Virbac

STELFONTA®
1 mg/ml

DA

INDLÆGSSEDDEL

STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde

NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA:
Indehaver af markedsføringstilladelsen:
QBiotics Netherlands B.V. - Prinses Margrietplantsoen 33 - 2595 AM Den Haag – Holland
Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:
Virbac - 1ère avenue - 2065m LID - 06516 Carros - Frankrig

VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN:
STELFONTA 1 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde
Tigilanoltiglat (tigilanol tiglate)

ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER:
Hver ml indeholder:
Aktivt stof:
Tigilanoltiglat (tigilanol tiglate).....1 mg

INDIKATION(ER):
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 cm^3 og skal være tilgængelige for intratumoral injektion.

KONTRAINDIKATIONER:
For at minimere udsivning fra tumoroverfladen ved injektion må lægemidlet ikke anvendes til mastcelletumorer med brud på overfladen.
Indgiv ikke lægemidlet direkte i det kirurgiske randområde efter kirurgisk fjernelse af en tumor.

BIVIRKNINGER:
Manipulation af mastcelletumorer kan få tumorcellerne til at degranulere. Degranulering kan medføre hævelse og rødme på og omkring tumorstedet samt systemiske kliniske tegn, herunder mavesår og blødning og potentielt livstruende komplikationer, herunder hypovolæmisk chok og/eller en systemisk inflammatorisk reaktion.
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.
Sårdannelse 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 sårdannelse, er knyttet til den lokale patologi. Sårene kan udvikle sig, så de dækker væsentligt større områder end tumorens oprindelige størrelse.

Meget almindelig
Let til moderat:
Smerter efter injektionen.
Sårdannelse på injektionsstedet, forbundet med smerter og halten.
Opkastning og takykardi.

Almindelig
Svær:
Halten, smerter, sårdannelse på injektionsstedet og arkontraktion.
Letargi.

Let til moderat:
Forstørrelse af den drænende lymfeknude, sårinfektion, blå mærker, rødmen og ødem.
Diarré, anoreksi, vægttab, takypnø, letargi, feber, cystitis, nedsat appetit, nyt neoplastisk væv, personligheds-/adfærdsændringer, kløe, rysten og hudsår.
Anæmi, neutrofili, forhøjet antal båndformede neutrofile granulocyter, hypoalbuminæmi, leukocytose, monocytose og forhøjet kreatinkinase.

Ikke almindelig
Svær:
Infektion/cellulitis, sårnekrose.
Ophørt ædelyst, nedsat appetit, somnolens, takykardi, neuropati og kløe.
Leukocytose, forhøjet antal båndformede neutrofile granulocyter, trombocytopeni og forhøjet ALAT.
Krampeanfald, hæmmet blodcirkulation og tab af vigtigt væv.

Let til moderat:
Forbigående knudedannelse i sårperiferien.
Dehydrering, blødning, kolestase, polydipsi, polyuri, regurgitation, melæna, flatulens, urininkontinens, upassende defækation, makulopapuløst udslæt, hudafskrabning dermatitis, slikken, rastløshed.
Proteinuri, trombocytose, forhøjet ALAT og basisk fosfatase, forhøjet bilirubin, forhøjet BUN, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjede triglyceridер og hyperkaliæmi.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:
- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel, eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

DYREARTER: Hunde

DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVEJ(E):
STELFONTA leveres som et engangshætteglas til intratumoral injektion.
Overfladen på den mastcelletumor, der skal behandles, skal være intakt for at kunne minimere udsivning af lægemidlet 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. cm^3 tumorvolumen, der bestemmes på dagen for dosering (efter påbegyndelse af de samtidige behandlinger) i henhold til følgende formler:

Beregn tumorens størrelse: Tumorvolumen (cm^3) = ½ (længde (cm) x bredde (cm) x højde (cm))
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 lægemidlet er 0,1 ml, uanset tumorvolumen og hundens legemsvægt.

OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE:
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 lægemidlet, herunder i tilfælde af udsivning. Læg forbindingen iført handsker for at undgå kontakt med lægemidlet. Hvis der er kraftig udsivning af henfaldsprodukter fra såret (kan forekomme i de første uger efter indgivelsen af lægemidlet), bør såret forbindes.
Hvis der 4 uger efter den første injektion stadig findes tumorvæv, 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 STELFONTA for at imødegå risikoen for mastcelledegranulering:
Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon): Påbegynd behandling 2 dage før indgivelse af STELFONTA med en oral dosis på i alt 1 mg/kg, fordelt på 0,5 mg/kg to gange dagligt, 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 i yderligere 3 dage.
H1- og H2-receptorantagonister: Påbegynd behandling på dagen for indgivelse af STELFONTA, og fortsæt den i 8 dage.

TILBAGEHOLDELSESTID(ER):
Ikke relevant.

EVENTUELLE 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.
Anvendes straks efter anbrud.
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.

SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER:
Særlige advarsler for hver dyreart:
STELFONTAs virkning på mastcelletumorer er begrænset til det sted, hvor det injiceres, da det ikke er systemisk aktivt. STELFONTA 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 forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:
Lægemidlet må kun administreres intratumoralt, da andre injektionsveje er forbundet med bivirkninger. Utilsigtet intravenøs (i.v.) indgift bør til enhver tid undgås, da det forventes at medføre svære systemiske bivirkninger.
Efter injektion af tigilanoltiglat i subkutant 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 forbinding 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.
Lægemidlet er en irritant; derfor bør anvendelse af lægemidlet 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 behandlende dyrlæge omgående kontaktes, så relevant behandling kan påbegyndes øjeblikkeligt.
Der bør altid være adgang til drikkevand efter behandlingen.
Lægemidlets 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.
Lægemidlet må kun administreres af en dyrlæge.

Særlige forholdsregler, der skal træffes af 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 lægemidlet.
Lægemidlet er en irritant 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 lægemidlet, bør fastholdes på passende vis, herunder sederes om nødvendigt. Brug en Luer Lock-sprøjte til at indgive lægemidlet. 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 lægemidlet fra injektionsstedet umiddelbart efter indgivelse. Der skal anvendes personligt sikkerhedsudstyr bestående af uigennemtrængelige engangshandsker og sikkerhedsbriller ved håndtering af lægemidlet 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 lægemidlet 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 lægemidlet), 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.
Lægemidlets 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, laktation og frugtbarhed:
Lægemidlets 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-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) er ikke undersøgt i det pivotale kliniske feltstudie, da samtidig brug af NSAID'er og kortikosteroider ikke anbefales.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):
I et sikkerhedsstudie i laboratoriet med unge racke 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 STELFONTA. I tilfælde af bivirkninger under eller efter en overdosering bør understøttende behandling iværksættes, hvis den behandlende dyrlæge skønner det relevant.

EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT:
Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN:
29/07/2022
Yderligere information om dette veterinærlægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (http://www.ema.europa.eu/).

ANDRE OPLYSNINGER:
Pakningsstørrelse: 2 ml hætteglas

Virkningsmekanisme
Tigilanoltiglats 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 hæmoragisk 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 stærknet 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 cm^3 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 cm^3, 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 forsøgslægemidlet blev behandling med prednison eller prednisolon påbegyndt med en oral dosis på 0,5 mg/kg to gange dagligt i 7 dage (2 dage før injektionen, på selve injektionsdagen og 4 dage efter injektionen), efterfulgt af 0,5 mg/kg én gang dagligt i yderligere 3 dage.
Oral behandling med famotidin (0,5 mg/kg to gange dagligt) og diphenhydramin (2 mg/kg 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. Tumorresponset blev scoret i henhold til 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.
Lægemidlets 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 STELFONTA. 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 mg/cm^3 (= 0,5 ml/cm^3) tumorvolumen blev anvendt hos dyr med tumorvolumener på 0,1-6,8 cm^3, svarende til doser på 0,002-0,145 mg/kg legemsvægt (gennemsnitligt 0,071 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 ng/ml (interval: 0,36-11,1 ng/ml) og et gennemsnitligt AUC_{last} på 14,59 t*ng/ml (interval: 1,62-28,92 t*ng/ml). Der er set stor individuel variation ved bestemmelse af halveringstiden efter intratumoral injektion (1,24-10,8 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 mg/kg 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 (> 60X reduktion af aktivitet på PKC sammenholdt med modersubstansen).
Udskillelsesvejen for tigilanoltiglat eller dets metabolitter er ikke fastlagt. Analyser af urin, fæces og spytprøver fra hunde, der er behandlet med veterinærlægemidlet, viser forekomst af tigilanoltiglat i isolerede prøver uden tendens eller konsistens i niveauer på 11-44 ng/g (ml).
Du bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel.

