (75 %) komplet respons (CR), og efter yderligere 4 uger sås komplet respons hos 8/18 (44,4 %) af de resterende hunde, der fik behandlingen to gange. Samlet set opnåede 68/78 (87,2 %) af hundene således komplet respons efter én eller to doser af veterinærlægemidlet. Ud af de behandlede hunde med komplet respons, som var tilgængelige for opfølgning 8 og 12 uger efter den sidste injektion, forblev hhv. 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sygdomsfri på det sted, hvor den behandlede tumor havde siddet.

Veterinærlægemidlets virkning på high-grade tumorer (i henhold til cytologisk tumorgradering) blev kun vurderet i et begrænset antal tilfælde. 10 ud af 13 tumorer i studiet, der blev kategoriseret som

enten "high-grade" eller "formodet high-grade", fik veterinærlægemidlet. 5 af disse udviste komplet respons efter 1 eller 2 behandlinger, og af disse var 4 stadig tumorfri 84 dage efter den sidste behandling. Ud af de 5 tilfælde med komplet respons blev 3 bekræftet som "high-grade", og 2 blev vurderet som "formodet high-grade".

I det kliniske multicenterstudie udviklede 98 % af de hunde, der blev behandlet med veterinærlægemidlet, et sår på det behandlede tumorsted (en tilsigtet reaktion på behandlingen). 56,5 % af disse sår var helt afhelet 28 dage efter behandlingen. 42 dage efter behandlingen var 76,5 % af sårene helt afhelet. 84 dage efter behandlingen var 96,5 % af sårene helt afhelet.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

De farmakokinetiske parametre for tigilanoltiglat blev vurderet i et studie, hvor man overvågede de systemiske plasmaniveauer hos 10 hunde efter intratumoral injektion af den anbefalede behandlingsdosis i 5 kutane og 5 subkutane mastcelletumorer. En dosis på $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($= 0,5 \text{ ml/cm}^3$) tumorvolumen blev anvendt hos dyr med tumorvolumener på $0,1\text{-}6,8 \text{ cm}^3$, svarende til doser på $0,002\text{-}0,145 \text{ mg/kg}$ legemsvægt (gennemsnitligt $0,071 \text{ mg/kg}$ legemsvægt).

På grund af varierende doser og begrænsede tidspunkter for prøveindsamling kunne der ikke opnås en pålidelig bestemmelse af C_{max} og AUC, men målingerne indikerede en gennemsnitlig C_{max} på $5,86 \text{ ng/ml}$ (interval: $0,36\text{-}11,1 \text{ ng/ml}$) og et gennemsnitligt AUC_{last} på $14,59 \text{ t}^*\text{ng/ml}$ (interval: $1,62\text{-}28,92 \text{ t}^*\text{ng/ml}$). Der er set stor individuel variation ved bestemmelse af halveringstiden efter intratumoral injektion ($1,24\text{-}10,8$ timer). Tigilanoltiglat ser ud til at udvise 'flip-flop'-kinetik (forsinket frigivelse), idet der sås en betydeligt kortere halveringstid på $0,54$ timer efter intravenøs infusion af $0,075 \text{ mg/kg}$ legemsvægt hos 12 hunde.

In vitro-screening for metabolitter i levermikrosomer hos hunde viste en halveringstid for tigilanoltiglat i hepatocytter på $21,8$ minutter og i alt 13 metabolitter. Metabolitterne var mere polære og oxygenerede end modersubstansen. Studier har vist substitution af denne type på nogle funktionsgrupper, der har resulteret i nedsat biologisk *in vitro*-aktivitet ($> 60\text{X}$ reduktion af aktivitet på PKC sammenholdt med modersubstansen).

Udskillelsesvejen for tigilanoltiglat eller dets metabolitter er ikke fastlagt. Analyser af urin, fæces og spytpøver fra hunde, der er behandlet med veterinærlægemidlet, viser forekomst af tigilanoltiglat i isolerede prøver uden tendens eller konsistens i niveauer på $11\text{-}44 \text{ ng/g}$ (ml).

