

**Virbac****STELFONTA 1 mg/ml oplossing voor injectie voor honden**

NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERRUGNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTIGE, INDIEN VERSCHILLEND:

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

QBiotics Netherlands B.V. - Prinses Margrietplantsoen 33 - 2595 AM Den Haag - Nederland  
Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgiffte: Virbac - 1<sup>re</sup> avenue - 2065m LID - 06516 Carros - Frankrijk**BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL:**

STELFONTA 1 mg/ml oplossing voor injectie voor honden. Tigilanol-tiglaat (tigilanol tiglate).

**GEHALTE AAN WERKZA(M)E EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN):**

Per ml:

**Werkzaam bestanddeel:**

Tigilanol-tiglaat (tigilanol tiglate) ..... 1 mg

**INDICATIE(S):**

Voor de behandeling van inoperabele, niet-gemetaстaseerde (WHO-stadiumindeling) van de volgende soorten mestceltumoren bij honden:

- Cutane mestceltumoren (waar dan ook op de hond gelokaliseerd), en

- Subcutane mestceltumoren ter hoogte of distaal van de elleboog of het sproinggewicht.

Het volume van de tumor mag niet groter dan 8 cm<sup>3</sup> zijn en de tumoren moeten toegankelijk zijn voor intra-tumorale injectie.**CONTRA-INDICATIES:**

Om lekkage van het diergenesemiddel via het tumoroppervlak na injectie tot een minimum te beperken, mag het diergenesemiddel niet worden gebruikt in mestceltumoren waarbij het oppervlak niet intact is.

Het diergenesemiddel mag na chirurgische verwijdering van een tumor niet in de chirurgische randen worden toegegeven.

**BIJWERKINGEN:**

Manipulatie van mestceltumoren kan degranulatie van de tumorcellen veroorzaken. Degranulatie kan leiden tot zwelling en roodheid op en rond de tumorlocatie, maar kan ook leiden tot systemische verschijnselen, waaronder maagzuren en -bloedingen en potentieel levensbedreigende complicaties, waaronder hypovolemische shock en/of een systemische ontstekingsreactie. Om het risico op lokale en systemische bijwerkingen in verband met mestceldegranulatie en de afgifte van histamine te verminderen, moeten alle behandelde honden, zowel vóór als ná de behandeling, een ondersteunende therapie toegegeven krijgen, bestaande uit corticosteroiden en H1-en H2-receptorblokkers.

Wondvorming is een beoogde reactie op de behandeling en kan na het gebruik van dit diergenesemiddel in alle gevallen verwacht worden. In de centrale veldstudie werd de maximale wondomvang bij de meeste patiënten ongeveer 7 dagen na de behandeling waargenomen. In een klein aantal gevallen nam de wondomvang echter toe tot 14 dagen na de behandeling. De meeste wonderen waren binnen 28 tot 42 dagen na de behandeling weer volledig geëpigiteerd (in individuele gevallen duurde de wondgenozing tot 84 dagen na de behandeling). In de meeste gevallen zal de wondomvang groter zijn naarmate de behandelde tumor groter is. De tumorroetje is echter geen betrouwbare voorsteller voor de omvang van de wond, noch voor de duur van de genezing.

Dit onstane worden besezen middels secundaire wondgenezing, met minimale interventie. Aanvullende wondverzorging kan echter, indien de verantwoordelijke dierenarts dat noodzakelijk acht, altijd verstrekt worden. De snelheid van de genezing hangt samen met de omvang van de wond.

Vaak gemelde lokale bijwerkingen, zoals pijn, kneuzing/erythema/oedeem op de injectieplaats, kreupelheid in een behandelde poot en wondvorming, houden verband met de gelokaliseerde pathologie. De wonderen kunnen zich ontwikkelen over aanzienlijk grotere gebieden dan de oorspronkelijke grootte van de tumor.

Lichte tot matige:

Pijn bij injectie.

Wondvorming op de injectieplaats, geassocieerd met pijn en kreupelheid.

Braken en tachycardie.

Vaak

Ernstige:

Kreupelheid, pijn, wondvorming op de injectieplaats en contractie van het litteken.