NO

PAKNINGSVEDLEGG

STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning for hunder

NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE:
Innehaver av markedsføringstillatelse:
QBiotics Netherlands B.V. - Prinses Margrietplantsoen 33 - 2595 AM The Hague - Nederland
Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:
Virbac - 1ère avenue - 2065m LID - 06516 Carros - Frankrike

VETERINÆRPREPARATETS NAVN:
STELFONTA 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hund
tigilanoltiglat

DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER):
Hver ml inneholder:
Virkestoff:
Tigilanoltiglat.....1 mg

INDIKASJON(ER):
For behandling av inoperable, ikke-metastatiske (WHO staging) mastcelletumorer av følgende typer hos hunder:
- Kutane mastcelletumorer (lokalisert hvor som helst på hunden)
- Subkutane mastcelletumorer lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen.

Tumorens volum må være mindre enn eller lik 8 cm3, og tumoren må være tilgjengelig for intratumoral injeksjon.

KONTRAINDIKASJONER:
Skal ikke brukes på mastcelletumorer med brutt overflate. Dette er for å minimere produktlekkasje fra tumorens overflate under og etter injeksjon.
Skal ikke brukes direkte i kirurgiske marginer etter kirurgisk fjerning av en svulst.

BIVIRKNINGER:
Manipulering av mastcelletumorer kan føre til at tumorcellene degranulerer. Degranulering kan føre til hevelse og rødme på og rundt svulststedet, så vel som systemiske kliniske symptomer inkludert magesår og blødning og potensielt livstruende komplikasjoner som hypovolemisk sjokk og/eller en systemisk inflammatorisk respons. For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger forbundet med degranulering av mastceller og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttebehandling bestående av kortikosteroider og histamin-(H_1- og H_2-)reseptorblokkerende midler, både før og etter behandling.
Sårdannelse er en tiltenkt reaksjon på behandling og forventes i alle tilfeller etter bruk av dette veterinærpreparatet. I den pivotale feltstudien ble maksimalt såroverflateareal sett 7 dager etter behandling hos de fleste pasienter, selv om sårstørrelsen i noen få tilfeller økte i inntil 14 dager etter behandlingen. De fleste sår ble fullstendig re-epitelialisert i løpet av 28 til 42 dager etter behandling (med individuelle tilfeller som ikke var helet før dag 84 etter behandling). I de fleste tilfeller vil sårstørrelsen øke med økende tumorstørrelse. Tumorstørrelse er imidlertid ikke en pålitelig prediktor for sårets størrelse, alvorlighetsgrad og helingstid. Sårhelingen foregår sekundært med minimal intervensjon. Det kan være behov for sårbehandling hvis ansvarlig veterinær anser det som nødvendig. Sårets størrelse påvirker helingstiden. Sårene kan utvikle seg til å dekke betydelig større områder enn tumorens opprinnelige størrelse.
Vanlig rapporterte lokale bivirkninger som smerter, blødning (blåmerke)/erytem/ødem på injeksjonsstedet, halthet i et behandlet bein og sårdannelse er relatert til lokal patologi.

Svært vanlige
Milde til moderate
Smerte ved injeksjon.
Sårdannelse på injeksjonsstedet, assosiert med smerte og halthet.
Oppkast og rask hjertefrekvens.

Vanlige
Alvorlige
Halthet, smerte, sårdannelse på injeksjonsstedet og arrkontraksjon.
Letargi.

