

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Stelfonta® 1 mg/ml ad us. vet., solution injectable pour chiens

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **Substance active:**

1 ml contient:

Tigilanoli tiglas            1 mg

### **Excipients:**

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution claire et incolore.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Espèces cibles**

Chien

### **4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles**

Pour le traitement des mastocytomes non résécables, non métastatiques (classification d'après l'OMS) des types suivants chez le chien:

- mastocytomes cutanés (à n'importe quel endroit) et
- mastocytomes sous-cutanés (situés au niveau du coude ou du jarret, ou en position distale de ceux-ci).

Les tumeurs doivent avoir un volume inférieur ou égal à 8 cm<sup>3</sup> et être accessibles pour une injection intratumorale.

### **4.3 Contre-indications**

Afin de réduire l'écoulement de produit de la surface tumorale après l'injection, ne pas traiter les mastocytomes ulcérés. Ne pas administrer le produit directement dans les marges chirurgicales après l'ablation chirurgicale d'une tumeur.

#### **4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible**

L'effet de Stelfonta sur les mastocytomes se limite au site d'injection, car il n'a pas d'action systémique. Stelfonta ne doit donc pas être utilisé en présence de métastases. Le traitement n'empêche pas le développement de mastocytomes *de novo*. Le traitement provoque une modification de l'architecture des tissus. Par conséquent, il est peu probable qu'une classification histologique précise de la tumeur puisse être obtenue après le traitement.

#### **4.5 Précautions particulières d'emploi**

Le produit doit être administré strictement par voie intratumorale, car les autres voies d'injection sont associées à des effets indésirables. L'administration intraveineuse (i.v.) accidentelle doit être absolument évitée, car elle entraînerait des effets systémiques graves. Après injection de tiglate de tigilanol dans les tissus sous-cutanés, même à de faibles concentrations/doses, les chiens traités ont présenté une agitation et des vocalisations, ainsi que des réactions locales sévères aux sites d'injection. L'injection dans les tissus non tumoraux peut provoquer une réaction locale transitoire, entraînant à cet endroit l'apparition d'une inflammation, d'un œdème, de rougeur et de douleur. Des cas de formations d'une plaie ont été observés après injection sous-cutanée de tiglate de tigilanol.

Le traitement induit une réaction inflammatoire locale importante, qui dure généralement jusqu'à environ 7 jours. Pour plus d'informations sur les plaies, voir les rubriques 4.6 et 5.1. 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 attendu.

Le traitement des tumeurs dans des zones cutanées et muco-cutanées (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 en raison de la perte de tissus associée au traitement.

Au niveau des extrémités, la circulation sanguine peut être localement affectée, ce qui peut entraîner une perte de tissus et, le cas échéant, nécessiter 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 un traitement de soutien concomitant, composé de corticostéroïdes et d'inhibiteurs des récepteurs H1 et H2, avant et après le traitement (voir rubrique 4.9).

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 ou d'une enflure importante. Si des signes de dégranulation sont observés, le vétérinaire traitant doit être contacté immédiatement afin qu'un traitement approprié puisse être initié de suite.

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.

Le drainage du tissu nécrotique peut être difficile dans le cas des tumeurs strictement sous-cutanées sans atteinte du derme. Dans une telle situation, une incision peut s'avérer nécessaire pour permettre le drainage des tissus nécrotiques.

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 tiglacte de tiglianol ou au propylène glycol doivent éviter tout contact avec le produit. Le produit est irritant et est potentiellement un sensibilisant cutané. Une 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. Prendre des précautions pendant le traitement pour éviter toute auto-injection. Les chiens traités avec le produit doivent être convenablement maîtrisés, y compris par sédation 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. Un relargage du produit à partir du 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 allaitent doivent prendre soin d'éviter toute auto-injection accidentelle, tout contact avec le site d'injection, le produit ayant coulé et les débris tumoraux.

