



**SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING:**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal brukes umiddelbart etter åpning.

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

**SPESIELLE ADVARSLER:**

*Spesielle advarsler for de enkelte målarter:*

Effekten av STELFONTA på mastcelletumorer er begrenset til injeksjonsstedet, da det ikke er systemisk aktivt. STELFONTA bør derfor ikke brukes i tilfelle metastatisk sykdom. Behandling forhindrer ikke utvikling av *de novo* mastcellesvulster.

Behandling forårsaker en endring i vevsarkitekturen. Det er derfor usannsynlig at en nøyaktig histologisk tumorgradering kan oppnås etter behandling.

*Spesielle forholdsregler for bruk til dyr:*

Preparatet må strengt administreres intratumoralt, da andre injeksjonsveier er assosiert med bivirkninger. Utlisikket intravenøs administrering (IV) bør unngås til enhver tid, siden dette forventes å forårsake alvorlige systemiske effekter. Etter injeksjon av tigilanol tiglate i underhuden, selv ved lave konsentrasjoner/doser, viste behandlede hunder rastløshet og vokalisering, samt alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedene. Ikke administrer preparatet direkte i de kirurgiske marginene etter kirurgisk fjerning av en svulst. Injeksjon i ikke-neoplastisk vev kan forårsake en kortvarig, lokal respons som kan føre til lokal betennelse, ødem, rødhet og smerter. Tilfeller av sårdannelse er observert etter subkutan injeksjon av tigilanol tiglate.

Behandling induserer en betydelig lokal betennelsesreaksjon, som vanligvis varer i omtrent 7 dager. Det bør vurderes å gi ytterligere smertestillende om nødvendig, basert på klinisk vurdering av veterinæren. All bandasje som brukes må være løs for å gi mulighet for lokalt ødem.

Behandling av svulster på slimhinnen (øyelokkene, vulva, preputial åpning, anus, munn) og ved ekstremiteter (f.eks. poter, hale) kan svekke funksjonaliteten på grunn av tap av vev forbundet med behandlingen. Preparatet er irriterende; Derfor bør bruk av preparatet i nærheten av følsomme vev, spesielt øyet, unngås.

For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger relatert til mastcelle-degranulering og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttende behandlinger, bestående av kortikosteroider og H1 og H2 reseptorblokkerende midler, både før og etter behandling.

Eiere bør informeres om å se om det er tegn på potensielle degranuleringsreaksjoner i mastceller. Disse inkluderer oppkast, anoreksi, sterke smerter, slapphet, inappetens eller omfattende hevelse. Hvis tegn på degranulering observeres, bør den behandelnde veterinæren kontaktes med en gang, slik at passende behandling kan startes umiddelbart.

Etter behandling skal drikkevann alltid være tilgjengelig.

Preparatets sikkerhet er ikke fastslått hos hunder under 12 måneder.

Svulster som ligger fullstendig i det subkutane vevet uten dermal involvering, kan ha vanskeligheter med å skape et utgangssted for fjerning av nekrotisk vev. Dette kan nødvendiggjøre et snitt for å tillate drenering av nekrotisk vev. Preparatet skal bare administreres av en veterinær.

*Spesielle forholdsregler som skal tas av den som administrerer veterinærmedisinen til dyr:*

*Spesielle forholdsregler som skal tas av den profesjonelle brukeren (veterinær):*

Veterinærer bør informere kjæledyreseieren om de spesielle forholdsreglene som må tas hjemme.

Personer med kjent overfølsomhet overfor tigilanol tiglate eller propylenglykol bør unngå kontakt med preparatet. Preparatet er et irritasjonsmiddel og potensielt kan føre til overfølsomhet i huden.

Tilfeldig selvinjeksjon kan føre til alvorlige lokale betennelsesreaksjoner, inkludert hevelse, rødhet og potensiell sårdannelse/nekrose, som kan ta flere måneder å utbedre. Forsiktighet er nødvendig under behandlingen for å unngå selvinjeksjon. Hunder som behandles med preparatet, bør holdes fiksert, også ved sedasjon om nødvendig. Bruk en Luer-låssprøyte til å administrere preparatet. Ved tilfeldig selvinjeksjon, kontakt lege umiddelbart og vis pakningsvedlegget til legen.