Lethargie.

Lichte tot matige:

Lymfadenopathie van de drainerende lymfknoep, wondinfectie, kneuzing, erythema en oedeem. Diarree, anorexia, gewichtsverlies, tachypneu, lethargie, pyrexie, cystitis, verminderde eetlust, nieuwe neoplastische massa, persoonlijkheden-/gedragsveranderingen, pruritis, tremor en huidleratie.

Anemie, neutrocitose, verhoogd aantal staafkernige neutrofiele granulocyten, hypoalbuminemie, leukocytose, monocyte en verhoogde creatinekinase.

Soms

Ernstige: Infectie/cellulitis, necrotisch wondweefsel.

Anorexia, verminderde eetlust, slaperigheid, tachycardie, neuropathie en pruritis.

Leukocytose, verhoogd aantal staafkernige neutrofiele granulocyten, trombocytopenie en verhoogde ALT.

Convulsies, verslechterde bloedosmooloop en verlies van essentieel weefsel.

Licht tot matig:

Vorming van een voorbijgaande nodule rond de wond.

Dehydratie, bloeding, cholestase, polydipsie, polyurie, regurgitatie, melena, flatulentie, urine-incontinentie, fecale onzindelijkheid, maculopapuleuze uitslag, schaafwonden, dermatitis, likken, rusteloosheid.

Proteïneurie, trombocytose, verhoogde ALT en ALP, verhoogde bilirubine, verhoogde BUN, verhoogde GGT, verhoogde triglyceride en hyperkalemie.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dienen vertonen bijwerking(en))

- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dienen)

- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dienen)

- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dienen)

- Zeer zelden (minder dan 1 van de 100 behandelde dienen, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergenesemiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

**DOELDIERSOORT(EN):** Hond**DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK:**

STELFONTA wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig gebruik voor intra-tumorale (IT) injectie.

Het oppervlak van de te behandelten mestceltumor (MCT) moet intact zijn, afgewen van minimale lekkage van het middel vanaf het oppervlak van de tumor.

Vóór toediening van dit diergenesemiddel is het van essentieel belang dat gelijktijdige behandelingen (corticosteroiden, H1-en H2-receptorblokkende middelen) worden gestart in verband met het risico op mestceldegranulatie.

Zie "gelijktijdige behandeling" hieronder.

Dien het diergenesemiddel toe als enkelvoudige dosering van 0,5 ml per cm<sup>3</sup> tumorvolume, zoals op de dag van toediening (ná aanvank van gelijktijdige behandelingen) vastgesteld op basis van de onderstaande vergelijkingen:

Bereken de tumorgröße:

Tumorvolume (cm<sup>3</sup>) = ½ (lengte (cm) x breedte (cm) x hoogte (cm))

Bereken de dosis:

Te injecteren dosisvolume STELFONTA (ml) = tumorvolume (cm<sup>3</sup>) x 0,5

De maximale dosering van het diergenesemiddel is 0,15 mg/kg lichaams gewicht (overeenkomend met 0,15 mg tigilanol-tiglaat/kg lichaams gewicht), waarbij niet meer dan 4 ml per hond wordt toegegeven, ongeacht het aantal behandelde tumoren, het tumorvolume of het lichaams gewicht van de hond.

De minimale dosis van het diergenesemiddel is 0,1 ml, ongeacht het tumorvolume of het lichaams gewicht van de hond.

**ANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING:**

Voorafgaand aan de behandeling moeten passende hygiënische maatregelen (zoals het scheren van het te behandelde gebied) worden uitgevoerd.

Zuig het vereiste volume op in een steriele Luer-lockspuit met een 23-27 Gauge-naald nadat de juiste dosering van het

**BIJSLUITER**

1 mg/mL

Gelijkzeitig gebruik van niet-steroide anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) is niet onderzocht in de centrale veldstudies, aangezien deze middelen niet worden aanbevolen voor gelijktijdig gebruik met corticosteroïden.