Milde til moderate
Forstørrelse av drenerende lymfeknuten, sårinfeksjon, blødning (blåmerke), erytem (rødme) og ødem (hevelse).
Diaré, anoreksi, vekttap, takypné (rask pust), letargi, feber, cystitt, nedsatt appetitt, ny neoplastisk masse, personlights-/atferdsendringer, kløe, skjelvinger/tremor og hudulcerasjon.
Anemi, nøytrofili, økt antall båndnøytrofile, hypoalbuminemi, leukocytose, monocytose og forhøyet kreatinkinase (CK).

Mindre vanlige
Alvorlige
Infeksjon/cellulitt, nekrotisk vev i sår.
Anoreksi, nedsatt appetitt, søvnighet, rask hjertefrekvens, nevropati og kløe.
Leukocytose, økt antall båndnøytrofile, trombocytopeni og forhøyet ALT.
Anfall, svekket sirkulasjon og tap av essensielt vev.

Milde til moderate
Dannelse av en midlertidig kul rundt såret.
Dehydrering, urininkontinens, polydipsi (økt drikkelyst), polyuri (økt urinering), gallestase, regurgitering (gulping), melena, flatulens, forandret avføring, blødning, makulopapulært utslett, skrubbsår, dermatitt, slikking, rastløshet.
Proteinuri, trombocytose, forhøyet ALT og ALP, forhøyet bilirubin, forhøyet BUN, forhøyet GGT, forhøyet triglyserid og hyperkalemi.

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

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

DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER): Hund

DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE:
STELFONTA leveres som hetteglass til engangsbruk for intratumoral (IT) injeksjon.
Overflaten til mastcelletumoren som skal behandles må være intakt for å minimere lekkasje av produktet etter IT-injeksjon.
Før dette veterinærpreparatet administreres er det viktig at behandling med kortikosteroider og H_1- og H_2-reseptorblokkere igangsettes for å redusere risikoen for degranulering av mastceller. Se 'Samtidig behandling' nedenfor.
Gi veterinærpreparatet som en enkel dose à 0,5 ml per cm^3 tumorvolum. Tumorvolumet må bestemmes på doseringsdagen (etter oppstart av kortikosteroider og histamin-antagonister). Se formlene nedenfor:

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

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

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

OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK:
Hensiktsmessige hygieniske tiltak (for eksempel barbering av pels fra området som skal behandles) bør utføres før behandlingen.
Når riktig dose av veterinærpreparatet er bestemt, skal det nødvendige volumet trekkes opp i en steril Luer-Lock sprøyte med en 23-27 Gauge kanyle.
Forsiktighet bør utvises for å minimere risikoen for degranulering; unngå manipulering av svulsten. Sett nålen inn i svulstmassen gjennom ett enkelt injeksjonssted for å injisere veterinærpreparetet. Legg et jevnt trykk på sprøytestempelet og beveg nålen frem og tilbake («Fanning technique») for å injisere veterinærpreparatet på forskjellige steder i svulsten. Vær nøye med å kun injisere veterinærpreparatet i selve tumormassen (ingen injeksjon i marginene eller utenfor svulstens periferi).
Når hele dosen av veterinærpreparatet er gitt, la nålen bli værende i svulsten i opptil 5 sekunder for å tillate vevsspredning før nålen fjernes.
Det behandlede området bør tildekkes den første dagen etter behandling for å forhindre direkte kontakt med, og slikking av, produktrester/-lekkasje. Håndter tildekkingen med hansker for å unngå kontakt med produktet.
Såret bør tildekkes ved mye sårrester (debris) / avskalling av vev, noe som kan forekomme de første ukene etter behandling.
Hvis tumorvev fortsatt kan påvises 4 uker etter den første behandlingen og overflaten av restmassen er intakt, kan behandlingen gjentas. Størrelsen på den resterende svulsten skal måles og den nye dosen beregnes utfra volumet på restmassen før den andre dosen administreres.

