

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoffe:

Tigilanoltiglat 1 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Propylenglykol
Natriumacetat-Trihydrat
Eisessig
Wasser für Injektionszwecke

Klare, farblose Lösung.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Hund.

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Zur Behandlung von nicht resektablen, nicht metastasierenden (WHO-Einstufung) Mastzelltumoren der folgenden 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 cm³ aufweisen und müssen für eine intratumorale Injektion zugänglich sein.

3.3 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. Das Tierarzneimittel nicht direkt in die Resektionsränder nach operativer Entfernung eines Tumors verabreichen.

3.4 Besondere Warnhinweise

Die Wirkung des Tierarzneimittels auf Mastzelltumoren ist auf den Bereich der Injektion beschränkt, es wirkt nicht systemisch. Das Tierarzneimittel sollte daher nicht bei einer metastasierenden

Erkrankung angewendet werden. Die Behandlung beugt nicht der Entwicklung von *de-novo*-Mastzelltumoren vor. Die Behandlung führt zu Veränderungen der Gewebearchitektur. Daher ist es unwahrscheinlich, dass nach der Behandlung eine akkurate histologische Tumoreinstufung möglich ist.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Das Tierarzneimittel muss streng intratumoral verabreicht werden, da andere Injektionswege mit Nebenwirkungen verbunden sind. Eine unbeabsichtigte intravenöse Verabreichung sollte jederzeit vermieden werden, da zu erwarten ist, dass dies zu schwerwiegenden systemischen Wirkungen führt. Nach der Injektion von Tigilanoltiglat in das Unterhautgewebe zeigten behandelte Hunde auch bei niedrigen Konzentrationen/Dosen Unruhe und Lautäußerungen sowie schwerwiegende lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Injektion in nicht neoplastisches Gewebe kann zu einer vorübergehenden lokalen Reaktion mit örtlicher Entzündung, Ödem, Rötung und Schmerzen führen. Es wurden nach der subkutanen Injektion von Tigilanoltiglat Fälle von Wundbildung beobachtet.

Die Behandlung induziert eine erhebliche lokale Entzündungsreaktion, die im Allgemeinen etwa bis zu 7 Tage andauert. Weitere Informationen zu Wundbildungen sind in den Abschnitten 3.6 und 4.2 aufgeführt. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Gabe zusätzlicher Analgetika beigemessen werden, die gemäß der klinischen Bewertung durch den Tierarzt ggf. für erforderlich erachtet werden. Jegliche Verbände müssen locker sein, um dem zu erwartenden lokalen Ödem Platz zu lassen.

Die Behandlung von Tumoren im Bereich der Haut und Schleimhäute (Augenlider, Vulva, Präputialöffnung, Anus, Maul) und an den Gliedmaßen (z. B. Pfoten, Schwanz) könnte aufgrund des mit der Behandlung verbundenen Gewebeverlusts die Funktionalität beeinträchtigen. An den Extremitäten kann sie aufgrund einer lokalen Entzündungsreaktion an der Behandlungsstelle zu einer lokalisierten Beeinträchtigung der Durchblutung führen, was zu Gewebeverlust führen kann, der gegebenenfalls eine Amputation erforderlich macht.

Das Tierarzneimittel ist reizend. Daher sollte die Anwendung des Tierarzneimittels in der Nähe von empfindlichen Geweben, insbesondere den Augen, vermieden werden.

Um das 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 eine unterstützende Begleittherapie mit Kortikosteroiden und H1- und H2-Rezeptorantagonisten erhalten (siehe Abschnitt 3.9).

Tierhalter sollten angewiesen werden, auf Anzeichen einer möglichen Mastzelldegranulation zu achten. Hierzu gehören Erbrechen, Anorexie, starke Schmerzen, Lethargie, Inappetenz und eine starke Schwellung. Wenn Anzeichen einer Degranulation beobachtet werden, sollte unverzüglich der Tierarzt kontaktiert werden, sodass umgehend eine angemessene Behandlung eingeleitet werden kann.

Nach der Behandlung sollte jederzeit Trinkwasser bereitstehen.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels wurde bei Hunden im Alter von unter 12 Monaten nicht nachgewiesen.

Bei Tumoren, die sich vollständig im Unterhautgewebe befinden und keine dermale Beteiligung aufweisen, kann die Bildung einer Austrittsstelle für die Elimination nekrotischen Gewebes erschwert sein. Hier kann eine Inzision notwendig sein, um die Drainage des nekrotischen Gewebes zu ermöglichen.

Das Verschlucken von Tumorresten ist zu verhindern.

Das Tierarzneimittel darf nur von einem Tierarzt verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für fachkundige Anwender (Tierarzt):

Tierärzte sollten die Tierhalter über die besonderen Vorsichtsmaßnahmen informieren, die zu Hause ergriffen werden müssen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tigilanoltiglat oder Propylenglykol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Das Tierarzneimittel ist reizend und potenziell hautsensibilisierend.

Eine unbeabsichtigte Selbstinjektion kann zu schweren entzündlichen Reaktionen führen, einschließlich Schmerzen, Schwellungen, Rötungen und potenzieller Wundbildung/Nekrose, deren Heilung mehrere Monate andauern kann. Während der Behandlung ist Vorsicht geboten, um eine Selbstinjektion zu verhindern. Hunde, die einer Behandlung mit dem Tierarzneimittel unterzogen werden, sollten angemessen ruhig gehalten werden, falls erforderlich durch Sedierung. Zur Verabreichung des Tierarzneimittels eine Luer-Lock-Spritze verwenden. Bei unbeabsichtigter Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und dem Arzt die Packungsbeilage vorzuzeigen.

Eine versehentliche Exposition der Haut, der Augen oder durch Verschlucken sollte vermieden werden. Es kann direkt nach der Verabreichung zu einem Entweichen des Tierarzneimittels aus der Injektionsstelle kommen. Bei Handhabung des Tierarzneimittels und/oder Berühren der Injektionsstelle sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus undurchlässigen Einweghandschuhen und einer Schutzbrille tragen. Im Falle einer Exposition der Haut oder der Augen diese wiederholt mit Wasser spülen. Bei Auftreten von Symptomen, wie etwa eine lokale Rötung und Schwellung, oder bei Verschlucken einen Arzt zu Rate ziehen und dem Arzt die Packungsbeilage vorzeigen.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Schwangerschaft oder Laktation ist nicht belegt. Schwangere und stillende Frauen sollten darauf achten, eine versehentliche Selbstinjektion und den Kontakt mit der Injektionsstelle, entweichendem Tierarzneimittel oder Detritus zu vermeiden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für Tierhalter:

Es könnten niedrige Konzentrationen von Tigilanoltiglatrückständen im Detritus enthalten sein. Im Falle einer Absonderung von Detritus, was in den ersten Wochen nach der Verabreichung des Tierarzneimittels auftreten kann, sollte die Wunde abgedeckt werden. Wenn eine Wundabdeckung aufgrund der Heilung jedoch kontraindiziert ist, muss der Hund von Kindern ferngehalten werden. Detritus sollte nur mit Schutzausstattung (Einweghandschuhe) berührt werden.