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke er undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 4 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: Anvendes straks.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Opbevares i køleskab ($2 \text{ }^\circ\text{C} - 8 \text{ }^\circ\text{C}$).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Farveløst hætteglas af glas med overtrukket chlorbutylgummiprop, aluminiumsforsegling og afrivelig top af polypropylen, der indeholder 2 ml.

Pakningsstørrelse:

1 hætteglas pr. kartonæske.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Veterinærlægemidler må ikke bortskaffes via spildevand eller sammen med husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

QBiotics Netherlands B.V.

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/2/19/248/001

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. januar 2020.

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

{MM/ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

BILAG II

ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ingen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTONÆSKE

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

tigilanol tiglalte 1 mg/ml

3. PAKNINGSSTØRRELSE

2 ml

4. DYREARTER

Hunde

5. INDIKATION(ER)

6. ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intratumoral anvendelse.

7. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

8. UDLØBSDATO

Exp {mm/åååå}

Efter åbning anvendes veterinærlægemidlet straks.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. TEKSTEN "LÆS INDLÆGSSEDLEN INDEN BRUG"

Læs indlægssedlen inden brug.

11. TEKSTEN "KUN TIL DYR"

Kun til dyr.

12. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

13. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

QBiotics Netherlands B.V.

14. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/2/19/248/001

15. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

Hætteglas 2 ml

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

STELFONTA



2. MÆNGDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)

tigilanol tiglade 1 mg/ml

3. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

4. UDLØBSDATO

Exp. {mm/åååå}

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

1. Veterinærlægemidlets navn

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde

2. Sammensætning

Hver ml indeholder:

Aktivt stof:

Tigilanoltiglat (tigilanol tiglate) 1 mg

Klar, farveløs opløsning.

3. Dyrearter

Hund



4. Indikationer

Til behandling af ikke-resekterbare, ikke-metastatiske (WHO-stadieinddeling) mastcelletumorer af følgende typer i hunde:

- Kutane mastcelletumorer (hvor som helst på hunden), og
- Subkutane mastcelletumorer ved eller distalt for albuen eller hasen.

Tumorerne må højst have et volumen på 8 cm³ og skal være tilgængelige for intratumoral injektion.

5. Kontraindikationer

For at minimere udsivning fra tumoroverfladen ved injektion må veterinærlægemidlet ikke anvendes til mastcelletumorer med brud på overfladen.

Indgiv ikke veterinærlægemidlet direkte i det kirurgiske randområde efter kirurgisk fjernelse af en tumor.

6. Særlige advarsler

Særlige advarsler:

Veterinærlægemidlets virkning på mastcelletumorer er begrænset til det sted, hvor det injiceres, da det ikke er systemisk aktivt. Veterinærlægemidlet bør derfor ikke anvendes ved metastatiske sygdomme. Behandling forebygger ikke udvikling af nye mastcelletumorer.

Behandlingen medfører en ændring i vævsarkitekturen. Det er derfor usandsynligt, at der kan opnås en nøjagtig histologisk tumorgradering efter behandling.

Særlige forholdsregler vedrørende sikker anvendelse hos den dyreart, som lægemidlet er beregnet til:

veterinærlægemidlet må kun administreres intratumoralt, da andre injektionsveje er forbundet med bivirkninger. Utsigtet intravenøs indgift bør til enhver tid undgås, da det forventes at medføre svære systemiske bivirkninger.

Efter injektion af tigilanoltiglat i subkutan væv udviste de behandlede hunde, selv ved lave koncentrationer/doser, rastløshed og vokalisering, samt svære lokale reaktioner på injektionsstedet. Injektion i ikke-neoplastisk væv kan medføre en forbigående, lokal reaktion som f.eks. lokaliseret inflammation, ødem, rødme og smerter. Der er observeret tilfælde af sårdannelse efter subkutan injektion af tigilanoltiglat.

Behandling inducerer en betydelig lokal inflammatorisk reaktion, der typisk varer i op til ca. 7 dage. Det bør overvejes at give yderligere analgetika, hvis dyrlægen skønner det nødvendigt efter en klinisk vurdering. Eventuel forbindelse skal være løstsiddende, så der er plads til et forventet lokalt ødem.