Overdosing (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

In een laboratoriumonderzoek naar de veiligheid bij jonge, gezonde, mannelijke Beagles werden na intraveneuze toediening (gedurende 15 minuten) van 0,10-15 mg/kg tigilanol-tiglaat/kg lichaams gewicht, symptomen van overdosering waargenomen, waaronder braken. Verdere symptomen als een slingerende gang, tachypneu en zijliggend traden op na 15 minuten intraveneuze infusie van 0,10-15 mg/kg lichaams gewicht. Deze symptomen waren ernstig, maar zelfsleidend. Apathie, mydriase, convulsies ultiem sterftie werden waargenomen na intraveneuze toediening van tigilanol-tiglaat (gedurende 15 minuten) in een dosering van 0,225 mg/kg lichaams gewicht. Er is geen antidoot bekend voor overdosering van STELFONTA. In geval van bijwerkingen tijdens of na overdosering moet de behandelende dierenarts naar eigen inzicht een ondersteunende behandeling toedienen.

SPECIALE VOORZORGSMAAREGRENLEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELLEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL:

Ongebruikte diergenesemiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN: 29/07/2022

Gedetailleerde informatie over dit diergenesemiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap (<http://www.ema.europa.eu>).**OVERIGE INFORMATIE:** Verpakkingsgrootte: injectieflacon van 2 ml**Werkingsmechanisme**De farmacodynamische effecten van tigilanol-tiglaat zijn onderzocht in verschillende *in vitro*- en *in vivo*-modelstudies bij muizen; er zijn geen farmacodynamische studies uitgevoerd bij honden of op mestceltumoren. In deze niet-klinische farmacologische onderzoeken werd aangetoond dat tigilanol-tiglaat de signaalcascade van proteinekinase C (PKC) activeert. Bovendien wordt necrose geïnduceerd in cellen die in rechtstreeks contact komen met tigilanol-tiglaat. Een enkele intra-tumorale injectie van tigilanol-tiglaat veroorzaakt een snelle en gelokaliseerde ontstekingsreactie, via de activering van PKC, verlies van integriteit van het tumorvatstelsel en inductie van tumorcelsterfte. Deze processen leiden tot hemorrhagische necrose en vernietiging van de tumormassa. Bij honden die met tigilanol-tiglaat worden behandeld, leidt de behandeling tot een acute ontstekingsreactie met zwelling en erytheem die zich uitstrekken tot de tumorranden en de directe omgeving van de tumor. Deze acute ontstekingsreactie verdwijnt doorgaans binnen 48 tot 96 uur. Binnen 4 tot 7 dagen na de behandeling wordt necrotische vernietiging van de tumor waargenomen, maar soms duurt dit langer. Bij honden wordt dit gekenmerkt door een zwarte verkleuring, krimpen en verweken van de tumor en door lekkage van een dikke afscheiding bestaande uit de tumorresten en gedroogd bloed. De necrotische tumormassa zal door het ischemische oppervlak beginnen te lekken, waardoor een wond met een holte- of kraatachtig defect ontstaat. Gezond granulatieve oppervlak vervult vervolgens snel het ontstane wondbed, waarbij doorgaans binnen 4 tot 6 weken volledige wondsluiting plaatsvindt.**Gelijsjtige behandeling**

De volgende diergenesemiddelen moeten tezamen met elke behandeling met STELFONTA worden toegegeven om complicaties van gebruik van mestceldegranulatie te voorkomen:

**Corticosteroiden (orale prednisolon of prednisolone):** start de behandeling 2 dagen vóór aanvang van de behandeling met STELFONTA in een totale dosering van 1 mg/kg per dag, verdeeld over 2 doseringen (2 dd 0,5 mg/kg PO), en continueren deze behandeling tot en met 4 dagen na de behandeling met STELFONTA (d.w.z. gedurende 7 dagen in totaal). Verlaag vervolgens de dosering corticosteroiden tot 0,5 mg/kg oraal, eenmaal daags (1 dd 0,5 mg/kg PO) gedurende nog eens 3 dagen. H1- en H2-receptorblokkers: start de behandeling op de dag van toediening van STELFONTA en ga hier 8 dagen mee door.**WACHTTIJD(EN):** Niet van toepassing.**BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN:**

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren. Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Na openen direct gebruiken.

