

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:

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 cm³ 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 cm³ 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 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 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_{max} und der AUC-Werte durchgeführt werden. Die Messungen wiesen jedoch auf eine mittlere C_{max} von $5,86 \text{ ng/ml}$ (Bereich: $0,36$ - $11,1 \text{ ng/ml}$) und eine mittlere AUC_{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 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.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)**
- D. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)

Nicht zutreffend.

D. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Anwendung nur durch den Tierarzt.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**Karton****1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde
tigilanol tiglate

2. WIRKSTOFF(E)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

2 ml

5. ZIELTIERART(EN)

Hund

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)**7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intratumorale Anwendung.
Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT(EN)**9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH**

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.
Eine versehentliche Injektion ist gefährlich.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}
Nach Anbrechen sofort verbrauchen.

11. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/19/248/001

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche 2 ml

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde
tigilanol tiglata



2. WIRKSTOFF(E) NACH MENGE

tigilanol tiglata 1 mg/ml

3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER STÜCKZAHL

2 ml

4. ART DER ANWENDUNG

Intratumorale Anwendung.

5. WARTEZEIT(EN)

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

7. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}
Nach Anbrechen sofort verbrauchen.

8. VERMERK „FÜR TIERE“

Für Tiere.

B. PACKUNGSBEILAGE

**GEBRAUCHSINFORMATION:
STELFONTA 1 mg/ml Injektionslösung für Hunde**

1. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Tigilanoltiglat (tigilanol tiglate) 1 mg

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

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 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. NEBENWIRKUNGEN

Die Manipulation von Mastzelltumoren kann dazu führen, dass Tumorzellen degranulieren. Eine Degranulation kann zu Schwellungen und Rötungen an der und um die Tumorstelle sowie systemischen klinischen Anzeichen, einschließlich Ulzerationen und Blutungen des Magens sowie potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie hypovolämischer Schock und/oder einer

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:

Vergößerung des drainierenden Lymphknotens, Wundinfektion, blaue Flecken, Erythem und Ödem. Diarrhö, Anorexie, Gewichtsabnahme, Tachypnoe, Lethargie, Pyrexie, Zystitis, verminderter Appetit, neuer Neoplasmus, 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, Triglyceriden und 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 Einzelfallberichte).

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 Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERART(EN)

Hund



8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER 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 cm³ 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 **Minstdosis** des Tierarzneimittels beträgt 0,1 ml, ungeachtet des Tumolvolumens 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 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 Mastzelldegranulation 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 einmal täglich für weitere 3 Tage senken.

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

10. WARTEZEIT(EN)

Nicht zutreffend.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

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

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

Nach Anbrechen sofort verbrauchen.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett oder dem Karton angegebenen Verfalldatum nach „Verwendbar bis“ nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

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.

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 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.

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 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 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 Schutzausrüstung (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, Laktation und Fortpflanzungsfähigkeit:

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels 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.

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 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 ausschlaggebenden klinischen Studie nicht untersucht, da diese nicht zur gleichzeitigen Anwendung empfohlen werden.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

In einer Laborstudie zur Verträglichkeit, 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 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.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

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

14. DATUM DER LETZTEN GENEHMIGUNG DER PACKUNGSBEILAGE

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

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgröße: 2-ml-Durchstechflasche

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 Tumoresten 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 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. 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 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.

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 Freisetzungsrates) aufzuweisen, da eine deutlich kürzere Halbwertszeit von 0,54 Stunden nach intravenöser Infusion von 0,075 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 ng/g (ml) nach, ohne dass eine Tendenz oder Einheitlichkeit der Konzentrationen erkennbar war.

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^{èrè} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prancūzija
Tel.: +33-(0)4 92 08 73 00

Република България
VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Франция
Тел.: +33-(0)4 92 08 73 00

Česká republika
VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francie
Тел.: +33-(0)4 92 08 73 00

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

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

Eesti
VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prantsusmaa
Тел.: +33-(0)4 92 08 73 00

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

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

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

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

Magyarország
VIRBAC HUNGARY KFT
Szent István krt.11.II/21.
HU-1055 Budapest
Тел.: +36703387177

Malta
VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Franza
Тел.: + 33-(0)4 92 08 73 00

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

Norge
VIRBAC Danmark A/S
Profilvej 1
DK-6000 Kolding
Danmark
Тел.: + 45 75521244

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

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

Portugal
VIRBAC de Portugal Laboratórios LDA
R.do Centro Empresarial
Ed13-Piso 1- Esc.3
Quinta da Beloura
PT-2710-693 Sintra
Тел.: + 351 219 245 020

Hrvatska

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francuska
Tel.: + 33-(0)4 92 08 73 00

Ireland

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
France
Tel: + 33 (0) 4 92 08 73 00

Ísland

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Frakkland
Sími: + 33-(0)4 92 08 73 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francija
Tel.: +33-(0)4 92 08 73 00

România

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Franța
Tel.: + 33-(0)4 92 08 73 00

Slovenija

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francija
Tel.: + 33-(0)4 92 08 73 00

Slovenská republika

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francúzsko
Tel.: + 33-(0)4 92 08 73 00

Suomi/Finland

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
06516 Carros
Ranska
Puh/Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

Sverige

VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige
SE-171 21 Solna
Schweden
Tel.: +45 75521244

United Kingdom

VIRBAC LTD
Suffolk, IP30 9UP - U.K.
Tel.: 44 (0)-1359 243243