Behandling af tumorer i mukokutane områder (øjenlåg, vulva, forhudsåbningen, anus og mund) og ekstremiteterne (f.eks. poterne, halen) kan medføre nedsat funktionsevne, og ved ekstremiteterne medføre hæmmet blodcirkulation på grund af en lokal inflammatorisk reaktion på behandlingsstedet, hvilket kan føre til tab af væv og muligt behov for amputation.

Veterinærlægemidlet er en irriterende; derfor bør anvendelse af veterinærlægemidlet i nærheden af følsomt væv, især øjnene, undgås.

For at reducere forekomsten af lokale og systemiske bivirkninger, der er relateret til mastcelledegranulering og histaminfrigivelse, skal alle behandlede hunde modtage samtidig understøttende behandling i form af kortikosteroider og H1- og H2-receptorantagonister, både før og efter behandling.

Ejere bør rådgives om at tjekke for tegn på mastcelledegranulering, hvilket inkluderer opkastning, ophørt ædelyst, svære smerter, letargi, appetitløshed eller kraftig hævelse. Hvis der ses symptomer på degranulering, bør den behandelende dyrlæge omgående kontaktes, så relevant behandling kan påbegyndes øjeblikkeligt.

Der bør altid være adgang til drikkevand efter behandlingen.

Veterinærlægemidlets sikkerhed er ikke klarlagt hos hunde, der er under 12 måneder gamle. Tumorer, der er helt indlejret i det subkutane væv uden involvering af dermis, kan have svært ved at danne afløb for nekrotisk væv. Dette kan nødvendiggøre en incision for at muliggøre drænering af nekrotisk væv.

Indtagelse af tumorrester skal undgås.

Veterinærlægemidlet må kun administreres af en dyrlæge.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Særlige forholdsregler, der skal træffes af fagpersonen (dyrlægen):

Dyrlægen bør oplyse dyreejeren om de særlige forholdsregler, der skal tages i hjemmet.

Personer med kendt overfølsomhed over for tigilanoltiglat eller propylenglycol bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet. Veterinærlægemidlet er en irriterende og er muligvis hudsensibiliserende.

Selvinjektion ved hændeligt uheld kan medføre svære lokale, inflammatoriske reaktioner, herunder smerter, hævelse, rødme og eventuelt sårdannelse/nekrose, der kan vare adskillige måneder. Det er nødvendigt at udvise forsigtighed under behandling, så selvinjektion undgås. Hunde, der skal behandles med veterinærlægemidlet, bør fastholdes på passende vis, herunder sederes om nødvendigt. Brug en Luer Lock-sprøjte til at indgive veterinærlægemidlet. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen.

Utilsigtet eksponering af hud eller øjne eller utilsigtet indtagelse bør undgås. Der kan ses udsivning af veterinærlægemidlet fra injektionsstedet umiddelbart efter indgivelse. Der skal anvendes personligt sikkerhedsudstyr bestående af uigennemtrængelige engangshandsker og sikkerhedsbriller ved håndtering af veterinærlægemidlet og/eller berøring af injektionsstedet. I tilfælde af eksponering af øjne eller hud skal det berørte område vaskes med vand gentagne gange. Hvis der opstår symptomer som f.eks. lokal rødme og hævelse, eller hvis veterinærlægemidlet er indtaget, skal der søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen.

Veterinærlægemidlets sikkerhed under graviditet og amning er ikke fastlagt. Gravide kvinder og kvinder, der ammer, bør sørge for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld, kontakt med injektionsstedet, udsivende lægemiddel samt tumorhenfaldsprodukter.

Særlige forholdsregler, der skal træffes af ejeren af dyret:

Der kan være en lille mængde tigilanoltiglat-rester i henfaldsprodukterne fra såret. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af veterinærlægemidlet), bør såret forbindes. Hvis det imidlertid er kontraindiceret at forbinde såret af hensyn til helingen, skal hunden holdes væk fra børn. Henfaldsprodukter fra såret bør kun håndteres iført beskyttelsesudstyr (engangshandsker).

Hvis en person kommer i kontakt med henfaldsprodukter fra såret, bør de berørte områder vaskes grundigt. Kontaminerede områder eller underlag bør rengøres/vaskes omhyggeligt.