Bei jeglichem Kontakt mit Detritus sollte(n) die betroffene(n) Stelle(n) gründlich abgespült werden. Kontaminierte Bereiche oder Polster sollten gründlich gereinigt/gewaschen werden.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Schwangerschaft oder Laktation ist nicht belegt. Schwangere und stillende Frauen sollten darauf achten, Kontakt mit der Injektionsstelle, entweichendem Tierarzneimittel oder Detritus zu vermeiden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Hund:

Sehr häufig (>1 Tier / 10 behandelte Tiere):	unmittelbare Schmerzen bei der Injektion ³ , Schmerz an der Injektionsstelle ³ , Wunde ^{1,3} , Lahmheit ^{2,3} , Erbrechen ³ , Tachykardie ³
Häufig (1 bis 10 Tiere / 100 behandelte Tiere):	Erythem an der Injektionsstelle ^{3,6} , Infektion an der Injektionsstelle ³ , Schwellung an der Injektionsstelle ^{3,6} , Bluterguss an der Injektionsstelle ³ , Ödem an der Injektionsstelle ³ , Narbe an der Applikationsstelle ⁴ , Hautulzeration ³ Verhaltensstörung ³ , Vergrößerte Lymphknoten (lokalisiert) ³ , Durchfall ³ Anämie ³ , Neutrophilie ³ , Erhöhte stabkernige Neutrophile ³ , Hypoalbuminämie ³ , Leukozytose ³ , Monozytose ³ , Erhöhte Kreatinkinase ³ Lahmheit ^{2,4} , Neoplasie ³ , Tremor ³ , Blasenentzündung ³ , Tachypnoe ³ , Pruritus ³ , Lethargie ^{3,4} , Anorexie ³ , Verminderter Appetit ³ , Gewichtsverlust ³ , Pyrexie ³
Gelegentlich (1 bis 10 Tiere / 1 000 behandelte Tiere):	Knoten an der Injektionsstelle (vorübergehend) ³ , Amputation von Zehen, Amputation von Gliedmaßen; Amputation des Schwanzes ⁵ Unangemessener Kotabsatz ³ , Unruhe ³ , Blutung ³ , Durchblutungsstörung ^{4,5} , Tachykardie ⁴ , Regurgitation ³ , Flatulenz ³ , Melaena ³ , Cholestase ³ , Hyperkaliämie ³ , Proteinurie ³ , Leukozytose ⁴ , Erhöhte stabkernige Neutrophile ⁴ , Thrombozytopenie ⁴ , Thrombozytose ³ , Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) ⁴ , Erhöhte alkalische Phosphatase (ALP) im Serum ³ , Erhöhtes Gesamtbilirubin ³ , Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ³ , Erhöhte Triglyceride ³ , Erhöhter Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) ³ , Somnolenz ⁴ , Neuropathie ⁴ , Anfälle ⁴ , Polyurie ³ , Harninkontinenz ³ , Zellulitis ⁴ , lokale Hautablösung (Wundschorf) ⁴ , Dermatitis ³ , Lecken ³ , makulopapulöser Ausschlag ³ , Pruritus ⁴ , Anorexie ⁴ , Abschürfungen ³ , verminderter Appetit ⁴ , Dehydrierung ³ , Polydipsie ³ , anaphylaktische Reaktion ⁶
Unbestimmte Häufigkeit (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	Magengeschwür ⁶ Blutung ⁶ , hypovolämischer Schock ⁶

¹ Die Bildung von Wunden ist eine beabsichtigte Reaktion auf die Behandlung und ist nach der Anwendung dieses Tierarzneimittels in allen Fällen zu erwarten. In der zulassungsrelevanten Feldstudie wurde bei den meisten Hunden 7 Tage nach der Behandlung eine maximale Wundfläche beobachtet, obwohl in einer kleinen Anzahl von Fällen die Wundgröße bis zu 14 Tage nach der Behandlung zunahm. Die meisten Wunden waren innerhalb von 28 bis 42 Tagen nach der Behandlung vollständig wieder reepithelisiert (mit Einzelfällen, die bis

zum 84. Tag verheilt waren). In den meisten Fällen vergrößert sich die Wundfläche mit zunehmender Tumorgroße. Dies ist jedoch kein verlässlicher Indikator für die Größe oder Schwere der Wunde und die Dauer der Heilung. Diese Wunden heilen durch sekundäre Wundheilung mit minimalem Eingriff ab. Je nach Einschätzung des zuständigen Tierarztes können Maßnahmen zur Wundversorgung erforderlich sein. Die Geschwindigkeit der Heilung hängt von der Größe der Wunde ab. Die Wunden können sich auf deutlich größere Bereiche als die ursprüngliche Größe des Tumors ausdehnen.

² In einer behandelten Gliedmaße.

³ Leicht bis mittelschwer.

⁴ Schwerwiegend.

⁵ Und Verlust von wichtigem Gewebe.

⁶ Als Folge der Degranulation von Tumorzellen durch Manipulation von Mastzelltumoren. Um das Auftreten lokaler und systemischer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Degranulation von Mastzellen und der Freisetzung von Histamin zu reduzieren, müssen alle behandelten Hunde sowohl vor als auch nach der Behandlung begleitende unterstützende Therapien erhalten, die aus Kortikosteroiden und H1- und H2-Rezeptorblockern bestehen.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels bei Hunden während der Trächtigkeit oder Laktation oder bei zur Zucht bestimmten Hunden ist nicht belegt. Die Anwendung des Tierarzneimittels wird daher bei diesen Tieren nicht empfohlen.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

Es wurden keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen mit dem Tierarzneimittel durchgeführt. In Feldversuchen wurden jedoch im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung von Kortikosteroiden (Prednison/Prednisolon) und H1- und H2-Rezeptorantagonisten (z. B. Diphenhydramin/Chlorpheniramin und Famotidin) oder opioiden Analgetika (z. B. Tramadolhydrochlorid) keine Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung nicht steroidaler entzündungshemmender Mittel wurde in der pivotalen klinischen Studie nicht untersucht, da diese nicht zur gleichzeitigen Anwendung empfohlen werden.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Intratumorale Anwendung.

Das Tierarzneimittel steht als Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung zur intratumoralen (i.t.) Injektion zur Verfügung.

Die Oberfläche des zu behandelnden Mastzelltumors (MZT) muss intakt sein, um ein Entweichen des Tierarzneimittels nach der i.t.-Injektion zu minimieren.

Es ist sehr wichtig, dass vor der Anwendung des Tierarzneimittels eine Begleittherapie (Kortikosteroide, H1- und H2-Rezeptorantagonisten) eingeleitet wird, um dem Risiko einer Mastzelldegranulation entgegenzuwirken. Siehe nachstehenden Abschnitt „Begleittherapie“.

Das Tierarzneimittel einmalig in einer Dosierung von 0,5 ml pro cm³ Tumolvolumen, das am Tag der Anwendung (nach Einleiten der Begleittherapie) bestimmt wurde, gemäß den folgenden Gleichungen verabreichen:

Berechnung der TumorgroÙe: Tumolvolumen (cm ³) = (Länge (cm) x Breite (cm) x Höhe (cm)) x ½
Berechnung der Dosis: Zu injizierendes Dosisvolumen von STELFONTA (ml) = Tumolvolumen (cm ³) x 0,5

Die **Höchst**dosis des Tierarzneimittels beträgt 0,15 ml/kg Körpergewicht (entspricht 0,15 mg Tigilanoliglat/kg Körpergewicht), wobei nicht mehr als 4 ml pro Hund verabreicht werden dürfen, ungeachtet der Anzahl der behandelten Tumoren, des Tumolvolumens oder des Körpergewichts des Hundes.