Utlisikket eksponering for hud, øye eller ved svelging bør unngås. Lekkasje av preparatet fra injeksjonsstedet kan skje direkte etter administrering. Personlig verneutstyr bestående av engangsgjennomtrengelige hansker og vernebriller skal brukes når du håndterer preparatet og/eller berører injeksjonsstedet. Ved hud- eller øyeksponering, vask den utsatte huden eller øyet gjentatte ganger med vann. Hvis det oppstår symptomer som lokale tegn på rødhet og hevelse, eller hvis det har forekommet svelging, må du rådføre deg med en lege og vise dem pakningsvedlegget. Sikkerheten til veterinærmedisinen er ikke fastslått under graviditet eller amming. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå utlisikket selvinjeksjon, kontakt med injeksjonsstedet, lekkende preparat og rester av svulster.

*Spesielle forholdsregler som dyreeieren skal ta:*

Lave nivåer av tigilanol tiglaterester kan være til stede i sårrester. I tilfelle av alvorlig lekkasje av sårrester, som kan oppstå de første ukene etter administrering av produktet, bør såret tildekkes. Hvis dekke av såret imidlertid er kontraindisert på grunn av dets legning, må hunden holdes borte fra barn. Sårrester skal bare håndteres med verneutstyr (engangshansker).

Ved kontakt med sårrester, skal det eller de berørte områdene på personen vaskes grundig. Forurenkede områder eller sengetøy skal rengjøres/vaskes grundig.

Sikkerheten til veterinærmedisinen er ikke fastslått under graviditet eller amming. Gravide og ammende kvinner børpasse på å unngå utlisikket selvinjeksjon, kontakt med injeksjonsstedet, lekkende preparat og rester av svulster.

Drektighet, diegivning og fertilitet:

Sikkerheten til veterinærmedisinen er imidlertid ikke fastslått under graviditet eller amming eller hos hunder beregnet på avl. Bruk av veterinærpreparatet anbefales derfor ikke til disse symptomene.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er utført med veterinærmedisinen, men i feltutprøvinger ble det ikke observert interaksjoner ved samtidig administrasjon med kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H1- og H2-reseptorblokkere (f.eks. difenhydramin/klorfeniramin og famotidin), eller med opioide analgetika (f.eks. tramadolhydroklorid).

Den samtidige bruken av ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) er ikke undersøkt i den bekreftende kliniske studien siden de ikke anbefales for samtidig bruk med kortikosteroider

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter):

I en laboratorisikkerhetsstudie som ble utført på unge friske hannhunder av hundene Beagle ble det observert overdosetegn som oppkast etter 15 minutters intravenøs infusjon av 0,05 mg tigilanol tiglate/kg kroppsvtik. Ytterligere tegn som svingende gangart, takypnoea og legger seg i sideposisjon oppsto etter 15 minutter intravenøs infusjon med en dosehastighet på 0,10-0,15 mg/kg kroppsvekt. Disse tegnene var alvorlige, men selvbegrensende. Apati, mydriasis, anfall og endelig død ble sett etter en 15 minutters intravenøs infusjon med 0,225 mg/kg vekt.

Det er ingen kjent antidot for overdosering av STELFONTA. Ved bivirkninger under eller etter overdosering bør støttende behandling gis etter veterinærens vurdering.

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

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

**DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG:**

15/01/2020

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

**YTTERLIGERE INFORMASJON:**

Pakningsstørrelse: 2 ml hetteglass

**Virkemekanisme**

De farmakodynamiske effektene av tigilanol tiglate er blitt undersøkt i flere *in vitro-* og *in vivo*-musestudier, selv om det ikke ble utført noen farmakodynamiske studier på hunder eller celler fra mastcellesvulster. I disse ikke-kliniske farmakologistudiene ble det påvist at tigilanol tiglate aktiverer proteinkinase C (PKC)-signaleringskaskade. I tillegg induseres tumorcelleanekrose i celler som er i direkte kontakt med tigilanol tiglate.

