

## **1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml enthält:

### **Wirkstoff:**

Tigilanoltiglat                    1 mg

### **Sonstige Bestandteile:**

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Zieltierart**

Hund.

### **4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart**

Zur Behandlung von nicht resektablen, nicht metastasierenden (WHO-Einstufung), subkutanen Mastzelltumoren am oder distal des Ellenbogen- oder Sprunggelenks und nicht resektablen, nicht metastasierenden kutanen Mastzelltumoren bei Hunden.

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

### **4.3 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.

### **4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart**

Die Wirkung von STELFONTA auf Mastzelltumoren ist auf den Bereich der Injektion beschränkt, es wirkt nicht systemisch. STELFONTA 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.

## **4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Das Tierarzneimittel muss streng intratumoral verabreicht werden, da andere Injektionswege mit Nebenwirkungen verbunden sind. Eine unbeabsichtigte intravenöse (i.v.) 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 4.6 und 5.1 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.

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 4.9).

Tierhalter sollte 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 bereit stehen.

Die Verträglichkeit 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 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.

#### **4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)**

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 systemischen Entzündungsreaktion führen. 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 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 42 Tagen nach der Behandlung vollständig

reepithelisiert (in Einzelfällen war die Heilung erst an Tag 84 abgeschlossen). In den meisten Fällen nimmt die Wundfläche mit zunehmender Tumorgöße zu. Diese ist jedoch kein zuverlässiger Indikator für die Wundgröße oder -schwere oder die Heilungsdauer. Diese Wunden heilten sekundär mit minimaler Intervention ab. Es können nach Ermessen des zuständigen Tierarztes Maßnahmen zur Wundbehandlung erforderlich sein. Die Heilungsgeschwindigkeit hängt von der Größe der Wunde ab.

Häufig berichtete lokale unerwünschte Ereignisse wie etwa Schmerzen, blaue Flecken/Erytheme/Ödeme an der Injektionsstelle, Lahmen mit der behandelten Extremität und Wundbildung stehen mit der örtlichen Pathologie in Zusammenhang. Es ist möglich, dass die Wunden sich weiterentwickeln und deutlich größere Flächen bedecken als die ursprüngliche Größe des Tumors.

#### Sehr häufig

Leicht bis mittelschwer:

Schmerzen bei der Injektion.

Wundbildung an der Injektionsstelle im Zusammenhang mit Schmerzen und Lahmheit.

Erbrechen und Tachykardie.

#### Häufig

Schwerwiegend:

Lahmheit, Schmerzen, Wundbildung an der Injektionsstelle und Narbenkontraktur.

Lethargie.

Leicht bis mittelschwer:

Vergrößerung des drainierenden Lymphknotens, Wundinfektion, blaue Flecken, Erythem und Ödem. Diarrhö, Anorexie, Gewichtsabnahme, Tachypnoe, Lethargie, Pyrexie, Zystitis, verminderter Appetit, neuer Neoplasma, Veränderungen der Persönlichkeit/des Verhaltens, Pruritus, Tremor und Hautulzeration.

Anämie, Neutrophilie, Anstieg der stabkernigen Granulozyten, Hypalbuminämie, Leukozytose, Monozytose und erhöhte Kreatinkinase.

#### Gelegentlich

Schwerwiegend:

Infektion/Zellulitis, Wundbelag.

Anorexie, verminderter Appetit, Somnolenz, Tachykardie, Neuropathie und Pruritus.

Leukozytose, Anstieg der stabkernigen Granulozyten, Thrombozytopenie und erhöhte ALT. Krämpfe.

Leicht bis mittelschwer:

Bildung eines vorübergehenden Knötchens in der Wundumgebung.

Dehydratation, Hämorrhagie, Cholestase, Polydipsie, Polyurie, Regurgitation, Melaena, Flatulenz, Blaseninkontinenz, unangemessene Defäkation, makulo-papulöser Hautausschlag, Abrasion, Dermatitis, Lecken, Unruhe.

Proteinurie, Thrombozytose, erhöhte Werte von ALT und ALP, Bilirubin, BUN, GGT und Triglyceriden, Hyperkaliämie.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1, aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1, aber weniger als 10 von 1 000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1, aber weniger als 10 von 10 000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10 000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichten).