Die **Mindest**dosis des Tierarzneimittels beträgt 0,1 ml, ungeachtet des Tumolvolumens oder des Körpergewichts des Hundes.

Vor jeder Behandlung sollten geeignete Hygienemaßnahmen (wie etwa Rasieren des zu behandelnden Bereichs) durchgeführt werden.

Nach Bestimmung der korrekten Dosis des Tierarzneimittels das erforderliche Volumen in eine sterile Luer-Lock-Spritze mit einer 23 bis 27 -Gauge-Nadel aufziehen.

Darauf achten, dass eine Manipulation des Tumors vermieden wird, um das Risiko einer Degranulation zu minimieren. Zur Injektion die Nadel an einer einzigen Injektionsstelle in das Tumorgewebe einführen. Gleichmäßigen Druck auf den Spritzenkolben ausüben und die Nadel dabei gleichzeitig fächerförmig vor- und zurückziehen, um das Tierarzneimittel an verschiedenen Stellen innerhalb des Tumors zu injizieren. Dabei ist darauf zu achten, dass nur in das Tumorgewebe injiziert wird (keine Injektion in die Ränder oder jenseits des Tumors).

Wenn die Gesamtdosis des Tierarzneimittels verabreicht worden ist, vor Entfernen der Nadel aus dem Tumor bis zu 5 Sekunden warten, um eine Verteilung im Gewebe zuzulassen.

Die Applikationsstelle sollte am ersten Tag nach der Behandlung abgedeckt werden, um einen direkten Kontakt mit sowie das Ablecken von Rückständen des Tierarzneimittels oder entweichendem Tierarzneimittel zu verhindern. Die Wundauflage mit Handschuhen anfassen, um den Kontakt mit dem Tierarzneimittel zu vermeiden. Im Falle einer erheblichen Absonderung von Detritus, was in den ersten Wochen nach der Verabreichung des Tierarzneimittels auftreten kann, sollte die Wunde abgedeckt werden.

Wenn 4 Wochen nach der ersten Behandlung Tumorgewebe zurückgeblieben ist und die Oberfläche der verbleibenden Tumormasse intakt ist, kann eine zweite Dosis verabreicht werden. Vor Verabreichung der zweiten Dosis sollte die Größe des Residualtumors gemessen und die neue Dosis berechnet werden.

Begleittherapie

Die folgenden Tierarzneimittel müssen gleichzeitig zu jeder Behandlung mit dem Tierarzneimittel verabreicht werden, um einer möglichen Mastzelldegranulation entgegenzuwirken.

Kortikosteroide (Prednison oder Prednisolon per os): Behandlung 2 Tage vor der Behandlung mit dem Tierarzneimittel in einer Gesamtdosis von 1 mg/kg Körpergewicht, verabreicht zweimal täglich in oralen Dosen von je 0,5 mg/kg Körpergewicht (*per os bis in die* (PO BID)) beginnen und täglich bis 4 Tage nach der Behandlung fortsetzen (d. h. insgesamt 7 Tage). Danach die Dosis des Kortikosteroids auf eine einmalige orale Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht (*per os omne in die* (PO OID)) pro Tag für weitere 3 Tage senken.

H1- und H2-Rezeptorantagonisten: die Behandlung am Tag der Verabreichung des Tierarzneimittels beginnen und 8 Tage lang fortsetzen (siehe Abschnitt 4.2).

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

In einer Laborstudie zur Unbedenklichkeit, die an gesunden jungen männlichen Beaglehunden durchgeführt wurde, wurden Anzeichen einer Überdosierung wie etwa Erbrechen nach einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 0,05 mg Tigilanoltiglat/kg Körpergewicht beobachtet. Weitere Anzeichen wie etwa taumelnder Gang, Tachypnoe und Seitenlage traten nach einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 0,10 - 0,15 mg/kg Körpergewicht auf. Diese Anzeichen waren schwerwiegend, aber selbstlimitierend. Apathie, Mydriasis, Krämpfe und schließlich Tod wurden nach einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 0,225 mg/kg Körpergewicht beobachtet.

Ein Gegenmittel gegen eine Überdosierung mit dem Tierarzneimittel ist nicht bekannt. Im Falle von unerwünschten Ereignissen während oder nach einer Überdosierung sollte nach Ermessen des behandelnden Tierarztes eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nur zur Verabreichung durch einen Tierarzt.

3.12 Wartezeiten

Nicht zutreffend.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code:

QL01XX91

4.2 Pharmakodynamik

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Tigilanoltiglat wurden in verschiedenen Modellstudien an Mäusen *in vitro* und *in vivo* untersucht; es wurden keine pharmakodynamischen Studien an Hunden oder an Mastzelltumorzellen durchgeführt. In diesen nicht klinischen pharmakologischen Studien wurde nachgewiesen, dass Tigilanoltiglat die Signalkaskade von Proteinkinase C (PKC) aktiviert. Darüber hinaus wird bei Zellen, die in direkten Kontakt mit Tigilanoltiglat kommen, eine Nekrose induziert.

Es wurde gezeigt, dass eine einmalige intratumorale Injektion von Tigilanoltiglat über die Aktivierung der PKC, den Verlust der Integrität der Tumorblutgefäße und die Induktion des Tumorzelltodes eine schnelle und lokalisierte entzündliche Reaktion hervorruft. Diese Prozesse führten zu einer hämorrhagischen Nekrose und einer Zersetzung der Tumormasse.

Bei mit Tigilanoliglat behandelten Hunden führte die Behandlung zu einer akuten entzündlichen Reaktion mit Schwellung und Erythem, die sich bis zu den Tumorrändern und in die unmittelbare Umgebung ausbreitete. Diese akute entzündliche Reaktion bildet sich im Allgemeinen innerhalb von 48 bis 96 Stunden zurück. Eine nekrotische Zersetzung des Tumors zeigt sich 4 bis 7 Tage nach der Behandlung, manchmal jedoch später. Bei Hunden zeichnet sich diese durch Schwarzfärbung, Schrumpfen und „Erweichen“ des Tumors sowie durch eine dickflüssige Absonderung bestehend aus Tumorresten und getrocknetem Blut aus. Der nekrotische Tumor beginnt, über die ischämische Oberfläche abzufallen, wodurch sich eine Wunde mit einem taschen- oder kraterähnlichen Defekt bildet. Gesundes Granulationsgewebe füllt dann schnell das neu gebildete Wundbett, wobei sich ein vollständiger Wundverschluss typischerweise innerhalb von 4 bis 6 Wochen zeigt.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels wurde in einer multizentrischen klinischen Studie an 123 privat gehaltenen Hunden evaluiert, die einen einzelnen Mastzelltumor mit einer Größe von bis zu 10 cm³ zu Beginn der Behandlung hatten.

Es wurden Hunde im Alter ab 1 Jahr in die Studie aufgenommen, bei denen ein subkutaner MZT am oder distal des Ellenbogen- oder Sprunggelenks oder ein kutaner MZT im Stadium Ia oder IIIa nach WHO-Klassifikation ohne regionale Lymphknotenbeteiligung oder klinische Anzeichen einer systemischen Erkrankung diagnostiziert worden war. Die aufgenommenen Hunde wiesen einen messbaren Tumor von weniger als 10 cm³ auf, der nicht wund oder offen war und bei dem es sich nicht um ein Rezidiv nach einer chirurgischen Behandlung, Strahlentherapie oder systemischen Behandlung handelte.