Samtidig behandling
Følgende legemidler må gis parallelt med hver behandling med STELFONTA for å redusere risikoen for mastcelledegranulering:
Kortikosteroider (oral prednison eller prednisolon): Start 2 dager før behandling med STELFONTA. Start med en total daglig dose på 1 mg/kg fordelt på to doseringer: 0,5 mg/kg PO to ganger daglig (BID) i totalt 7 dager (2 dager før STELFONTA, samme dag som STELFONTA, og deretter i 4 dager til). Reduser deretter kortikosteroid-dosen til én enkelt dose på 0,5 mg/kg oralt en gang om dagen (PO SID) og gi dette i 3 dager.
H1- og H2-reseptorblokkerende midler: Start på dagen for administrering av STELFONTA og fortsett i totalt 8 dager.

TILBAKEHOLDELSESTID(ER):
Ikke relevant

SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING:
Oppbevares utilgjengelig for barn.
Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal brukes umiddelbart etter åpning.
Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller esken etter EXP.
Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

SPESIELLE ADVARSLER:
Spesielle advarsler for de enkelte målarter:
Effekten av STELFONTA på mastcelletumorer er begrenset til injeksjonsstedet, da det ikke er systemisk aktivt.
STELFONTA bør derfor ikke brukes ved metastatisk sykdom. Behandlingen forhindrer ikke utvikling av nye (*de novo*) mastcelletumorer.
Behandling forårsaker en endring i vevsarkitekturen. Det er derfor usannsynlig at en nøyaktig histologisk gradering av tumoren kan oppnås etter bruk av STELFONTA.

Spesielle forholdsregler for bruk til dyr:
Produktet må kun administreres intratumoralt, ettersom andre administrasjonsveier er forbundet med bivirkninger.
Utilsiktet intravenøs administrasjon (IV) bør unngås til enhver tid, siden dette forventes å forårsake alvorlige systemiske effekter.
Etter subkutan injeksjon av tigilanoltiglat viste behandlede hunder rastløshet og vokalisering, samt alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedene, selv ved lave konsentrasjoner/doser. Injeksjon i ikke-neoplastisk vev kan forårsake en forbigående lokal respons med lokal betennelse, ødem, rødme og smerter. Tilfeller av sårdannelse er observert etter subkutan injeksjon av tigilanoltiglat.
Behandling induserer en betydelig lokal betennelsesreaksjon som vanligvis varer i omtrent 7 dager.
Det bør gis smertestillende ved behov, basert på veterinærens kliniske vurdering.
Enhver bandasje som brukes over behandlingsstedet må sitte løst nok til at det er plass til utvikling av lokalt ødem.
Behandling av tumorer på mukokutane overganger (øyelokk, vulva, forhud, anus, munn) og ekstremiteter (f.eks. poter, hale) kan svekke funksjonaliteten, og ved ekstremiteter kan det føre til lokal svekkelse av sirkulasjon grunnet en lokal inflammasjonsreaksjon på behandlingsstedet, som kan føre til vevstap og mulig behov for amputasjon.
Produktet er irriterende. Bruk av produktet i nærheten av følsomme vev, spesielt øyet, bør derfor unngås.
For å redusere forekomsten av lokale og systemiske bivirkninger forbundet med degranulering av mastceller og histaminfrigjøring, må alle behandlede hunder gis samtidig støttebehandling bestående av kortikosteroider og histamin-(H1- og H2-)reseptorblokkere, både før og etter behandling.
Eier bør informeres om å se etter symptomer på mastcelledegranulering. Dette inkluderer oppkast, nedsatt appetitt, anoreksi, slapphet, sterke smerter, eller omfattende hevelse/ødem. Hvis symptomer på degranuleringsreaksjoner oppstår bør veterinær kontaktes med en gang, slik at passende behandling kan startes umiddelbart.
Drikkevann skal alltid være tilgjengelig etter behandling.
Veterinærpreparatets sikkerhet er ikke klarlagt hos hunder under 12 måneder.
Svulster som i sin helhet ligger subkutant uten dermal involvering kan ha vanskeligheter med å skape en utgang for fjerning av nekrotisk vev. Dette kan nødvendiggjøre incisjon for å tillate drenering av nekrotisk vev.
Svelging av svulstrester skal forebygges.
Produktet skal bare administreres av veterinær.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet:
Særlige forholdsregler for den profesjonelle brukeren (veterinær):
Veterinær bør informere hundeeier om forholdsreglene som må tas hjemme.
Personer med kjent overfølsomhet overfor tigilanoltiglat eller propylenglykol bør unngå kontakt med produktet.
Produktet er irriterende og potensielt en hudsensibilisator.
Utilsiktet selvinjeksjon kan føre til alvorlige lokale betennelsesreaksjoner, inkludert smerte, hevelse, rødme og sårdannelse/nekrose som kan ta flere måneder å hele. Forsiktighet må derfor utvises under behandlingen for å unngå selvinjeksjon. Når behandlingen gis er det viktig å ha kontroll på hunden og dens bevegelser. Sedasjon bør brukes om nødvendig. Bruk en Luer-Lock sprøyte til å administrere produktet. Ved utilsiktet selvinjeksjon, kontakt lege umiddelbart og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.
Utilsiktet eksponering på hud, i øyne eller ved svelging bør unngås. Lekkasje av produktet fra injeksjonsstedet kan forekomme rett etter administrering. Personlig beskyttelsesutstyr bestående av ugjennomtrengelige engangshansker og vernebriller skal brukes ved håndtering av produktet og/eller når du berører injeksjonsstedet. Ved hud- eller øye-eksponering, vask den utsatte huden eller øyet gjentatte ganger med vann. Hvis det oppstår symptomer som lokal rødme og hevelse, eller hvis produktet har blitt svelget, søk legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.
Veterinærpreparatets sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå utilsiktet selvinjeksjon, og kontakt med injeksjonsstedet, produkt som lekker fra behandlet tumor og tumorrester.