Veterinærlægemidlets sikkerhed under graviditet og amning er ikke fastlagt. Gravide kvinder og kvinder, der ammer, bør sørge for at undgå kontakt med injektionsstedet, udsivende lægemiddel samt tumorhenfaldsprodukter.

Drægtighed og laktation:

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation, eller til hunde, der skal bruges til avl, er ikke fastlagt. Anvendelse frarådes.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Ingen kendte.

Der er ikke gennemført specifikke interaktionsstudier med veterinærlægemidlet, men i feltstudier er der ikke observeret interaktioner ved samtidig administration af kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H1- og H2-receptorantagonister (f.eks. diphenhydramin/chlorpheniramin og famotidin) eller opioid-analgetika (f.eks. tramadolhydrochlorid).

Samtidig brug af non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID'er) er ikke undersøgt i det pivotale kliniske feltstudie, da samtidig brug af NSAID'er og kortikosteroider ikke anbefales.

Overdosis:

I et sikkerhedsstudie i laboratoriet med unge raske Beagle-hanhunde sås der symptomer på overdosering som f.eks. opkastning efter en intravenøs infusion over 15 minutter af 0,05 mg tigilanoltiglat/kg legemsvægt. Yderligere symptomer som svajende gang, takypnø og liggende

sidestilling sås efter intravenøs infusion over 15 minutter af en dosis på 0,10-0,15 mg/kg legemsvægt. Disse symptomer var svære, men selvbegrænsende. Apati, mydriasis, krampeanfald og sluttelig død er set efter en intravenøs infusion over 15 minutter af 0,225 mg/kg legemsvægt.

Der er ingen kendt antidot ved overdosering af veterinærlægemidlet. I tilfælde af bivirkninger under eller efter en overdosering bør understøttende behandling iværksættes, hvis den behandlende dyrlæge skønner det relevant.

Væsentlige uforligeligheder:

Da der ikke er undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

7. Bivirkninger

Hund:

Meget almindelig (>1 dyr / 10 behandlede dyr):
Smerter umiddelbart efter injektionen ³ , smerter på injektionsstedet ³ sårdannelse ^{1,3} , halten ^{2,3} , opkastning ³ , takykardi ³
Almindelig (1 til 10 dyr / 100 behandlede dyr):
Rødmen på injektionsstedet ^{3,6} , infektion på injektionsstedet ³ , hævelse på injektionsstedet ^{3,6} , blå mærker på injektionsstedet ³ , ødem på injektionsstedet ³ , ardannelse på applikationsstedet ⁴ , hudulceration ³ , adfærdsforstyrrelse ³ , forstørret lymfeknude (lokaliseret) ³ , diarré ³ , anæmi ³ , neutrofil ³ , forhøjet antal båndformede neutrofile granulocytter ³ , hypoalbuminæmi ³ , leukocytose ³ , monocytose ³ , forhøjet kreatinkinase ³ , halten ^{2,4} , neoplas ³ , rysten ³ , cystitis ³ , takypnø ³ , kløe ³ , letargi ^{3,4} , ophørt ædelyst ³ , nedsat appetit ³ , vægttab ³ , feber ³
Ikke almindelig (1 til 10 dyr / 1.000 behandlede dyr):
Forbigående knudedannelse på injektionsstedet ³ , amputation af tå, amputation af ben; amputation af hale ⁵ , upassende defækation ³ , rastløshed ³ , blødning ³ , Hæmmet blodcirkulation ^{4,5} , takykardi ⁴ , regurgitation ³ , flatulens ³ , melæna ³ , kolestase ³ , hyperkaliæmi ³ , proteinuri ³ , leukocytose ⁴ , forhøjet antal båndformede neutrofile granulocytter ⁴ , trombocytopeni ⁴ , trombocytose ³ , forhøjet ALAT ⁴ , forhøjet basisk fosfatase ³ , forhøjet bilirubin ³ , forhøjet gammaglutamyltransferase ³ , forhøjede triglycerider ³ , forhøjet BUN ³ , somnolens ⁴ , neuropati ⁴ , krampeanfald ⁴ , polyuri ³ , urininkontinens ³ , cellulitis ⁴ , lokal hudnekrose (sårnekrose) ⁴ , dermatitis ³ , slikken ³ , makulopapuløst udslæt ³ , kløe ⁴ , ophørt ædelyst ⁴ , hudafskrabning ³ , nedsat appetit ⁴ , dehydrering ³ , polydipsi ³ , anafylaktisk lignende reaktion ⁶
Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):
Mavesår ⁶ , blødning ⁶ , hypovolæmisk shock ⁶