Die folgende Begleitmedikation wurde verabreicht. Es wurde 2 Tage vor Beginn der Studienbehandlung eine Behandlung mit Prednison oder Prednisolon in einer oralen Dosis von zweimal täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht eingeleitet und 7 Tage lang fortgesetzt (2 Tage vor, am Tag der Behandlung und 4 Tage nach der Behandlung), gefolgt von einmal täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht über weitere 3 Tage. Eine Behandlung mit Famotidin (zweimal täglich 0,5 mg/kg per os) und Diphenhydramin (zweimal täglich 2 mg/kg Körpergewicht per os) wurde am Tag der Studienbehandlung begonnen und über 7 Tage fortgesetzt. Das Tierarzneimittel wurde einmal am Behandlungstag und bei Nachweis eines Residualtumors ein weiteres Mal 4 Wochen später verabreicht. Das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung wurde anhand der Kriterien zur Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; kurz RECIST-Kriterien) gemessen: komplette Remission (engl. complete response; kurz CR), partielle Remission (engl. partial response; kurz PR), stabile Erkrankung (engl. stable disease; kurz SD) oder fortschreitende Erkrankung (engl. progressive disease; kurz PD).

Vier Wochen nach der Erstbehandlung hatten 60/80 (75 %) eine komplette Remission (CR), und vier Wochen später wurde ein CR bei 8/18 (44,4 %) der übrigen Hunde, die zweimal behandelt worden waren, festgestellt. Folglich hatten 68/78 (87,2 %) der Hunde nach ein oder zwei Dosen des Tierarzneimittels ein CR erzielt. Von den behandelten Hunden mit CR, die für eine Nachbeobachtung 8 und 12 Wochen nach der letzten Injektion verfügbar waren, waren 59/59 (100 %) bzw. 55/57 (96 %) an der Stelle des behandelten Tumors weiterhin krankheitsfrei.

Die Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei hochgradigen Tumoren (gemäß zytologischer Einstufung) wurde nur bei einer begrenzten Anzahl an Fällen bewertet. Zehn von 13 Tumoren in der Studie, die entweder als „hochgradig“ oder „vermutlich hochgradig“ eingestuft worden waren, wurden mit dem Tierarzneimittel behandelt. Von diesen erzielten 5 eine vollständige Remission nach 1 oder 2 Behandlungen. Vier davon waren 84 Tage nach der letzten Behandlung weiterhin tumorfrei. Von den 5 Fällen mit vollständiger Remission waren 3 als „hochgradig“ und 2 als „vermutlich hochgradig“ eingestuft worden.

In dieser multizentrischen klinischen Studie entwickelten 98 % der mit dem Tierarzneimittel behandelten Hunde eine Wunde an der Stelle des behandelten Tumors (eine beabsichtigte Reaktion auf die Behandlung). 56,5 % dieser Wunden waren 28 Tage nach der Behandlung vollständig abgeheilt. An Tag 42 nach der Behandlung waren 76,5 % der Wunden vollständig abgeheilt. An Tag 84 nach der Behandlung waren 96,5 % der Wunden vollständig abgeheilt.

4.3 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Parameter von Tigilanoltiglat wurden in einer Studie untersucht, in der die systemischen Plasmaspiegel von 10 Hunden nach einer intratumoralen Injektion der empfohlenen Behandlungsdosis in 5 kutane und 5 subkutane MZT gemessen wurden. Eine Dosis von 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) Tumolvolumen wurde bei Tieren mit Tumolvolumen zwischen 0,1 und 6,8 cm³ angewendet, was zu Dosisraten zwischen 0,002 und 0,145 mg/kg Körpergewicht (Mittelwert: 0,071 mg/kg Körpergewicht) führte.

Aufgrund variierender Dosisraten und Beschränkungen bei den Zeitpunkten der Probenahmen konnte keine zuverlässige Bestimmung der C_{max} und der AUC-Werte durchgeführt werden. Die Messungen wiesen jedoch auf eine mittlere C_{max} von 5,86 ng/ml (Bereich: 0,36 - 11,1 ng/ml) und eine mittlere AUC_{last} von 14,59 h*ng/ml (Bereich: 1,62 - 28,92 h*ng/ml) hin. Bei der Bestimmung der Halbwertszeit nach intratumoraler Injektion wurde eine große interindividuelle Variabilität beobachtet. Sie lag zwischen 1,24 und 10,8 Stunden. Tigilanoltiglat scheint eine Flip-flop-Kinetik (verzögerte Freisetzungsrates) aufzuweisen, da eine deutlich kürzere Halbwertszeit von 0,54 Stunden nach intravenöser Infusion von 0,075 mg/kg Körpergewicht bei 12 Hunden bestimmt worden war.

Ein *in-vitro*-Metaboliten-Screening in Lebermikrosomen von Hunden ergab eine Halbwertszeit von Tigilanoltiglat in den Hepatozyten von 21,8 Minuten und eine Gesamtzahl von dreizehn Metaboliten. Die Metaboliten waren polarer und stärker oxygeniert als die Muttersubstanz. Studien zeigten Substitutionen einiger Funktionsgruppen dieser Art, die zu einer verminderten biologischen Aktivität *in vitro* führten (eine mehr als 60-fache Reduktion der Aktivität von PKC im Vergleich zur Muttersubstanz).

Der Eliminationsweg von Tigilanoltiglat oder seinen Metaboliten wurde nicht bestimmt. Analysen von Urin-, Kot- und Speichelproben von mit dem Tierarzneimittel behandelten Hunden wiesen Tigilanoltiglat in einzelnen Proben in Konzentrationen von 11 bis 44 ng/g (ml) nach, ohne dass eine Tendenz oder Einheitlichkeit der Konzentrationen erkennbar war.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels in der unversehrten Verpackung: 4 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch der Primärverpackung: sofort verbrauchen.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

5.4 Art und Beschaffenheit der Verpackung

Farblose Durchstechflasche aus Glas mit beschichtetem Chlorbutylgummistopfen, Aluminiumversiegelung und Flip-off-Verschluss aus Polypropylen, die 2 ml enthält.

Packungsgröße:

Umkarton mit 1 Durchstechflasche.

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

QBiotics Netherlands B.V.

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/19/248/001

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 15. Januar 2020.

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

{MM/JJJJ}

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANHANG II
SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN

Keine.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde

2. WIRKSTOFF(E)

Tigilanoltilgat 1 mg/ml

3. PACKUNGSGRÖSSE(N)

2 ml

4. ZIELTIERART(EN)

Hund

5. ANWENDUNGSGEBIETE

6. ARTEN DER ANWENDUNG

Intratumorale Anwendung.

7. WARTEZEITEN

8. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

Nach Anbrechen sofort verbrauchen.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. VERMERK „LESEN SIE VOR DER ANWENDUNG DIE PACKUNGSBEILAGE.“

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

11. VERMERK „NUR ZUR BEHANDLUNG VON TIEREN“

Nur zur Behandlung von Tieren.

12. KINDERWARNHINWEIS „AUSSERHALB DER SICHT UND REICHWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN“

Außerhalb der Sicht und Reichweite von Kindern aufbewahren.

13. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

QBiotics Netherlands B.V.

14. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/2/19/248/001

15. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN PRIMÄRVERPACKUNGEN

DURCHSTECHFLASCHE 2 ML

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

STELFONTA



2. MENGENANGABEN ZU DEN WIRKSTOFFEN

Tigilanoltiglat 1 mg/ml

3. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

4. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

B. PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels

STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde

2. Zusammensetzung

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Tigilanoltiglat 1 mg

Klare, farblose Lösung.

3. Zieltierart(en)

Hund



4. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von nicht resektablen, nicht metastasierenden (WHO-Einstufung) Mastzelltumoren der folgenden 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 cm³ aufweisen und müssen für eine intratumorale Injektion zugänglich sein.

5. 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.

Das Tierarzneimittel nicht direkt in die Resektionsränder nach operativer Entfernung eines Tumors verabreichen.

6. Besondere Warnhinweise

Besondere Warnhinweise:

Die Wirkung des Tierarzneimittels auf Mastzelltumoren ist auf den Bereich der Injektion beschränkt, es wirkt nicht systemisch. Das Tierarzneimittel sollte daher nicht bei einer metastasierenden Erkrankung angewendet werden. Die Behandlung beugt nicht der Entwicklung von *de-novo*-Mastzelltumoren vor. Die Behandlung führt zu Veränderungen der Gewebearchitektur. Daher ist es unwahrscheinlich, dass nach der Behandlung eine akkurate histologische Tumoreinstufung möglich ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Das Tierarzneimittel muss streng intratumoral verabreicht werden, da andere Injektionswege mit Nebenwirkungen verbunden sind. Eine unbeabsichtigte intravenöse Verabreichung sollte jederzeit vermieden werden, da zu erwarten ist, dass dies zu schweren systemischen Wirkungen führt.

Nach der Injektion von Tigilanoltiglat in das Unterhautgewebe zeigten behandelte Hunde auch bei niedrigen Konzentrationen/Dosen Unruhe und Lautäußerungen sowie schwerwiegende lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Injektion in nicht neoplastisches Gewebe kann zu einer vorübergehenden lokalen Reaktion mit örtlicher Entzündung, Ödem, Rötung und Schmerzen führen. Es wurden nach der subkutanen Injektion von Tigilanoltiglat Fälle von Wundbildung beobachtet.

Die Behandlung induziert eine erhebliche lokale entzündliche Reaktion, die im Allgemeinen etwa bis zu 7 Tage andauert. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Gabe zusätzlicher Analgetika beigemessen werden, die gemäß der klinischen Bewertung durch den Tierarzt ggf. für erforderlich erachtet werden. Jegliche Verbände müssen locker sein, um dem zu erwartenden lokalen Ödem Platz zu lassen.

Die Behandlung von Tumoren im Bereich der Haut und Schleimhäute (Augenlider, Vulva, Präputialöffnung, Anus, Maul) und an den Gliedmaßen (z. B. Pfoten, Schwanz) könnte aufgrund des mit der Behandlung verbundenen Gewebeerlusts die Funktionalität beeinträchtigen. An den Extremitäten kann sie aufgrund einer lokalen Entzündungsreaktion an der Behandlungsstelle zu einer lokalisierten Beeinträchtigung der Durchblutung führen, was zu Gewebeerlust führen kann, der gegebenenfalls eine Amputation erforderlich macht.

Das Tierarzneimittel ist reizend. Daher sollte die Anwendung des Tierarzneimittels in der Nähe von empfindlichen Geweben, insbesondere den Augen, vermieden werden.

Um das 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 eine unterstützende Begleittherapie mit Kortikosteroiden und H1- und H2-Rezeptorantagonisten erhalten.

Tierhalter sollten angewiesen werden, auf Anzeichen einer möglichen Mastzelldegranulation zu achten. Hierzu gehören Erbrechen, Anorexie, starke Schmerzen, Lethargie, Inappetenz und eine starke Schwellung. Wenn Anzeichen einer Degranulation beobachtet werden, sollte unverzüglich der Tierarzt kontaktiert werden, sodass umgehend eine angemessene Behandlung eingeleitet werden kann.

Nach der Behandlung sollte jederzeit Trinkwasser bereitstehen.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels wurde bei Hunden im Alter von unter 12 Monaten nicht nachgewiesen.

Bei Tumoren, die sich vollständig im Unterhautgewebe befinden und keine dermale Beteiligung aufweisen, kann die Bildung einer Austrittsstelle für die Elimination nekrotischen Gewebes erschwert sein. Hier kann eine Inzision notwendig sein, um die Drainage des nekrotischen Gewebes zu ermöglichen.

Das Verschlucken von Tumorresten ist zu verhindern.

Das Tierarzneimittel darf nur von einem Tierarzt verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für fachkundige Anwender (Tierarzt):

Tierärzte sollten die Tierhalter über die besonderen Vorsichtsmaßnahmen informieren, die zu Hause ergriffen werden müssen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tigilanoltiglat oder Propylenglykol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Das Tierarzneimittel ist reizend und potenziell hautsensibilisierend.

Eine unbeabsichtigte Selbstinjektion kann zu schweren entzündlichen Reaktionen führen, einschließlich Schmerzen, Schwellungen, Rötungen und potenzieller Wundbildung/Nekrose, deren Heilung mehrere Monate andauern kann. Während der Behandlung ist Vorsicht geboten, um eine Selbstinjektion zu verhindern. Hunde, die einer Behandlung mit dem Tierarzneimittel unterzogen werden, sollten angemessen ruhig gehalten werden, falls erforderlich durch Sedierung. Zur Verabreichung des Tierarzneimittels eine Luer-Lock-Spritze verwenden. Bei unbeabsichtigter Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und dem Arzt die Packungsbeilage vorzuzeigen.

Eine versehentliche Exposition der Haut, der Augen oder durch Verschlucken sollte vermieden werden. Es kann direkt nach der Verabreichung zu einem Entweichen des Tierarzneimittels aus der Injektionsstelle kommen. Bei Handhabung des Tierarzneimittels und/oder Berühren der Injektionsstelle sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus undurchlässigen Einweghandschuhen und einer Schutzbrille tragen. Im Falle einer Exposition der Haut oder der Augen diese wiederholt mit Wasser spülen. Bei Auftreten von Symptomen, wie etwa eine lokale Rötung und Schwellung, oder bei Verschlucken einen Arzt zu Rate ziehen und dem Arzt die Packungsbeilage vorzeigen.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit oder Laktation ist nicht belegt. Schwangere und stillende Frauen sollten darauf achten, eine versehentliche Selbstinjektion und Kontakt mit der Injektionsstelle, entweichendem Tierarzneimittel oder Detritus zu vermeiden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für Tierhalter:

Es könnten niedrige Konzentrationen von Tigilanoltiglatrückständen im Detritus enthalten sein. Im Falle einer Absonderung von Detritus, was in den ersten Wochen nach der Verabreichung des Tierarzneimittels auftreten kann, sollte die Wunde abgedeckt werden. Wenn eine Wundabdeckung aufgrund der Heilung jedoch kontraindiziert ist, muss der Hund von Kindern ferngehalten werden. Detritus sollte nur mit Schutzausstattung (Einweghandschuhe) gehandhabt werden.

Bei jeglichem Kontakt mit Detritus sollte(n) die betroffene(n) Stelle(n) gründlich abgespült werden. Kontaminierte Bereiche oder Polster sollten gründlich gereinigt/gewaschen werden.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit oder Laktation ist nicht belegt. Schwangere und stillende Frauen sollten darauf achten, Kontakt mit der Injektionsstelle, entweichendem Tierarzneimittel oder Detritus zu vermeiden.