Særlige forholdsregler for dyreeier:
Lave nivåer av tigilanoltiglat kan være til stede i sårrester (debris) fra behandlet tumor. Behandlingsstedet bør tildekkes dersom det dannes mye sårrester, noe som kan forekomme de første ukene etter behandling. Dersom tildekking av såret er kontraindisert på grunn av helingsprosessen, må hunden holdes borte fra barn. Sårrester skal håndteres med beskyttelsesutstyr (engangshansker).
Ved kontakt med sårrester, skal det eller de berørte områdene på personen vaskes grundig. Kontaminerte områder og ting (f.eks. hundeseng) skal rengjøres/vaskes grundig.
Veterinærpreparatets sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt. Gravide og ammende kvinner bør passe på å unngå kontakt med injeksjonsstedet, produkt som lekker fra behandlet tumor og tumorrester.

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

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:
Ingen kjente.
Ingen spesifikke interaksjonsstudier er utført med veterinærpreparatet, men i feltstudier ble det ikke observert interaksjoner ved samtidig bruk av kortikosteroider (prednison/prednisolon) og H_1- og H_2-reseptorblokkere (f.eks. difenhydramin/klorfeniramin og famotidin), eller med opioide analgetika (f.eks. tramadolhydroklorid).
Samtidig bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er ikke undersøkt i kliniske studier ettersom samtidig bruk av NSAIDs og kortikosteroider ikke er anbefalt.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter):
I en laboratoriestudie som inkluderte unge friske Beagle hannhunder ble det observert symptomer på overdose (oppkast) etter 15 minutters intravenøs infusjon med 0,05 mg tigilanoltiglat/kg kroppsvekt. Flere symptomer (ustø gange, sideleie, takypné) ble observert etter 15 minutter intravenøs infusjon med en dose på 0,10-0,15 mg/kg kroppsvekt. Disse symptomene var alvorlige, men selvbegrensende. Apati, mydriasis, anfall og død ble sett etter en dose på 0,225 mg/kg kroppsvekt gitt som en 15 minutters intravenøs infusjon.
Det finnes ingen kjent antidot for overdosering av STELFONTA. Ved bivirkninger under eller etter overdosering bør støttebehandling gis etter veterinærens vurdering.

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:
29/07/2022
Detaljert informasjon om dette veterinærlegemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (http://www.ema.europa.eu/).