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

De petites quantités de résidus de tiglato 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 être manipulés qu'avec un équipement de protection (gants jetables). En cas de contact avec des débris de la plaie, la ou les zones concernées de la personne doivent être soigneusement nettoyées/lavées. Les surfaces 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 allaitent doivent prendre soin d'éviter tout contact avec le site d'injection, le produit ayant fui et les débris tumoraux.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

La manipulation des mastocytomes peut provoquer une dégranulation des cellules tumorales. La dégranulation peut entraîner un gonflement et une rougeur au site tumoral et autour de celui-ci, ainsi que des signes cliniques systémiques, notamment des ulcérations et des saignements de l'estomac et des complications potentiellement mortelles, y compris un choc hypovolémique et/ou une réaction inflammatoire systémique. Afin de réduire la survenue d'effets indésirables locaux et systémiques dus à une dégranulation des mastocytes et à une libération d'histamine, tous les chiens traités doivent recevoir un traitement de soutien concomitant, composé de corticostéroïdes et d'inhibiteurs des récepteurs H1 et H2, avant et après le traitement.

La formation de plaies est une réaction recherchée du traitement et est attendue après l'utilisation de ce médicament vétérinaire dans tous les cas. Dans l'étude de terrain pivot, une surface maximale de plaie a été observée 7 jours après le traitement chez la plupart des chiens traités, bien que dans un petit nombre de cas, la taille de la plaie ait augmenté jusqu'à 14 jours après le traitement. La majeure partie des plaies a été complètement ré-épithélialisée après 28 à 42 jours de traitement (des cas particuliers ayant guéri après 84 jours). Dans la plupart des cas, la zone de la plaie augmentera proportionnellement à la taille de la tumeur. Cela ne constitue cependant pas une prédiction fiable de la taille de la plaie ou de sa sévérité, ni de la durée de cicatrisation. Ces plaies guérissent par cicatrisation de seconde intention nécessitant une intervention minimale. Des mesures pour le traitement de la plaie peuvent être requises si le vétérinaire responsable le juge nécessaire. La vitesse de cicatrisation est liée à la taille de la plaie.

Des effets indésirables locaux fréquemment signalés, tels qu'une douleur, une ecchymose, un érythème, un œdème au site d'injection, une boiterie concernant le membre traité et la formation de plaies, sont liés à la pathologie locale. Les plaies peuvent se développer pour occuper des zones sensiblement plus grandes que la taille originale de la tumeur.

#### Très fréquents

Légers à modérés:

Douleur au site d'injection.

Formation d'une plaie au site d'injection, associée à une douleur et à une boiterie.

Vomissements et tachycardie.

#### Fréquents

Graves:

Boiterie, douleur, formation d'une plaie au site d'injection et contraction de la cicatrice.

Léthargie.

Légers à modérés:

Hypertrophie du ganglion lymphatique drainant, infection de la plaie, ecchymose, érythème et œdème. Diarrhée, anorexie, perte de poids, tachypnée, léthargie, fièvre, cystite, diminution d'appétit, nouvelle masse néoplasique, modification de la personnalité/du comportement, prurit, tremblements et ulcération cutanée.

Anémie, neutrophilie, augmentation des neutrophiles immatures, hypoalbuminémie, leucocytose, monocytose, taux élevés de créatine kinase.

#### Peu fréquents

Graves:

Infection/cellulite, escarres.

Anorexie, diminution d'appétit, somnolence, tachycardie, neuropathie et prurit. Leucocytose, augmentation des neutrophiles immatures, thrombocytopénie et taux élevé d'ALAT.

Convulsions, circulation sanguine altérée et perte de tissus essentiels

Légers à modérés:

Formation d'un nodule transitoire situé en périphérie de la plaie.

Déshydratation, hémorragie, cholestase, polydipsie, polyurie, régurgitation, méléna, flatulence, incontinence urinaire, défécation inappropriée, éruption maculopapuleuse, abrasion, dermatite, léchage, agitation.

Protéinurie, thrombocytose, taux élevés d'ALAT et de PAL, taux élevés de bilirubine, urémie élevée, taux élevés de GGT, taux élevés de triglycérides et hyperkaliémie.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit:

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités).
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités).
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

#### **4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte**

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation ni chez les chiens destinés à la reproduction. L'utilisation du médicament vétérinaire n'est donc pas recommandée chez ces animaux.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et 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 (prednisone/prednisolone) et des inhibiteurs des récepteurs H1 et H2 (p. ex. diphenhydramine/chlorphéniramine et famotidine), ou avec des analgésiques opioïdes (p. ex. 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.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Administration par voie intratumorale.

Stelfonta se présente sous la forme d'un flacon à usage unique pour injection intratumorale (i.t.).