¹ Sårdannelse er en tilsigtet reaktion på behandlingen og forventes efter brug i alle tilfælde af dette veterinærlægemiddel. I det pivotale feltstudie sås det maksimale sårflade 7 dage efter behandlingen for de fleste patienters vedkommende, selvom sårstørrelsen i enkelte tilfælde øgedes op til 14 dage efter behandlingen. De fleste sår var fuldt re-epiteliserede inden for 28-42 dage efter behandlingen (i enkelte tilfælde dog helt op til 84 dage). I de fleste tilfælde øges sårarealet i takt med tumorens størrelse. Dette er imidlertid ikke en pålidelig metode til at forudsige sårets størrelse, alvorsgrad eller varigheden af afheling. Disse sår forsvinder ved sekundær sårheling med minimal intervention. Sårbehandling kan være påkrævet, hvis den ansvarlige dyrlæge skønner det nødvendigt. Helingstiden er relateret til sårets størrelse. Hyppigt rapporterede lokale bivirkninger, f.eks. smerter, blå mærker, rødmen og ødem på injektionsstedet, halten på et behandlet ben og sårdannelse, er

knyttet til den lokale patologi. Sårene kan udvikle sig, så de dækker væsentligt større områder end tumorens oprindelige størrelse.

² i et behandlet ben.

³ let til moderat.

⁴ svær.

⁵ og tab af vigtigt væv.

⁶ som følge af degranulering af tumorceller ved manipulation af mastcelletumorer. For at reducere forekomsten af lokale og systemiske bivirkninger relateret til mastcelledegranulering og histaminfrigivelse skal alle behandlede hunde gives samtidig understøttende behandling bestående af kortikosteroider samt H1- og H2-receptorblokerende veterinærlægemidler både før og efter behandlingen.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et produkt. Kontakt i første omgang din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel, eller hvis du mener, at medicinen ikke har virket. Du kan også indberette bivirkninger til indehaveren af markedsføringstilladelsen eller den lokale repræsentant ved hjælp af kontaktoplysningerne sidst i denne indlægsseddel eller via det nationale bivirkningssystem: {oplysninger om det nationale system for indberetning af bivirkninger}

8. Dosering for hver dyreart, administrationsveje og administrationsmåde

Veterinærlægemidlet leveres som et engangshætteglas til intratumoral injektion.

Overfladen på den mastcelletumor, der skal behandles, skal være intakt for at kunne minimere udsivning af veterinærlægemidlet fra tumoroverfladen efter intratumoral injektion.

Før indgivelse af dette veterinærlægemiddel er det vigtigt at iværksætte samtidige behandlinger (kortikosteroider, H1- og H2-receptorantagonister) for at reducere risikoen for mastcelledegranulering. Se afsnittet vedrørende samtidig behandling nedenfor.

Indgiv veterinærlægemidlet som en enkelt dosis på 0,5 ml pr. cm³ tumorvolumen, der bestemmes på dagen for dosering (efter påbegyndelse af de samtidige behandlinger) i henhold til følgende formler:

Beregn tumorens størrelse: Tumorvolumen (cm ³) = (længde (cm) x bredde (cm) x højde (cm)) x ½
Beregn dosen: Dosis af STELFONTA (ml) til injektion = tumorvolumen (cm ³) x 0,5

Den **maksimale dosis** af veterinærlægemidlet er 0,15 ml/kg legemsvægt (svarende til 0,15 mg tigilanoltiglat/kg legemsvægt) med højst 4 ml indgivet pr. hund, uanset antal tumorer, der skal behandles, tumorvolumen og hundens legemsvægt.