En enkelt intratumoral injeksjon av tigilanol tiglate ble vist å fremkalle en rask og lokal inflammatorisk respons, via aktivering av PKC, tap av integritet til tumorvaskulaturen og induksjon av tumorcelledød. Disse prosessene førte til hemorragisk nekrose og ødeleggelse av svulstmassen.

Hos hunder behandlet med tigilanol tiglate fører behandling til en akutt inflammatorisk respons med hevelse og erytem til tumorens reseksjonsgrenser og umiddelbare omgivelser. Denne akutte inflammatoriske responsen opphører generelt innen 48 til 96 timer. Nekrotisk destruksjon av tumoren observeres innen 4 til 7 dager etter behandling, men noen ganger lenger. Hos hunder er dette karakterisert ved at tumoren blir svart, mindre og mykere, og ved at det lekker ut en tykk utsondring bestående av tumorrester og størknet blod. Den nekrotiske tumormassen vil begynne å falle bort gjennom den iskemiske overflaten og danne et sår med en lomme eller en krateraktig defekt. Friskt granuleringsvev fyller deretter hurtig den nylig opprettede sårsengen med full sårlukking typisk innen 4 til 6 uker.

**Effekt**

Effekten og sikkerheten til veterinærmedisinen ble evaluert i en klinisk multisenterundersøkelse ved bruk av 123 klienteide hunder med en enkelt mastcelletumor som målte opp til 10 cm³ på tidspunktet for den første behandlingen.

Hunder i alderen 1 år eller eldre ble inkludert i studien hvis de ble diagnostisert med en subkutan MCT lokalisert ved eller distalt til albuen eller hasen, eller med en kutan MCT, i WHO stadium Ia eller IIIa uten regional lymfeknuteinvolvering, eller kliniske tegn på systemisk sykdom. Hunder inkludert hadde en målbar svulst mindre enn 10 cm³ som ikke ble fjernet eller slitt, og som ikke var en tilbakefall etter kirurgi, strålebehandling eller systemisk terapi. Følgende samtidig medisinerig ble gitt. Prednison eller prednisolon ble initiert 2 dager før studiebehandlingen i en dose på 0,5 mg/kg oralt to ganger daglig i 7 dager (2 dager før, på behandlingsdagen og 4 dager etter behandlingen), deretter 0,5 mg/kg en gang daglig i ytterligere 3 dager. Famotidin (0,5 mg/kg oralt to ganger daglig) og difenhydramin (2 mg/kg oralt to ganger daglig) ble startet på dagen for behandlingsdagen og fortsatte i 7 dager. Behandling med veterinærmedisinen ble gitt en gang på behandlingsdagen og igjen 4 uker senere hvis noen resttumor ble påvist. Tumorrespons ble målt via RECIST-score: fullstendig respons (CR), partiell respons (PR), stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD).

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

Preparatets effektivitet i "high grade" (som bestemt ved cytologisk gradering) ble bare evaluert i et begrenset antall tilfeller. Ti av 13 svulster i studien som ble kategorisert som enten «high grade» eller «mistenkt high grade», fikk STELFONTA. Av disse oppnådde 5 fullstendig respons etter 1 eller 2 behandlinger, hvorav fire fortsatt var tumorfrie etter 84 dager etter endelig behandling. Fra de 5 komplette responssakene ble 3 bekreftet å være «high grade», og 2 var av «mistenkt high grade».

I den bekreftede effekts- og sikkerhetsstudien utviklet 98 % av hundene behandlet med veterinærpreparatet et sår på stedet med den behandlede tumoren som en tiltenkt reaksjon på behandlingen. 56,5 % av disse sårene var fullstendig tilhelet 28 dager etter behandling. 42 dager etter behandling var 76,5 % av sår fullstendig tilhelet. 84 dager etter behandling var 96,5 % av sår fullstendig tilhelet.