Trächtigkeit und Laktation:

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit oder Laktation oder bei zur Zucht bestimmten Hunden ist nicht belegt. Die Anwendung des Tierarzneimittels wird daher bei diesen Tieren nicht empfohlen.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Keine bekannt.

Es wurden keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen mit dem Tierarzneimittel durchgeführt. In Feldversuchen wurden jedoch im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung mit Kortikosteroiden (Prednison/Prednisolon) und H1- und H2-Rezeptorantagonisten (z. B. Diphenhydramin/Chlorpheniramin und Famotidin) oder opioiden Analgetika (z. B. Tramadolhydrochlorid) keine Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung nicht steroidaler entzündungshemmender Mittel wurde in der pivotalen klinischen Studie nicht untersucht, da diese nicht zur gleichzeitigen Anwendung empfohlen werden.

Überdosierung:

In einer Laborstudie zur Unbedenklichkeit, die bei gesunden jungen männlichen Beaglehunden durchgeführt wurde, wurden Anzeichen einer Überdosierung wie etwa Erbrechen nach einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 0,05 mg Tigilanoliglat/kg Körpergewicht beobachtet. Weitere Anzeichen wie etwa taumelnder Gang, Tachypnoe und Seitenlage traten nach einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 0,10 - 0,15 mg/kg Körpergewicht auf. Diese Anzeichen waren schwerwiegend, aber selbstlimitierend. Apathie, Mydriasis, Krämpfe und schließlich Tod wurden nach einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 0,225 mg/kg Körpergewicht beobachtet.

Ein Gegenmittel gegen eine Überdosierung mit Tierarzneimittel ist nicht bekannt. Im Falle von unerwünschten Ereignissen während oder nach einer Überdosierung sollte nach Ermessen des behandelnden Tierarztes eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Wesentliche Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

7. Nebenwirkungen

Hund:

Sehr häufig (> 1 Tier von 10 behandelten Tieren):
unmittelbare Schmerzen bei der Injektion ³ , Schmerz an der Injektionsstelle ³ , Wunde ^{1,3} , Lahmheit ^{2,3} , Erbrechen ³ , Tachykardie ³ ,
Häufig (1 bis 10 Tiere von 100 behandelten Tieren):
Erythem an der Injektionsstelle ^{3,6} , Infektion an der Injektionsstelle ³ , Schwellung an der Injektionsstelle ^{3,6} , Bluterguss an der Injektionsstelle ³ , Ödem an der Injektionsstelle ³ , Narbe an der Applikationsstelle ⁴ , Hautulzeration ³ Verhaltensstörung ³ , Vergrößerte Lymphknoten (lokalisiert) ³ , Durchfall ³ , Anämie ³ , Neutrophilie ³ , Erhöhte stabkernige Neutrophile ³ , Hypoalbuminämie ³ , Leukozytose ³ , Monozytose ³ , Erhöhte Kreatinkinase ³ Lahmheit ^{2,4} , Neoplasie ³ , Tremor ³ , Blasenentzündung ³ , Tachypnoe ³ , Pruritus ³ , Lethargie ^{3,4} , Anorexie ³ , Verminderter Appetit ³ , Gewichtsverlust ³ , Pyrexie ³ .
Gelegentlich (1 bis 10 Tiere pro 1 000 behandelte Tiere):
Knoten an der Injektionsstelle (vorübergehend) ³ , Amputation von Zehen, Amputation von Gliedmaßen; Amputation des Schwanzes ⁵ , unangemessener Kotabsatz ³ , Unruhe ³ , Blutung ³ , Durchblutungsstörung ^{4,5} , Tachykardie ⁴ , Regurgitation ³ , Flatulenz ³ , Melaena ³ , Cholestase ³ , Hyperkaliämie ³ , Proteinurie ³ , Leukozytose ⁴ , Erhöhte stabkernige Neutrophile ⁴ , Thrombozytopenie ⁴ , Thrombozytose ³ , Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) ⁴ , Erhöhte alkalische Phosphatase (ALP) im Serum ³ , Erhöhtes Gesamtbilirubin ³ , Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ³ , Erhöhte Triglyceride ³ , Erhöhter Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) ³ , Somnolenz ⁴ , Neuropathie ⁴ , Anfälle ⁴ , Polyurie ³ , Harninkontinenz ³ , Zellulitis ⁴ , lokale Hautablösung (Wundschorf) ⁴ , Dermatitis ³ , Lecken ³ , makulopapulöser Ausschlag ³ , Pruritus ⁴ , Anorexie ⁴ , Abschürfungen ³ , verminderter Appetit ⁴ , Dehydrierung ³ , Polydipsie ³ , anaphylaktische Reaktion ⁶ .
Häufigkeit unbekannt (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden):
Magengeschwür ⁶ , Blutung ⁶ , Hypovolämischer Schock ⁶



¹ Die Bildung von Wunden ist eine beabsichtigte Reaktion auf die Behandlung und ist nach der Anwendung dieses Tierarzneimittels in allen Fällen zu erwarten. In der zulassungsrelevanten Feldstudie wurde bei den meisten Hunden 7 Tage nach der Behandlung eine maximale Wundfläche beobachtet, obwohl in einer kleinen Anzahl von Fällen die Wundgröße bis zu 14 Tage nach der Behandlung zunahm. Die meisten Wunden waren innerhalb von 28 bis 42 Tagen nach der Behandlung vollständig wieder reepithelisiert (mit Einzelfällen, die bis zum 84. Tag verheilt waren). In den meisten Fällen vergrößert sich die Wundfläche mit zunehmender Tumorgöße. Dies ist jedoch kein verlässlicher Indikator für die Größe oder Schwere der Wunde und die Dauer der Heilung. Diese Wunden heilen durch sekundäre Wundheilung mit minimalem Eingriff ab. Je nach Einschätzung des zuständigen Tierarztes können Maßnahmen zur Wundversorgung erforderlich sein. Die Geschwindigkeit der Heilung hängt von der Größe der Wunde ab. Die Wunden können sich auf deutlich größere Bereiche als die ursprüngliche Größe des Tumors ausdehnen.

² In einer behandelten Gliedmaße.

³ Leicht bis mittelschwer.

⁴ Schwerwiegend.

⁵ Und Verlust von wichtigem Gewebe.

⁶ Als Folge der Degranulation von Tumorzellen durch Manipulation von Mastzelltumoren. Um das Auftreten lokaler und systemischer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Degranulation von Mastzellen und der Freisetzung von Histamin zu reduzieren, müssen alle behandelten Hunde sowohl vor als auch nach der Behandlung begleitende unterstützende Therapien erhalten, die aus Kortikosteroiden und H1- und H2-Rezeptorblockern bestehen.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte zuerst Ihrem Tierarzt mit. Sie können Nebenwirkungen auch an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter unter Verwendung der Kontaktdaten am Ende dieser Packungsbeilage oder über Ihr nationales Meldesystem [{Details zum nationalen System}](#).

8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung

Das Tierarzneimittel steht als Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung zur intratumoralen (i.t.) Injektion zur Verfügung.

Die Oberfläche des zu behandelnden Mastzelltumors (MZT) muss intakt sein, um ein Entweichen des Tierarzneimittels nach der i.t.-Injektion zu minimieren.