Minimumsdosen af veterinærlægemidlet er 0,1 ml, uanset tumorvolumen og hundens legemsvægt.

9. Oplysninger om korrekt administration

Relevante hygiejniske forholdsregler (f.eks. klipning af det område, der skal behandles) bør udføres inden behandlingen.

Når den korrekte dosis af veterinærlægemidlet er bestemt, trækkes det nødvendige volumen op i en steril Luer Lock-sprøjte med en kanylen str. 23-27 G.

Der bør udvises forsigtighed for at undgå manipulation af tumoren og for at reducere risikoen for degranulering. Ved injektion skal kanylen føres ind i tumoren gennem et enkelt injektionssted. Med et jævnt tryk på sprøjtestemplet føres kanylen frem og tilbage i en vifteform, så veterinærlægemidlet injiceres forskellige steder i tumoren. Der skal udvises forsigtighed, så injiceringen udelukkende sker i tumormassen (ingen injektion i eller uden for kanten af tumoren).

Når hele dosen af veterinærlægemidlet er indgivet, skal man, for at tillade diffusion ud i vævet, vente op til fem sekunder før kanylen fjernes fra tumoren.

Injektionsstedet skal forbindes den første dag efter behandlingen for at undgå direkte kontakt med og afslikning af rester af veterinærlægemidlet, herunder i tilfælde af udsivning. Læg forbindingen iført handsker for at undgå kontakt med veterinærlægemidlet. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af veterinærlægemidlet), bør såret forbindes.

Hvis der 4 uger efter den første injektion stadig findes tumorstof, og overfladen af resttumoren er intakt, kan der indgives endnu en dosis. Størrelsen af resttumoren skal bestemmes, og den nye dosis skal beregnes før indgift af den anden dosis.

Samtidig behandling

Følgende lægemidler skal gives samtidig med hver behandling med veterinærlægemidlet for at imødegå risikoen for mastcelledegranulering:

Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon): Påbegynd behandling 2 dage før indgivelse af veterinærlægemidlet med en oral dosis på i alt 1 mg/kg legemsvægt, fordelt på 0,5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt (*per os bis in die* (PO BID)), og fortsæt dagligt indtil 4 dage efter injektionen (dvs. 7 dage i alt). Reducér derefter den orale dosis kortikosteroid til en enkelt dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt én gang dagligt (*per os omne in die* (PO OID)) i yderligere 3 dage.

H1- og H2-receptorantagonister: Påbegynd behandling på dagen for indgivelse af veterinærlægemidlet, og fortsæt den i 8 dage.

10. Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

11. Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Holdbarhed efter åbning af den primære emballage: Bruges straks.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten eller æsken efter Exp.

Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

12. Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse

Lægemidler må ikke bortskaffes via spildevand eller sammen med husholdningsaffald.

Eventuelt ubrugt veterinærlægemiddel samt affaldsmateriale, der stammer herfra, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer og med eventuelle gældende nationale indsamlingsordninger. Disse foranstaltninger bidrager til at beskytte miljøet.

13. Klassificering af veterinærlægemidler

Veterinærlægemiddel, der kræver recept.

14. Markedsføringstilladelsesnumre og pakningsstørrelser

EU/2/19/248/001

Pakningsstørrelse: 2 ml hætteglas

15. Dato for seneste ændring af indlægssedlen

{MM/ÅÅÅÅ}

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktoplysninger

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

Lokale repræsentanter og kontaktoplysninger til indberetning af formodede bivirkninger:

Du bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prancūzija
Tel: +372 56480207

Република България

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Франция
Тел: +359 2 810 0173

Česká republika

VIRBAC Czech Republic s.r.o.
Žitavského 496
CZ-156 00
Praha 5
Tel.: +420 608 836 529

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prantsusmaa
Tel: +372 56480207

Ελλάδα

VIRBAC HELLAS Μονοπρoσωπη Α.Ε.
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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

VIRBAC HUNGARY KFT
Dózsa György út 84. B épület
HU-1068 Budapest
Tel: +36703387177

Malta

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Netherlands
Tel: (+61) 7 3870 8933

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

Centralna Veterinarska Agencija d.o.o. (CVA)
Prve Ravnice 2e
HR-10000 Zagreb
Tel: + 385 91 46 55 115