Dit diergenesemiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket of de buitenverpakking na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

**SPECIALE WAARSCHUWING(EN):**

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Het effect van STELFONTA op mestceltumoren blijft beperkt tot de injectieplaats, aangezien het diergenesemiddel niet systemisch werkzaam is. STELFONTA dient daarom niet te worden gebruikt bij gemetaстaseerde tumoren. Behandeling voorkomt niet de ontwikkeling van de *novio* mestceltumoren.

De behandeling veroorzaakt een verandering in de weefselarchitectuur. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat na de behandeling een exacte histologische tumorgrading kan worden verkregen.

**Speciale voorzorgsmaatregelen voor elke doeldiersoort:**Het effect van STELFONTA op mestceltumoren blijft beperkt tot de injectieplaats, aangezien het diergenesemiddel niet systemisch werkzaam is. STELFONTA dient daarom niet te worden gebruikt bij gemetaстaseerde tumoren. Behandeling voorkomt niet de ontwikkeling van de *novio* mestceltumoren.

Behandeling veroorzaakt een verandering in de weefselarchitectuur. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat na de behandeling een exacte histologische tumorgrading kan worden verkregen.

**Speciale voorzorgsmaatregelen voor elke doeldiersoort:**Het effect van STELFONTA op mestceltumoren blijft beperkt tot de injectieplaats, aangezien het diergenesemiddel niet systemisch werkzaam is. STELFONTA dient daarom niet te worden gebruikt bij gemetaстaseerde tumoren. Behandeling voorkomt niet de ontwikkeling van de *novio* mestceltumoren.

Behandeling veroorzaakt een verandering in de weefselarchitectuur. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat na de behandeling een exacte histologische tumorgrading kan worden verkregen.

**Speciale voorzorgsmaatregelen voor elke doeldiersoort:**Het effect van STELFONTA op mestceltumoren blijft beperkt tot de injectieplaats, aangezien het diergenesemiddel niet systemisch werkzaam is. STELFONTA dient daarom niet te worden gebruikt bij gemetaстaseerde tumoren. Behandeling voorkomt niet de ontwikkeling van de *novio* mestceltumoren.

Behandeling veroorzaakt een verandering in de weefselarchitectuur. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat na de behandeling een exacte histologische tumorgrading kan worden verkregen.

**Speciale voorzorgsmaatregelen voor elke doeldiersoort:**Het effect van STELFONTA op mestceltumoren blijft beperkt tot de injectieplaats, aangezien het diergenesemiddel niet systemisch werkzaam is. STELFONTA dient daarom niet te worden gebruikt bij gemetaстaseerde tumoren. Behandeling voorkomt niet de ontwikkeling van de *novio* mestceltumoren.

Behand

pourrait entraîner des effets systémiques graves.

Après injection de tiglanol dans les tissus sous-cutanés, même à de faibles concentrations/doses, les chiens traités présentent une agitation et des vocalisations, ainsi que des réactions locales sévères aux points d'injection. L'injection dans les tissus non néoplasiques peut provoquer une réaction locale transitoire et localisée, entraînant à ce qui enduit une inflammation, un œdème, une rougeur ou une douleur. La formation d'une plaie a été observée après injection sous-cutanée de tiglanol.

Le traitement induit une réaction inflammatoire locale importante, qui dure généralement jusqu'à environ 7 jours. Il convient d'administrer, au besoin, des analgésiques supplémentaires, en fonction de l'évaluation clinique effectuée par le vétérinaire. Tout bandage utilisé doit être lâche pour tenir compte de l'œdème local escompté.

Le traitement des tumeurs dans des zones mucocutanées (paupières, vulve, orifice du prépuce, anus, bouche) et au niveau des extrémités (par exemple les pattes, la queue) est susceptible de compromettre la fonctionnalité de ces parties du corps, et aux extrémités, il pourrait entraîner une altération localisée de la circulation en raison d'une réaction inflammatoire locale au site de traitement, entraînant une perte de tissus et la nécessité éventuelle d'une amputation.

Le produit est irritant; éviter d'utiliser le produit à proximité de tissus sensibles, en particulier l'œil.