Es ist sehr wichtig, dass vor der Anwendung des Tierarzneimittels eine Begleittherapie (Kortikosteroide, H1- und H2-Rezeptorantagonisten) eingeleitet wird, um dem Risiko einer Mastzelldegranulation entgegenzuwirken. Siehe nachstehenden Abschnitt „Begleittherapie“.

Das Tierarzneimittel einmalig in einer Dosierung von 0,5 ml pro cm³ Tumolvolumen, das am Tag der Anwendung (nach Einleiten der Begleittherapie) bestimmt wurde, gemäß den folgenden Gleichungen verabreichen:

Berechnung der Tumorgröße:

$$\text{Tumorvolumen (cm}^3\text{)} = (\text{Länge (cm)} \times \text{Breite (cm)} \times \text{Höhe (cm)}) \times \frac{1}{2}$$

Berechnung der Dosis:

$$\text{Zu injizierendes Dosisvolumen von STELFONTA (ml)} = \text{Tumorvolumen (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

Die **Höchstdosis** des Tierarzneimittels beträgt 0,15 ml/kg Körpergewicht (entspricht 0,15 mg Tigilanoltiglat/kg Körpergewicht), wobei nicht mehr als 4 ml pro Hund verabreicht werden dürfen, ungeachtet der Anzahl der behandelten Tumoren, des Tumorvolumens oder des Körpergewichts des Hundes.

Die **Mindestdosis** des Tierarzneimittels beträgt 0,1 ml, ungeachtet des Tumorvolumens oder des Körpergewichts des Hundes.

9. Hinweise für die richtige Anwendung

Vor jeder Behandlung sollten geeignete Hygienemaßnahmen (wie etwa Rasieren des zu behandelnden Bereichs) durchgeführt werden.

Nach Bestimmung der korrekten Dosis des Tierarzneimittels das erforderliche Volumen in eine sterile Luer-Lock-Spritze mit einer 23 bis 27 -Gauge-Nadel aufziehen.

Darauf achten, dass eine Manipulation des Tumors vermieden wird, um das Risiko einer Degranulation zu minimieren. Zur Injektion die Nadel an einer einzigen Injektionsstelle in das Tumorgewebe einführen. Gleichmäßigen Druck auf den Spritzenkolben ausüben und die Nadel dabei gleichzeitig fächerförmig vor- und zurückziehen, um das Tierarzneimittel an verschiedenen Stellen innerhalb des Tumors zu injizieren. Dabei ist darauf zu achten, dass nur in das Tumorgewebe injiziert wird (keine Injektion in die Ränder oder jenseits des Tumors).

Wenn die Gesamtdosis des Tierarzneimittels verabreicht worden ist, vor Entfernen der Nadel aus dem Tumor bis zu 5 Sekunden warten, um eine Verteilung im Gewebe zuzulassen.

Die Applikationsstelle sollte am ersten Tag nach der Behandlung abgedeckt werden, um einen direkten Kontakt mit sowie das Ablecken von Rückständen des Tierarzneimittels oder entweichendem Tierarzneimittel zu verhindern. Die Wundauflage mit Handschuhen anfassen, um den Kontakt mit dem Tierarzneimittel zu vermeiden. Im Falle einer erheblichen Absonderung von Detritus, was in den ersten Wochen nach der Verabreichung des Tierarzneimittels auftreten kann, sollte die Wunde abgedeckt werden.

Wenn 4 Wochen nach der ersten Behandlung Tumorgewebe zurückgeblieben ist und die Oberfläche der verbleibenden Tumormasse intakt ist, kann eine zweite Dosis verabreicht werden. Vor Verabreichung der zweiten Dosis sollte die Größe des Residualtumors gemessen und die neue Dosis berechnet werden.

Begleittherapie

Die folgenden Tierarzneimittel müssen gleichzeitig zu jeder Behandlung mit dem Tierarzneimittel verabreicht werden, um einer möglichen Mastzelldegranulation entgegenzuwirken.

Kortikosteroide (Prednison oder Prednisolon per os): Behandlung 2 Tage vor der Behandlung mit dem Tierarzneimittel in einer Gesamtdosis von 1 mg/kg, verabreicht zweimal täglich in oralen Dosen von je 0,5 mg/kg Körpergewicht (*per os bis in die* (PO BID)) beginnen und täglich bis 4 Tage nach der Behandlung fortsetzen (d. h. insgesamt 7 Tage). Danach die Dosis des Kortikosteroids auf eine

einmalige orale Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht (*per os omne in die* (PO OID)) einmal täglich für weitere 3 Tage senken.

H1- und H2-Rezeptorantagonisten: die Behandlung am Tag der Verabreichung des Tierarzneimittels beginnen und 8 Tage lang fortsetzen.

10. Wartezeiten

Nicht zutreffend.

11. Besondere Lagerungshinweise

Außerhalb der Sicht und Reichweite von Kindern aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/Anbruch der Primärverpackung: sofort verbrauchen.

Sie dürfen dieses Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett oder dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nach „Exp.“ nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

12. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

13. Einstufung von Tierarzneimitteln

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

14. Zulassungsnummern und Packungsgrößen

EU/2/19/248/001

Packungsgröße: 2 ml - Durchstechflasche

15. Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage

{MM/JJJJ}

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktdaten

Zulassungsinhaber:

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

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

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

Örtlicher Vertreter und Kontaktdaten zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen:

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Република България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

VIRBAC HELLAS Μονοπροσωπη Α.Ε.
13^ο χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,
EL-14452, Μεταμόρφωση
Τηλ. : +30-2106219520

España

VIRBAC España SA
Angel Guimerá 179-181
ES-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)
Tel. : + 34-(0)93 470 79 40

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIRBAC de Portugal Laboratórios Lda
Rua do Centro Empresarial
Edif 13-Piso 1- Escrit. 3
Quinta da Beloura
PT-2710-693 Sintra
Tel: + 351 219 245 020

România

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Franța
Tel: +40 21 310 88 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

VIRBAC HELLAS Μονοπρωσωπη SA
13^ο χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,
EL-14452, Μεταμόρφωση
Ελλάδα
Τηλ. : +30 2106219520

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

17. Weitere Informationen**Wirkmechanismus**

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Tigilanoltiglat wurden in verschiedenen Modellstudien an Mäusen *in vitro* und *in vivo* untersucht; es wurden keine pharmakodynamischen Studien bei Hunden oder an Mastzelltumorzellen durchgeführt. In diesen nicht klinischen pharmakologischen Studien wurde nachgewiesen, dass Tigilanoltiglat die Signalkaskade von Proteinkinase C (PKC) aktiviert. Darüber hinaus wird bei Zellen, die in direkten Kontakt mit Tigilanoltiglat kommen, eine Nekrose induziert.

Es wurde gezeigt, dass eine einmalige intratumorale Injektion von Tigilanoltiglat über die Aktivierung von PKC, den Verlust der Integrität der Tumorblutgefäße und die Induktion des Tumorzelltodes eine schnelle und lokalisierte entzündliche Reaktion hervorruft. Diese Prozesse führten zu einer hämorrhagischen Nekrose und einer Zersetzung der Tumormasse.