Ireland

McInerney & Saunders
38, Main Street
Swords, Co Dublin
K67 E0A2
Ireland
Tel: 44 (0)-1359 243243

Ísland

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Netherlands
Sími: (+61) 7 3870 8933

Italia

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

Κύπρος

VIRBAC HELLAS Μονοπρωσωπη 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: +372 56480207

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
Ruado Centro Empresarial
Edif.13-Piso 1- Escrit.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: +40 21 310 88 80

Slovenija

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francija
Tel: +386 1 2529 113

Slovenská republika

VIRBAC Czech Republic s.r.o.
Žitavského 496
156 00 Praha 5
Česká republika
Tel.: +420 608 836 529

Suomi/Finland

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Ranska
Puh/Tel: +358-9-225 2560

Sverige

Box 1027
VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige
SE-171 21 Solna
Sverige
Tel: +45 75521244

United Kingdom (Northern Ireland)

McInerney & Saunders
38, Main Street
Swords, Co Dublin
K67 E0A2
Ireland Tel: 44 (0)-1359 243243

17. Andre oplysninger

Virkningsmekanisme

Tigilanoltiglat's farmakodynamiske virkninger er blevet undersøgt i flere musemodeller i *in vitro*- og *in vivo*-studier; der er ikke udført farmakodynamiske studier hos hunde eller af celler fra mastcelletumorer. I disse non-kliniske farmakologistudier blev det påvist, at tigilanoltiglat aktiverer proteinkinase C (PKC)'s signalkaskade. Desuden induceres nekrose i celler, der er i direkte kontakt med tigilanoltiglat.

Det blev påvist, at en enkelt intratumoral injektion af tigilanoltiglat giver et hurtigt og lokaliseret inflammatorisk respons via aktivering af PKC, tab af blodkarrenes integritet og induktion af celledød i tumoren. Disse processer førte til hæmorrhagisk nekrose og destruktion af tumormassen.

Hos hunde, der behandles med tigilanoltiglat, ses et akut inflammatorisk respons med hævelse og erytem, der spreder sig til tumorens kanter og umiddelbare omgivelser. Dette akutte inflammatoriske respons fortager sig typisk inden for 48-96 timer. Der ses nekrotisk destruktion af tumoren inden for 4-7 dage efter behandling, men i nogle tilfælde tager det længere tid. Hos hunde er dette karakteriseret ved sortfarvning, svind og blødgøring af tumoren samt udsivning af tyktflydende pus bestående af tumorrester og størket blod. Den nekrotiske tumormasse vil begynde at sive ud gennem den iskæmiske overflade og danne et lomme- eller kraterformet sår. Sundt granulationsvæv vil derefter hurtigt udfylde det nydannede sårkrater, idet der typisk ses fuld sårlukning inden for 4-6 uger.

Effektivitet

Veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed blev vurderet i et klinisk multicenterstudie, der omfattede 123 klientejede hunde med en enkelt mastcelletumor, som målte op til 10 cm³ ved den indledende behandling.

Hunde i alderen 1 år eller derover blev inkluderet i studiet, hvis de var diagnosticeret med en subkutan mastcelletumor ved eller distalt for albuen eller hasen eller en kutan mastcelletumor i WHO-stadie Ia eller IIIa uden involvering af regionale lymfeknuder eller kliniske tegn på systemisk sygdom. De inkluderede hunde havde en målbar tumor på under 10 cm³, der ikke var ekskorieret eller afskrabet, og som ikke var et recidiv efter operation, strålebehandling eller systemisk terapi.

Følgende lægemidler blev givet samtidigt. 2 dage inden indgivelse af forsøglægemidlet blev behandling med prednison eller prednisolon påbegyndt med en oral dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt i 7 dage (2 dage før injektionen, på selve injektionsdagen og 4 dage efter injektionen), efterfulgt af 0,5 mg/kg legemsvægt én gang dagligt i yderligere 3 dage.