Afin de réduire la survenue d'effets indésirables locaux et systémiques associés à une dégranulation des mastocytes et à une libération d'histamine, tous les chiens traités doivent recevoir des traitements de soutien concomitants, composés de corticostéroïdes et d'inhibiteurs des récepteurs H1 et H2, avant et après le traitement.

Il convient de conseiller aux propriétaires des chiens de vérifier s'il y a des signes de réactions potentielles de dégranulation des mastocytes. Il s'agit notamment de vomissements, d'anorexie, de douleurs intenses, de léthargie, d'inappétence et d'un gonflement important. Si des signes de dégranulation sont observés, le vétérinaire traitant doit être contacté immédiatement afin qu'un traitement approprié puisse être initié immédiatement.

Après le traitement, les animaux doivent disposer en permanence d'eau potable.

L'innocuité du produit n'a pas été établie chez les chiens âgés de moins de 12 mois.

Les tumeurs situées complètement dans le tissu sous-cutané sans atteinte du derme peuvent rendre difficile la détermination d'un site de sortie pour l'ablation du tissu nécrosé. Une incision peut s'avérer nécessaire pour permettre le drainage du tissu nécrosé.

L'ingestion de résidus tumoraux doit être évitée.

Le produit doit être administré uniquement par un vétérinaire.

**Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux :**

**Précautions particulières à prendre par l'utilisateur professionnel (vétérinaire) :**

Les vétérinaires doivent informer le propriétaire de l'animal des précautions particulières à prendre à la maison.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au tiglate de tiglanol ou au propylène glycol devraient éviter tout contact avec le produit. Le produit est irritant et potentiellement un sensibilisateur cutané.

L'auto-injection accidentelle peut entraîner des réactions inflammatoires locales sévères, notamment une douleur,

un gonflement, une rougeur et la formation possible d'une plaie ou d'une nécrose, qui peut prendre plusieurs mois à disparaître. Il faut faire preuve de précaution pour éviter toute auto-injection. Les chiens traités par le produit doivent être convenablement maîtrisés, y compris par séduction, si nécessaire. Utiliser une seringue Luer Lock pour administrer le produit. En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice.

L'exposition accidentelle avec la peau ou les yeux ou par ingestion doit être évitée. Une fuite du produit au site d'injection peut se produire directement après l'administration. Un équipement de protection consistant en des gants imperméables jetables et des lunettes de protection doit être porté lors de la manipulation du produit et/ou lorsque l'on touche le site d'injection. En cas d'exposition cutanée ou oculaire, laver la peau ou les yeux exposés à plusieurs reprises avec de l'eau. Si des symptômes tels que des signes locaux de rougeur et de gonflement apparaissent, ou s'il y a eu ingestion, demandez conseil à un médecin et montrez-lui la notice.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation. Les femmes enceintes et celles qui allaient doivent prendre soin d'éviter toute auto-injection accidentelle, tout contact avec le site d'injection, et le produit ayant fui et les débris tumoraux.

**Précautions particulières à prendre par le propriétaire de l'animal :**

De petites quantités de résidus de tiglate de tiglanol peuvent être présentes dans les débris de la plaie. En cas de forte perte de débris de la plaie qui peut survenir dans les premières semaines suivant l'administration du produit, la plaie doit être recouverte. Si toutefois le recouvrement de la plaie est contre-indiqué pour des raisons de cicatrisation, le chien doit être tenu à l'écart des enfants. Les débris de la plaie ne doivent pas être manipulés qu'avec un équipement de protection (gants jetables).

En cas de contact avec des débris de la plaie, la ou les zones de la personne affectées doivent être soigneusement lavées. Les zones ou la literie contaminées doivent être soigneusement nettoyées/lavées.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation. Les femmes enceintes et celles qui allaient doivent prendre soin d'éviter tout contact avec le site d'injection, le produit ayant fui et les débris tumoraux.

**Gestation, lactation et fertilité :**  
L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation et chez les chiens destinés à l'élevage. L'utilisation du médicament vétérinaire n'est donc pas recommandée chez ces animaux.

**Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :**  
Aucune connue.

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été effectuée avec le médicament vétérinaire, mais aucune interaction n'a été observée dans les essais sur le terrain avec des corticostéroïdes (prednison/prednisolone) et des inhibiteurs des récepteurs H1 et H2 (diphénhydramine/chlorphéniramine et famotidine), ou avec des analgésiques opioïdes (chlorhydrate de tramadol).

L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'a pas été étudiée dans l'essai clinique pivot, car ils ne sont pas recommandés pour une utilisation concomitante avec des corticostéroïdes.

**Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidiétiques) :**  
Dans une étude d'innocuité en laboratoire menée chez de jeunes chiens Beagle mâles en bonne santé, des symptômes de surdosage tels que des vomissements, ont été observés après une perfusion intraveineuse de 0,05 mg de tiglate de tiglanol/kg de poids corporel pendant 15 minutes. D'autres symptômes, tels que décharge oscillante, tachypnée et décubitus latéral, sont apparus après une perfusion intraveineuse de 15 minutes à un débit de dose de 0,10-0,15 mg/kg de poids corporel. Ces symptômes étaient sévères, mais se sont spontanément résolus. Une perfusion intraveineuse de 15 minutes à une dose de 0,225 mg/kg de poids corporel a conduit à une apathie, une mydriase, des convulsions et finalement à la mort.

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage de STELFONTA. En cas d'effets indésirables pendant ou après un surdosage, un traitement de soutien doit être administré à la discrétion du vétérinaire traitant.

**PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT :**

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

**DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVEÉ : 29/07/2022**  
Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu>).

**INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES :** Présentation : Flacon de 2 ml  
Mécanisme d'action

Les effets pharmacodynamiques du tiglate de tiglanol ont été étudiés dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo* sur des modèles murins, aucune étude pharmacodynamique n'a été menée chez le chien ou sur des mastocytes tumoraux. Dans ces études pharmacologiques non cliniques, il a été démontré que le tiglate de tiglanol active la cascade de signalisation de la protéine kinase C (PKC). De plus, une nécrose des cellules tumorales est induite dans les cellules qui sont en contact direct avec le tiglate de tiglanol. Une seule injection intratumorale de tiglate de tiglanol a provoqué une réponse inflammatoire rapide et localisée, par activation de la PKC, une perte d'intégrité de la vascularisation de la tumeur et a induit la mort des cellules tumorales. Ces processus ont entraîné une nécrose hémorragique de la tumeur et la destruction de la masse tumorale. Chez les chiens traités par le tiglate de tiglanol, le traitement entraîne une réaction inflammatoire aiguë avec gonflement et erythème jusqu'aux marges de la tumeur et aux abords immédiats. Cette réponse inflammatoire aiguë disparaît généralement en 48 à 96 heures.

Une destruction nécrotique de la tumeur est observée dans les 4 à 7 jours suivant le traitement, mais prend parfois plus de temps. Chez le chien, elle se caractérise par un noircissement, un rétrécissement et un « ramollissement » de la tumeur et par un époulement épais composé de résidus tumoraux et de sang séché. La masse tumorale nécrosée commencera à disparaître à travers la surface ischémique, formant une plaie avec une poche ou une lésion semblable à un cratère. Un tissu de granulation sain remplira rapidement le lit de la plaie nouvellement créé, la fermeture complète de la plaie étant obtenue généralement en 4 à 5 semaines.