Bei mit Tigilanoltiglat behandelten Hunden führte die Behandlung zu einer akuten entzündlichen Reaktion mit Schwellung und Erythem, die sich bis zu den Tumorrändern und in die unmittelbare Umgebung ausbreitete. Diese akute entzündliche Reaktion bildet sich im Allgemeinen innerhalb von 48 bis 96 Stunden zurück. Eine nekrotische Zersetzung des Tumors zeigt sich 4 bis 7 Tage nach der Behandlung, manchmal jedoch später. Bei Hunden zeichnet sich diese durch Schwarzfärbung, Schrumpfen und „Erweichen“ des Tumors sowie durch eine dickflüssige Absonderung bestehend aus Tumorresten und getrocknetem Blut aus. Der nekrotische Tumor beginnt, über die ischämische Oberfläche abzufallen, wodurch sich eine Wunde mit einem taschen- oder kraterähnlichen Defekt bildet. Gesundes Granulationsgewebe füllt dann schnell das neu gebildete Wundbett, wobei sich ein vollständiger Wundverschluss typischerweise innerhalb von 4 bis 6 Wochen zeigt.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde in einer multizentrischen klinischen Studie bei 123 privat gehaltenen Hunden evaluiert, die einen einzelnen Mastzelltumor mit einer Größe von bis zu 10 cm³ zu Beginn der Behandlung hatten.

Es wurden Hunde im Alter ab 1 Jahr in die Studie aufgenommen, wenn bei ihnen ein subkutaner MZT

am oder distal des Ellenbogen- oder Sprunggelenks oder ein kutaner MZT im Stadium Ia oder IIIa nach WHO-Klassifikation ohne regionale Lymphknotenbeteiligung oder klinische Zeichen einer systemischen Erkrankung diagnostiziert worden war. Die aufgenommenen Hunde wiesen einen messbaren Tumor von weniger als 10 cm³ auf, der nicht wund oder offen war und bei dem es sich nicht um ein Rezidiv nach einer chirurgischen Behandlung, Strahlentherapie oder systemischen Behandlung handelte.

Die folgende Begleitmedikation wurde verabreicht. Es wurde 2 Tage vor Beginn der Studienbehandlung eine Behandlung mit Prednison oder Prednisolon in einer oralen Dosis von zweimal täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht eingeleitet und 7 Tage lang fortgesetzt (2 Tage vor, am Tag der Behandlung und 4 Tage nach der Behandlung), gefolgt von einmal täglich 0,5 mg/kg über weitere 3 Tage. Eine Behandlung mit Famotidin (zweimal täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht per os) und Diphenhydramin (zweimal täglich 2 mg/kg per os) wurde am Tag der Studienbehandlung begonnen und über 7 Tage fortgesetzt. Die Behandlung mit dem Tierarzneimittel wurde einmal am Behandlungstag und bei

Nachweis eines Residualtumors ein weiteres Mal 4 Wochen später verabreicht. Das Ansprechen des Tumors wurde anhand der RECIST-Kriterien (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; deutsch: Kriterien zur Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren) gemessen: komplette Remission (engl. complete response; kurz CR), partielle Remission (engl. partial response; kurz PR), stabile Erkrankung (engl. stable disease; kurz SD) oder fortschreitende Erkrankung (engl. progressive disease; kurz PD).

Vier Wochen nach der Erstbehandlung hatten 60/80 (75 %) eine komplette Remission (CR), und vier Wochen später wurde ein CR bei 8/18 (44,4 %) der übrigen Hunde, die zweimal behandelt worden waren, festgestellt. Folglich hatten 68/78 (87,2 %) der Hunde nach ein oder zwei Dosen des Tierarzneimittels ein CR erzielt. Von den behandelten Hunden mit CR, die für eine Nachbeobachtung 8 und 12 Wochen nach der letzten Injektion verfügbar waren, waren 59/59 (100 %) bzw. 55/57 (96 %) an der Stelle des behandelten Tumors weiterhin krankheitsfrei.

Die Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei hochgradigen Tumoren (gemäß zytologischer Einstufung) wurde nur bei einer begrenzten Anzahl an Fällen bewertet. Zehn von 13 Tumoren in der Studie, die entweder als „hochgradig“ oder „vermutlich hochgradig“ eingestuft worden waren, wurden mit dem Tierarzneimittel behandelt. Von diesen erzielten 5 eine vollständige Remission nach 1 oder 2 Behandlungen. Vier davon waren 84 Tage nach der letzten Behandlung weiterhin tumorfrei. Von den 5 Fällen mit vollständiger Remission waren 3 als „hochgradig“ und 2 als „vermutlich hochgradig“ eingestuft worden.

In dieser multizentrischen klinischen Studie entwickelten 98 % der mit dem Tierarzneimittel behandelten Hunde eine Wunde an der Stelle des behandelten Tumors (eine beabsichtigte Reaktion auf die Behandlung). 56,5 % dieser Wunden waren 28 Tage nach der Behandlung vollständig abgeheilt. An Tag 42 nach der Behandlung waren 76,5 % der Wunden vollständig abgeheilt. An Tag 84 nach der Behandlung waren 96,5% der Wunden vollständig abgeheilt.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Parameter von Tigilanoltiglat wurden in einer Studie untersucht, in der die systemischen Plasmaspiegel von 10 Hunden nach einer intratumoralen Injektion in der empfohlenen Behandlungsdosis in 5 kutane und 5 subkutane MZT gemessen wurden. Eine Dosis von 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) Tumolvolumen wurde bei Tieren mit Tumolvolumen zwischen 0,1 und 6,8 cm³ angewendet, was zu Dosisraten zwischen 0,002 und 0,145 mg/kg Körpergewicht (Mittelwert: 0,071 mg/kg Körpergewicht) führte.

Aufgrund variierender Dosisraten und Beschränkungen bei den Zeitpunkten der Probenahmen konnte keine zuverlässige Bestimmung der C_{max} und der AUC-Werte durchgeführt werden. Die Messungen wiesen jedoch auf eine mittlere C_{max} von 5,86 ng/ml (Bereich: 0,36-11,1 ng/ml) und eine mittlere

AUC_{last} von 14,59 h*ng/ml (Bereich: 1,62 - 28,92 h*ng/ml) hin. Bei der Bestimmung der Halbwertszeit nach intratumoraler Injektion wurde eine große interindividuelle Variabilität beobachtet. Sie lag zwischen 1,24 und 10,8 Stunden. Tigilanoltiglat scheint eine Flip-flop-Kinetik (verzögerte Freisetzungsrage) aufzuweisen, da eine deutlich kürzere Halbwertszeit von 0,54 Stunden nach intravenöser Infusion von 0,075 mg/kg Körpergewicht bei 12 Hunden bestimmt worden war.

Ein *in-vitro*--Metaboliten-Screening in Lebermikrosomen von Hunden ergab eine Halbwertszeit von Tigilanoltiglat in den Hepatozyten von 21,8 Minuten und eine Gesamtzahl von dreizehn Metaboliten. Die Metaboliten waren polarer und stärker oxygeniert als die Muttersubstanz. Studien zeigten Substitutionen einiger Funktionsgruppen dieser Art, die zu einer verminderten biologischen Aktivität *in vitro* führten (eine mehr als 60-fache Reduktion der Aktivität von PKC im Vergleich zur Muttersubstanz).

Der Eliminationsweg von Tigilanoltiglat oder seinen Metaboliten wurde nicht bestimmt. Analysen von Urin-, Kot- und Speichelproben von mit dem Tierarzneimittel behandelten Hunden wiesen Tigilanoltiglat in einzelnen Proben in Konzentrationen von 11 bis 44 ng/g (ml) nach, ohne dass eine Tendenz oder Einheitlichkeit der Konzentrationen erkennbar war.