Oral behandling med famotidin (0,5 mg/kg to gange dagligt) og diphenhydramin (2 mg/kg legemsvægt to gange dagligt) blev påbegyndt på selve injektionsdagen og fortsatte i 7 dage. Veterinærlægemidlet blev indgivet én gang på injektionsdagen og igen 4 uger senere, hvis der blev fundet rester af tumorvæv. Tumorresponsen blev scoret i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST): Komplet respons (CR), delvist respons (PR), stabil sygdom (SD) eller progredierende sygdom (PD).

4 uger efter den første injektion opnåede 60/80 (75 %) komplet respons (CR), og efter yderligere 4 uger sås komplet respons hos 8/18 (44,4 %) af de resterende hunde, der fik behandlingen to gange. Samlet set opnåede 68/78 (87,2 %) af hundene således komplet respons efter én eller to doser af veterinærlægemidlet. Ud af de behandlede hunde med komplet respons, som var tilgængelige for opfølgning 8 og 12 uger efter den sidste injektion, forblev hhv. 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sygdomsfri på det sted, hvor den behandlede tumor havde siddet.

Veterinærlægemidlets virkning på high-grade tumorer (i henhold til cytologisk tumorgradering) blev kun vurderet i et begrænset antal tilfælde. 10 ud af 13 tumorer i studiet, der blev kategoriseret som enten "high-grade" eller "formodet high-grade", fik veterinærlægemidlet. 5 af disse udviste komplet respons efter 1 eller 2 behandlinger, og af disse var 4 stadig tumorfri 84 dage efter den sidste behandling. Ud af de 5 tilfælde med komplet respons blev 3 bekræftet som "high-grade", og 2 blev vurderet som "formodet high-grade".

I det kliniske multicenterstudie udviklede 98 % af de hunde, der blev behandlet med veterinærlægemidlet, et sår på det behandlede tumorsted (en tilsigtet reaktion på behandlingen). 56,5 % af disse sår var helt afhelet 28 dage efter behandlingen. 42 dage efter behandlingen var 76,5 % af sårene helt afhelet. 84 dage efter behandlingen var 96,5 % af sårene helt afhelet.

Farmakokinetik

De farmakokinetiske parametre for tigilanoltiglat blev vurderet i et studie, hvor man overvågede de systemiske plasmaniveauer hos 10 hunde efter intratumoral injektion af den anbefalede behandlingsdosis i 5 kutane og 5 subkutane mastcelletumorer. En dosis på $0,5 \text{ mg/cm}^3$ ($= 0,5 \text{ ml/cm}^3$) tumorvolumen blev anvendt hos dyr med tumorvolumener på $0,1\text{-}6,8 \text{ cm}^3$, svarende til doser på $0,002\text{-}0,145 \text{ mg/kg}$ legemsvægt (gennemsnitligt $0,071 \text{ mg/kg}$ legemsvægt).

På grund af varierende doser og begrænsede tidspunkter for prøveindsamling kunne der ikke opnås en pålidelig bestemmelse af C_{max} og AUC, men målingerne indikerede en gennemsnitlig C_{max} på $5,86 \text{ ng/ml}$ (interval: $0,36\text{-}11,1 \text{ ng/ml}$) og et gennemsnitligt AUC_{last} på $14,59 \text{ t*ng/ml}$ (interval: $1,62\text{-}28,92 \text{ t*ng/ml}$). Der er set stor individuel variation ved bestemmelse af halveringstiden efter intratumoral injektion ($1,24\text{-}10,8$ timer). Tigilanoltiglat ser ud til at udvise 'flip-flop'-kinetik (forsinket frigivelse), idet der sås en betydeligt kortere halveringstid på $0,54$ timer efter intravenøs infusion af $0,075 \text{ mg/kg}$ legemsvægt hos 12 hunde.

In vitro-screening for metabolitter i levermikrosomer hos hunde viste en halveringstid for tigilanoltiglat i hepatocytter på $21,8$ minutter og i alt 13 metabolitter. Metabolitterne var mere polære og oxygenerede end modersubstansen. Studier har vist substitution af denne type på nogle funktionsgrupper, der har resulteret i nedsat biologisk *in vitro*-aktivitet ($> 60\text{X}$ reduktion af aktivitet på PKC sammenholdt med modersubstansen).