#### **4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode**

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

#### 4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere 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 ausschlaggebenden klinischen Studie nicht untersucht, da diese nicht zur gleichzeitigen Anwendung empfohlen werden.

#### 4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Intratumorale Anwendung.

STELFONTA steht als Einwegdurchstechflasche 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 cm<sup>3</sup> Tumolvolumen, das am Tag der Anwendung (nach Einleiten der Begleittherapie) bestimmt wurde, gemäß den folgenden Gleichungen verabreichen:

Berechnung der Tumorgöße:
$\text{Tumolvolumen (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{Länge (cm)} \times \text{Breite (cm)} \times \text{Höhe (cm)})$
Berechnung der Dosis:
$\text{Zu injizierendes Dosisvolumen von STELFONTA (ml)} = \text{Tumolvolumen (cm}^3\text{)} \times 0,5$

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 Tumolvolumens oder des Körpergewichts des Hundes.

Die **Mindestdosis** 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 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 Arzneimittel müssen gleichzeitig zu jeder Behandlung mit STELFONTA verabreicht werden, um einer möglichen Mastzelledegranulation entgegenzuwirken.

Kortikosteroide ( Prednison oder Prednisolon per os): Behandlung 2 Tage vor der Behandlung mit STELFONTA in einer Gesamtdosis von 1 mg/kg, verabreicht zweimal täglich in oralen Dosen von je 0,5 mg/kg, 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 pro Tag für weitere 3 Tage senken.

H1- und H2-Rezeptorantagonisten: die Behandlung am Tag der Verabreichung von STELFONTA beginnen und 8 Tage lang fortsetzen (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich**

In einer Laborstudie zur Verträglichkeit, 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 selbstbegrenzend. 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 STELFONTA ist nicht bekannt. Im Falle von unerwünschten Ereignissen während oder nach einer Überdosierung sollte nach Ermessen des behandelnden Tierarztes eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

### **4.11 Wartezeit(en)**

Nicht zutreffend.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika – Aktivator der Proteinkinase C, Tigilanoltiglat  
ATCvet-Code: QL01XX91

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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 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.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 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 *per os*) und Diphenhydramin (zweimal täglich 2 mg/kg *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 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 STELFONTA 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.

## **5.2 Angaben zur 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  $0,5 \text{ mg/cm}^3$  (=  $0,5 \text{ ml/cm}^3$ ) Tumolvolumen wurde bei Tieren mit Tumolvolumen zwischen  $0,1$  und  $6,8 \text{ cm}^3$  angewendet, was zu Dosisraten zwischen  $0,002$  und  $0,145 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht (Mittelwert:  $0,071 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht) führte.

Aufgrund variierender Dosisraten und Beschränkungen bei den Zeitpunkten der Probenahmen konnte keine zuverlässige Bestimmung der  $C_{\text{max}}$  und der AUC-Werte durchgeführt werden. Die Messungen wiesen jedoch auf eine mittlere  $C_{\text{max}}$  von  $5,86 \text{ ng/ml}$  (Bereich:  $0,36$ - $11,1 \text{ ng/ml}$ ) und eine mittlere  $\text{AUC}_{\text{last}}$  von  $14,59 \text{ h*ng/ml}$  (Bereich:  $1,62$ - $28,92 \text{ h*ng/ml}$ ) 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  $0,075 \text{ mg/kg}$  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  $44 \text{ ng/g}$  (ml) nach, ohne dass eine Tendenz oder Einheitlichkeit der Konzentrationen erkennbar war



## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile**

Propylenglykol  
Natriumacetat-Trihydrat  
Eisessig  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 48 Monate. Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: sofort verbrauchen.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Im Kühlschrank lagern (2° C - 8° C).  
Nicht einfrieren.

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

### **6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

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

#### Packungsgröße:

1 Durchstechflasche pro Karton.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

## **7. ZULASSUNGSINHABER**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/2/19/248/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 15/01/2020.

## **10. STAND DER INFORMATION**

<{TT. Monat JJJJ}>

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG**

Nicht zutreffend.