**Farmakokinetikk**

Farmakokinetiske parametere for tigilanol tiglate ble evaluert i en studie som overvåket systemiske plasmanivåer hos 10 hunder etter intratumoral injeksjon inn i 5 kutane og 5 subkutane MCT-er med anbefalt behandlingsdose. En dose på 0,5 mg/cm² (= 0,5 ml/cm²) tumorvolum ble brukt hos dyr med tumorvolumer fra 0,1 til 6,8 cm³ og ga doserater fra 0,002 til 0,145 mg/kg kroppsvekt (gjennomsnittlig 0,071 mg/kg kroppsvekt).

På grunn av varierende dosehastigheter og begrensninger i prøvetakingstidspunktene, kunne en pålitelig bestemmelse av C<sub>max</sub>- og AUC-verdier ikke oppnås, men målinger indikerte en gjennomsnittlig C<sub>max</sub> på 5,86 ng/ml (område: 0,36-11,1 ng/ml) og en gjennomsnittlig AUC<sub>0-∞</sub> på 14,59 t\* ng/ml (område: 1,62-28,92 t\* ng/ml). Stor individuell variabilitet er observert ved bestemmelse av halveringstid etter intratumoral injeksjon fra 1,24–10,8 timer. Tigilanol tiglate ser ut til å utvise flip-flop-kinetikk (vedvarende frigjøringshastighet) siden en betydelig kortere halveringstid på 0,54 timer ble bestemt etter intravenøs infusjon av 0,075 mg/kg hos 12 hunder.

Metabolittscreening *in vitro* av levermikrosomer fra hund viste en halveringstid av tigilanol tiglate i haptocytter på 21,8 minutter og tretten metabolitter. Metabolitter var mer polare og oksygenert enn morforbindelsen. Studier har vist at noe funksjonell gruppesubstitusjon av denne art fører til redusert biologisk aktivitet *in vitro* (> 60x reduksjon av aktivitet på PKC sammenlignet med morforbindelsen).

Utskillelseveien for tigilanol tiglate eller dens metabolitter er ikke bestemt. Analyse av urin-, avførings- og spyttprøver fra hunder behandlet med veterinærpreparatet viser spor av tigilanol tiglate i isolerte prøver uten trend eller konsekvens ved nivåer på 11–44 ng/g (ml). For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet, ta kontakt med lokal representant for innehaber av markedsføringstillatelsen.

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

PAYS : DK-NO - VBI  
CODE PRODUIT FINI : 308987

CODE ÉLÉMENT (MAÎTRE) : 84131401  
CODE ÉLÉMENT (DUPLICAT) :  
ÉLÉMENT : NOTICE  
LOGICIEL UTILISÉ : INDESIGN CC

CODE FAMILLE : 30Y  
DIMENSIONS A PLAT: 450 MM X 310 MM  
DIMENSIONS PLIEE: 57 MM X 32 MM  
MATERIAU(X) / GRAMMAGE(S) : 40 GR  
TYPOLOGIE : Malabars  
Fermeture point de colle

COULEURS  
RECTO & VERSO

NOIR



STUDIO GRAPHIQUE  
CREA

NOM DE PRODUIT :  
STELFONTA

CORPS DE TEXTE : 7 PTS

COMMENTAIRE(S) :



ESSAI

FICHER, FAIT PAR :  
VP

VERSION LE :  
v1 - 20/09/2018  
v2 - 21/10/2019 - GTD 3B7  
v3 - 21/10/2019 - GTD 3L2  
v4 - 22/10/2019 - GTD 3A1



MATRICE

FICHER, FAIT PAR :  
VP

VERSION LE :  
v1 - 10/12/2019



MAQUETTE - LANCEMENT

FICHER, FAIT PAR :  
VP

CORRIGÉ PAR :  
VP  
CP  
CP  
CP  
CP  
CP  
CP



MAQUETTE - MODIFICATION

VERSION LE :  
v1 - 12/12/2019

VERSION LE :  
v2 - 19/12/2019  
v3 - 23/12/2019  
v4 - 09/01/2020  
v5 - 06/03/2020  
v6 - 11/03/2020  
v7 - 24/03/2020  
v8 - 27/03/2020



PRODUCTION

FICHER, FAIT PAR :  
xx

VALIDATION PAR :  
A PILIPIUK

LE :  
xx

LE :  
xx