**Efficacité**  
L'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire ont été évaluées dans une étude clinique multicentrique menée sur 123 chiens appartenant à des clients et présentant une seule tumeur à mastocytes mesurant jusqu'à 10 cm<sup>3</sup> au moment du traitement initial. Les chiens âgés d'un an ou plus ont été inclus dans l'étude s'ils présentaient une tumeur à mastocytes sous-cutanée située au niveau du coude ou du jarret ou en position distale de ceux-ci, ou une tumeur à mastocytes cutanée, au stade la ou IIIa, sans implication des ganglions lymphatiques régionaux, ou sans signes cliniques de maladie générale. Les chiens inclus avaient une tumeur mesurable de moins de 10 cm<sup>3</sup> qui ne présentait pas d'excoriation ou d'abrasion et qui n'était pas une récidive après une intervention chirurgicale, une radiothérapie ou une thérapie générale. Le traitement concomitant suivant a été administré. Un traitement par la prednison ou la prednisolone a été initié 2 jours avant le traitement étudié à la dose de 0,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours (2 jours avant, le jour du traitement et 4 jours après le traitement), puis à la dose de 0,5 mg/kg par jour pendant 3 jours supplémentaires. Un traitement par la famotidine (0,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour) et par la diphénhydramine (2 mg/kg par voie orale deux fois par jour) a été initié le jour du traitement étudié et a été poursuivi pendant 7 jours. Le traitement par le médicament vétérinaire a été administré une fois le jour du traitement et à nouveau 4 semaines plus tard si une tumeur résiduelle a été détectée. La réponse tumorale a été

mesurée au moyen des critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides (RECIST): réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou maladie progressive. Quatre semaines après le premier traitement, 60/80 des chiens (75 %) ont obtenu une réponse complète et, 4 semaines plus tard, une autre réponse complète a été observée chez 81/8 (44,4 %) des autres chiens traités deux fois. Par conséquent, globalement, 68/78 (87,2 %) des chiens ont obtenu une réponse complète après l'administration d'une ou de deux doses du médicament vétérinaire. Parmi les chiens traités ayant obtenu une réponse complète, qui étaient disponibles pour un suivi 8 et 12 semaines après la dernière injection, 59/59 (100 %) et 55/57 (96 %) des chiens, respectivement, demeuraient indemnes de la maladie au site de la tumeur traitée. L'efficacité du produit dans les tumeurs de haut grade (stade déterminé par la classification cytologique) n'a été évaluée que dans un nombre limité de cas. Dix des 13 chiens étudiés ayant des tumeurs classées dans la catégorie « de haut grade » ou « de haut grade suspecté » ont reçu STELFONTA. Parmi ces 10 chiens, 5 ont obtenu une réponse complète après 1 ou 2 traitements, dont 4 étaient encore indemnes tumoreux 84 jours après leur traitement final. Sur les 5 cas de réponse complète, 3 ont été confirmés comme étant « de haut grade » et 2 étaient « de haut grade suspecté ». Dans cette étude clinique multicentrique, 98 % des chiens traités par le médicament vétérinaire ont développé une plaie au site de la tumeur traitée (une réaction escamée du traitement). 56,5 % de ces plaies étaient complètement cicatrisées 28 jours après le traitement. 42 jours après le traitement, 76,5 % des plaies étaient complètement cicatrisées. 84 jours après le traitement, 96,5 % des plaies étaient complètement cicatrisées.

**Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques du tiglate de tiglanol ont été évalués dans une étude de surveillance des concentrations plasmatiques systémiques de 10 chiens après injection intratumorale dans 5 tumeurs à mastocytes et 5 tumeurs à mastocytes sous-cutanées, à la dose recommandée. Une dose de 0,5 mg/cm<sup>3</sup> (= 0,5 ml/cm<sup>3</sup>) de volume tumoral a été utilisée chez des animaux dont les volumes tumoraux variaient de 0,1 à 6,8 cm<sup>3</sup>, ce qui a entraîné des débits de dose variant de 0,002 à 0,145 mg/kg de poids corporel (moyenne de 0,071 mg/kg de poids corporel). En raison de la variation des débits de dose et des temps d'échantillonage limités, il n'a pas été possible d'obtenir une détermination fiable des valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'aïre sous la courbe (ASC), mais les mesures ont indiqué une C<sub>max</sub> moyenne de 5,86 ng/ml (intervalle: 0,36 - 11,1 ng/ml) et une ASC moyenne au dernier temps de mesure de 14,95 ng/ml (intervalle: 1,62 - 28,92 ng/ml). Une variabilité importante entre les sujets a été observée lors de la détermination de la demi-vie après une injection intratumorale allant de 1,24 - 10,8 heure. Le tiglate de tiglanol semble présenter un phénomène cinétique de « flip-flop » (taux de libération prolongé) puisqu'une demi-vie considérablement plus courte de 0,54 heure a été déterminée après une perfusion intraveineuse de 0,075 mg/kg chez 12 chiens. Le dépistage *in vitro* des métabolites dans les microsomes hépatiques canins a révélé une demi-vie du tiglanol de 21,8 minutes dans les hépatocytes et un total de treize métabolites. Les produits métaboliques étaient plus polaires et oxygénés que le composé parent. Des études ont montré que certaines substitutions de groupes fonctionnels de cette nature ont entraîné une réduction de l'activité biologique *in vitro* (réduction de l'activité de la PKC 60 fois supérieure par rapport au composé parent). La voie d'excrétion du tiglate de tiglanol ou de ses métabolites n'a pas été déterminée. L'analyse des échantillons d'urine, de fèces et de salive de chiens traités par le médicament vétérinaire montre la présence de tiglate de tiglanol dans des échantillons isolés sans trace de cohérence à des niveaux de 11 - 44 ng/ml (ml). Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de la autorisation de mise sur le marché.