YTTERLIGERE INFORMASJON
Pakningsstørrelse: 2 ml hetteglass

Virkningsmekanisme
Virkningsmekanismen til tigilanoltiglat er undersøkt i flere *in vitro* og *in vivo* musestudier; ingen farmakodynamiske studier ble utført på hund eller på MCT-celler. I disse ikke-kliniske farmakologistudiene ble det vist at tigilanoltiglat aktiverer proteinkinase C (PKC) signaleringskaskaden. I tillegg induseres nekrose i celler som er i direkte kontakt med tigilanoltiglat.
En enkelt intratumoral injeksjon av tigilanoltiglat ble vist å igangsette en rask og lokal inflammatorisk respons via aktivering av PKC, tap av integriteten til tumorvaskulaturen og induksjon av tumorcelledød. Disse prosessene førte til haemorrhagisk nekrose og destruksjon av svulstmassen.
Hos hunder behandlet med tigilanoltiglat fører behandling til en akutt inflammatorisk respons med hevelse og erytem som brer seg ut til tumorens marginer og vev i umiddelbar nærhet. Denne akutte inflammasjonen opphører generelt innen 48 til 96 timer. Nekrotisk destruksjon av tumoren observeres vanligvis innen 4 til 7 dager etter behandling, men noen ganger tar det lengre tid. Hos hund er dette karakterisert ved at tumoren blir svart, mindre og «mykere», og ved at det lekker ut en stor mengde tykt materiale bestående av tumorrester og størknet blod. Den nekrotiske tumormassen vil begynne å falle av via den iskemiske overflaten og det dannes et sår med en lomme eller en krateraktig defekt. Deretter fyller friskt granulasjonsvev defekten, og såret lukkes vanligvis fullstendig innen 4 til 6 uker.

Effekt
Veterinærpreparatets effekt og sikkerhet ble undersøkt i en klinisk multisenterstudie som inkluderte 123 privateide hunder med én enkelt mastcelletumor som målte opp til 10 cm^3 på tidspunktet for den første behandlingen.
Hunder som var 1 år eller eldre ble inkludert i studien hvis de var diagnostisert med en subkutan MCT lokalisert ved eller distalt for albuen eller hasen, eller en kutan MCT, i WHO stadium Ia eller IIIa uten involvering av regionale lymfeknuter og uten kliniske symptomer på systemisk sykdom. Hundene hadde en målbar svulst som var mindre enn 10 cm^3 med en intakt, uskadet overflate, og som ikke var et tilbakefall etter kirurgi, strålebehandling eller systemisk terapi.
Følgende samtidig medisinering ble gitt: Prednison eller prednisolon ble startet 2 dager før studiebehandlingen i en dose på 0,5 mg/kg oralt to ganger daglig i 7 dager (2 dager før behandling, 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 studiebehandling og fortsatte i 7 dager.
Studiebehandling (STELFONTA) ble gitt en gang på behandlingsdagen og igjen 4 uker senere hvis resttumor ble påvist.
Behandlingsrespons ble vurdert ved hjelp av RECIST-score: fullstendig ('complete') respons (CR), partiell respons (PR), stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD).
Fire uker etter første behandling oppnådde 60/80 (75 %) fullstendig respons (CR), og ytterligere fire uker senere ble CR observert hos 8/18 (44,4 %) av de gjenværende hundene som ble behandlet to ganger. Dermed var det totalt 68/78 (87,2 %) av hundene som oppnådde CR etter en til to doser av veterinærpreparatet. Av de behandlede hundene med CR som var tilgjengelige for oppfølging 8 og 12 uker etter den siste injeksjonen, forble henholdsvis 59/59 (100 %) og 55/57 (96 %) sykdomsfri på stedet for den behandlede svulsten.
Veterinærpreparatets effekt på høygradige mastcelletumorer (som bestemt ved cytologisk gradering) har bare blitt undersøkt i et begrenset antall tilfeller. 10 av 13 svulster i studien som ble kategorisert som enten "høygradig" eller "mistenkt høygradig" fikk Stelfonta. Av disse oppnådde 5 fullstendig respons (CR) etter en eller to behandlinger, hvorav 4 fortsatt var tumorfri 84 dager etter siste behandling. Blant de 5 tilfellene som oppnådde CR, ble 3 bekreftet å være "høygradige", og 2 var "mistenkt høygradige".
I den kliniske multisenterstudien utviklet 98 % av hundene et sår på stedet for den behandlede svulsten (en forventet reaksjon på behandlingen). 56,5 % av disse sårene var fullstendig helet 28 dager etter behandling. 42 dager etter behandling var 76,5 % av sårene helet. Innen 84 dager etter behandling var 96,5 % av sårene helet.