La surface du mastocytome à traiter doit être intacte afin de minimiser tout relargage du produit après l'injection i.t.

Avant d'administrer ce médicament vétérinaire, il est essentiel qu'un traitement concomitant (corticostéroïdes, inhibiteurs des récepteurs H1 et H2) soit initié pour répondre au risque de dégranulation des mastocytes. Voir « traitement concomitant » ci-dessous.

Administrer le médicament vétérinaire en une dose unique de 0,5 ml par cm<sup>3</sup> de volume tumoral, celui-ci étant déterminé le jour de l'administration (après le début du traitement concomitant) par les équations ci-dessous:

Calcul de la taille de la tumeur:

Volume tumoral (cm<sup>3</sup>) = ½ [longueur (cm) x largeur (cm) x hauteur (cm)]

Calcul de la dose:

Volume de la dose de Stelfonta (ml) à injecter = volume tumoral (cm<sup>3</sup>) x 0,5

La **dose maximale** du médicament vétérinaire est de 0,15 ml/kg de poids corporel (correspondant à 0,15 mg de tiglate de tigilanol/kg de poids corporel), avec un maximum de 4 ml par chien, quels que soient le nombre de tumeurs traitées, le volume tumoral et le poids du chien.

La **dose minimale** du médicament vétérinaire est de 0,1 ml, quels que soient le volume tumoral et le poids corporel du chien.

Des mesures d'hygiène appropriées (telles que la tonte de la zone traitée) doivent être prises avant le traitement.

Une fois que la dose adéquate du médicament vétérinaire a été déterminée, aspirer le volume nécessaire dans une seringue Luer-Lock stérile avec une aiguille de calibre 23 – 27.

Eviter de manipuler la tumeur pour minimiser le risque de dégranulation. Pour injecter, insérer l'aiguille dans la masse tumorale en un seul site d'injection. Tout en exerçant une pression uniforme sur le piston de la seringue, déplacer l'aiguille dans un mouvement de va-et-vient pour injecter le médicament vétérinaire à différents endroits dans la tumeur. Veiller à limiter les injections à la masse tumorale uniquement (pas d'injection dans les marges ou au-delà de la périphérie de la tumeur).

Lorsque la dose totale du médicament vétérinaire a été administrée, faire une pause pendant une durée maximale de 5 secondes pour permettre la dispersion dans les tissus avant de retirer l'aiguille de la tumeur. Le site d'application doit être recouvert le premier jour suivant l'initiation du traitement afin d'éviter tout contact direct des résidus du médicament vétérinaire ou des fuites de celui-ci, ainsi que le léchage de ces résidus. Manipuler le pansement avec des gants pour éviter tout contact avec le produit. 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 les tissus tumoraux ne sont pas détruits 4 semaines après le traitement initial et que la surface de la masse résiduelle est intacte, une deuxième dose peut être administrée. La taille de la tumeur résiduelle doit être mesurée et le volume de la nouvelle dose doit être calculé avant son administration.

### Traitement concomitant

Les médicaments suivants doivent être administrés conjointement avec chaque traitement par Stelfonta afin de réduire le risque de dégranulation des mastocytes:

Corticostéroïdes (prednisone ou prednisolone par voie orale): commencer le traitement 2 jours avant le traitement par Stelfonta à la dose totale de 1 mg/kg, administrée à raison de 0,5 mg/kg par voie orale, deux fois par jour (PO BID), et continuer quotidiennement jusqu'à 4 jours après le traitement (soit 7 jours au total). Réduire ensuite la dose de corticostéroïdes à 0,5 mg/kg par voie orale, une fois par jour (PO SID) pendant 3 jours supplémentaires.

Inhibiteurs des récepteurs H1 et H2: commencer le traitement le jour de l'administration de Stelfonta et continuer pendant 8 jours (voir rubrique 5.1).

#### **4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire**

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 tigilanol/kg de poids corporel pendant 15 minutes. D'autres symptômes, tels que démarche titubante, 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 au décès.

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 selon le jugement du vétérinaire traitant.

#### **4.11 Temps d'attente**

Sans objet.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

Groupe pharmacothérapeutique: Agent antinéoplasique - activateur de la protéine kinase C, tiglate de tigilanol

Code ATCvet: QL01XX91



## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques du tiglacte de tigilanol 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 tiglacte de tigilanol 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 tiglacte de tigilanol.