**DE**

## GERAUCHSINFORMATION

### STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde

**NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZETISCHEM UNTERNEHMERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST:**

Zulassungsinhaber:

Q-Biotics Netherlands B.V. - Prinses Margrietplantsoen 33 - 2595 AM Den Haag - Niederlande  
Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller: Virbac - 1<sup>er</sup> avenue - 2065m LID - 06516 Carros - Frankreich

**BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS:**

STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde. Tigilanoltiglat (tiglanol tiglate).

**WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE:**

Jeder ml enthält:

**Wirkstoff:**  
Tigilanoltiglat (tiglanol tiglate) ..... 1 mg

**ANWENDUNGSGEBIET(E):**

Zur Behandlung von nicht resektablen, nicht metastasierenden (WHO-Einstufung) Mastzelltumoren der folgenden Arten beim Hund:

- Kutaner Mastzelltumor (an einer beliebigen Stelle beim Hund) und

- Subkutane Mastzelltumore am oder distal des Ellenbogen- oder Sprunggelenks

Die Tumoren dürfen ein Volumen von maximal 8 cm<sup>3</sup> aufweisen und müssen für eine intratumorale Injektion zugänglich sein.

**GEGENANZEIGEN:**

Um ein Auslaufen des Tierarzneimittels aus der Tumoroberfläche nach der Injektion zu minimieren, sollte es nicht bei Mastzelltumoren mit einer beschädigten Oberfläche angewendet werden.

Arten beim Hund:

- Kutane Mastzelltumore (an einer beliebigen Stelle beim Hund) und

- Subkutane Mastzelltumore am oder distal des Ellenbogen- oder Sprunggelenks

Die Tumoren dürfen ein Volumen von maximal 8 cm<sup>3</sup> aufweisen und müssen für eine intratumorale Injektion zugänglich sein.

**NEBENWIRKUNGEN:**

Die Manipulation von Mastzelltumoren kann dazu führen, dass Tumorzellen degranulieren. Eine Degranulation kann zu Schwellungen und Rötungen an der und um die Tumorstelle sowie systemischen klinischen Anzeichen, einschließlich Ulzerationen und Blutungen des Magens sowie potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie hypovolämischer Schock und/oder einer systematischen Entzündungsreaktion führen. Am Auftreten lokaler und systemischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Mastzelldegranulation und der Histaminfreisetzung zu reduzieren, müssen alle behandelten Hunde sowohl vor als auch nach der Behandlung unterstützende Begleittherapien mit Kortikosteroiden und H1- und H2-Rezeptorantagonisten erhalten.

Die Wundbildung ist eine beabsichtigte Reaktion auf die Behandlung und wird nach der Anwendung dieses Tierarzneimittels in allen Fällen erwartet. In der ausschlaggebenden Feldstudie wurde bei den meisten Patienten eine maximale Wundoberfläche 7 Tage nach der Behandlung beobachtet, obwohl in einer kleinen Anzahl von Fällen die Wundgröße bis zu 14 Tage lang nach der Behandlung zunahm. Die meisten Wunden waren innerhalb von 28 bis