Farmakokinetikk
Farmakokinetiske paramtere for tigilanoltiglat ble evaluert i en studie som fulgte systemiske plasmanivåer hos 10 hunder etter intratumoral injeksjon i 5 kutane og 5 subkutane MCTer. En dose på 0,5 mg/cm^3 (= 0,5 ml/cm^3) tumorvolum ble brukt hos dyr med tumorvolum fra 0,1 til 6,8 cm^3. Dette førte til doser fra 0,002 til 0,145 mg/kg kroppsvekt (gjennomsnittlig 0,071 mg/kg kroppsvekt).
På grunn av forskjellige doser og begrensninger i prøvetakingstidspunktene, kunne ikke en pålitelig fastsettelse av C_{max} og AUC-verdier oppnås, men resultatene indikerer en gjennomsnittlig C_{max} på 5,86 ng/ml (range: 0,36 - 11,1 ng/ml) og en gjennomsnittlig AUC_{last} på 14,59 timer*ng/ml (range: 1,62-28,92 timer*ng/ml). Stor interindividuell variabilitet ble observert ved fastsettelse av halveringstid etter intratumoral injeksjon; fra 1,24 til 10,8 timer. Tigilanoltiglat ser ut til å ha «flip-flop-kinetikk» (vedvarende frigjøringshastighet) ettersom en betydelig kortere halveringstid (0,54 timer) ble sett etter intravenøs infusjon av 0,075 mg/kg hos 12 hunder.
In vitro screening av metabolitter i mikrosomer i lever hos hund viste at halveringstiden til tigilanoltiglat i hepatocytter var 21,8 minutter og at det var totalt 13 metabolitter. Metabolittene var mer polare og oksygenerte enn morsubstansen. Studier har vist at noen funksjonelle gruppesubstitusjoner av denne typen innehar redusert *in vitro* biologisk aktivitet (>60x reduksjon av aktivitet på PKC sammenlignet med morsubstansen).
Utskillelsesveien for tigilanoltiglat og dens metabolitter er ikke klarlagt. Analyser av urin-, feces- og spyttprøver fra hunder behandlet med veterinærpreparatet har vist tilstedeværelse av tigilanoltiglat 11-44 ng/g (ml) i enkeltprøver uten noen påvisbar trend eller konsistens.
For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet, ta kontakt med lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen.

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

Virbac

GRAPHIC STUDIO CREA

PRODUCT NAME :

STELFONTA

COUNTRY : DK-NO
PRODUCT CODE MASTER : 308987
ITEM CODE VIRBAC MASTER : 84131403
PRODUCT CODE DUPLICATE
ITEM CODE VIRBAC DUPLICATE :
(ITEM CODE TP / COUNTRY)

ITEM : LEAFLET
SOFTWARE USED : INDESIGN CC

TEXT SIZE : 7 PTS

GTD (DIELINE) :

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

COLORS

FRONT AND BACK

NOIR

COMMENTS : CP : enregistrement ® confirmé par Emeline

TEST

FILE, MADE BY :
VP

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

TEMPLATE 2021

FILE, MADE BY :
VP

VERSION DATE :
v1 - 10/12/2019

EU PRINT FILE

FILE, MADE BY :
VP

VERSION DATE :
v1 - 12/10/2022

UPDATED BY :	**VERSION DATE :**
VV	**v2** - 26/10/2022
VV	**v3** - 04/11/2022
CP	**v4** - 19/12/2022
CP - récupération du texte NO sur variable 02	**v5** - 20/12/2022
CP	**v6** - 21/12/2022
CP	**v7** - 21/12/2022
CP	**v8** - 19/01/2023

APPROVED BY :
S BERTRAND

DATE :
DAR 2022

APPROVAL SIGNATURE :

BAT DAR