Une seule injection intratumorale de tiglacte de tigilanol 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 et la destruction de la masse tumorale.

Chez les chiens traités par le tiglacte de tigilanol, le traitement entraîne une réaction inflammatoire aiguë avec gonflement et érythème 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, une diminution de taille et un « ramollissement » de la tumeur et par un écoulement 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 imperfection semblable à un cratère. Un tissu de granulation sain remplit rapidement le lit de la plaie nouvellement créé, la fermeture complète de la plaie étant obtenue généralement en 4 à 6 semaines.

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 un mastocytome sous-cutané situé au niveau du coude ou du jarret ou en position distale de ceux-ci, ou un mastocytome cutané, au stade Ia ou IIIa selon la classification de l'OMS, sans implication des ganglions lymphatiques régionaux, ou sans signes cliniques de maladie systémique. 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 récurrence après une intervention chirurgicale, une radiothérapie ou une thérapie systémique.

Le traitement concomitant suivant a été administré: Un traitement par la prednisone 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 à base de famotidine (0,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour) et de 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, une réponse complète a été obtenue chez 60/80 des chiens (75 %) et, 4 semaines plus tard, une réponse complète a été observée chez 8/18 (44,4 %) des autres chiens ayant été traités deux fois. Par conséquent, globalement, une réponse complète a été obtenue chez 68/78 (87,2 %) des chiens après l'administration d'une ou de deux doses du médicament vétérinaire. Parmi les chiens traités chez lesquels une réponse complète a été obtenue et qui étaient disponibles pour un suivi 8 et 12 semaines après la dernière injection, 59/59 (100 %) et 55/57 (96 %) des chiens, respectivement, sont demeurés 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, une réponse complète a été obtenue chez 5 de ces chiens après 1 ou 2 traitements, dont 4 étaient encore indemnes de tumeur 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 avec le médicament vétérinaire ont développé une plaie au site de la tumeur traitée (une réaction recherchée 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.

Dans une étude américaine à long terme sur l'incidence des récurrences de tumeurs, 93 chiens ont été examinés avec une CR 28 jours après un ou après un deuxième traitement au tiglate de tigilanol (examen au 84<sup>e</sup> jour ou après 6, 12, 18, 24 et 30 mois après le dernier traitement au tiglate de tigilanol). 12 mois après le dernier traitement, 66 chiens étaient disponibles pour le suivi (27 chiens avec un suivi perdu), dont 57 chiens (86 %) sont restés sans tumeur sur le site traité au tiglate de tigilanol.

## 5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du tiglato de tigilanol ont été évalués dans une étude de surveillance des concentrations plasmatiques systémiques de 10 chiens après injection intratumorale dans 5 tumeurs à mastocytes cutanées 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'échantillonnage limités, il n'a pas été possible d'obtenir une détermination fiable des valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'aire sous la courbe (AUC), 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 AUC<sub>last</sub> au dernier temps de mesure de 14,59 h\*ng/ml (intervalle: 1,62 – 28,92 h\*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 heures. Le tiglato de tigilanol semble présenter un phénomène cinétique de « flip-flop » (taux de libération prolongée) 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 tiglato de tigilanol 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 tiglato de tigilanol 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 tiglato de tigilanol dans des échantillons isolés sans tendance ni cohérence à des niveaux de 11 – 44 ng/g (ml).

## 5.3 Propriétés environnementales

Pas de données disponibles

## 6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Propylenglycolum

Natrii acetat trihydricus

Acidum aceticum glaciale

Aqua ad iniectabilia

## **6.2 Incompatibilités majeures**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

## **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 48 mois.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: à utiliser immédiatement.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Tenir le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

## **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Flacon en verre incolore de 2 ml avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, une capsule aluminium et un capuchon amovible en polypropylène.

### Présentation:

1 flacon par boîte en carton.

## **6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Virbac (Switzerland) AG, 8152 Opfikon

Domicile: Postfach 353, 8152 Glattbrugg

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Swissmedic 67'889 001      2 ml

Catégorie de remise A: remise sur ordonnance vétérinaire non renouvelable

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 18.08.2020

Date du dernier renouvellement: 16.09.2024

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

12.10.2022

**INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Ne pas remettre à titre de stocks