

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

STELFONTA 1 mg/ml solução injetável para cães

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substância ativa:

Tiglato de tigilanol 1 mg

Excipientes:

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécies-alvo

Cães.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Para o tratamento de mastocitomas não ressecáveis e não metastizados (segundo o sistema de estadiamento da OMS) dos seguintes tipos em cães:

- Mastocitomas cutâneos (situados em qualquer zona do cão),

- e

- Mastocitomas subcutâneos situados no cotovelo ou no jarrete ou distalmente a estes.

Os tumores têm de ter um volume igual ou inferior a 8 cm³ e têm de ser acessíveis a injeção intratumoral.

4.3 Contraindicações

A fim de minimizar as perdas do medicamento veterinário na superfície tumoral aquando da injeção, o mesmo não deve ser utilizado em mastocitomas com uma superfície decomposta.

Não administrar o medicamento veterinário diretamente nas margens cirúrgicas após a excisão cirúrgica de uma massa neoplásica.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

O efeito de STELFONTA sobre os mastocitomas restringe-se ao local de injeção, uma vez que o medicamento veterinário não possui ação sistémica. O STELFONTA não deve, por isso, ser usado em caso de doença metastizada. O tratamento não impede o desenvolvimento de mastocitomas *de novo*. O tratamento provoca uma alteração na arquitetura dos tecidos. É por isso improvável que possa ser obtida uma classificação histológica precisa do tumor após o tratamento.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais:

A administração do medicamento veterinário deve ser exclusivamente intratumoral, uma vez que outras vias de administração do injetável estão associadas a reações adversas medicamentosas. Evitar sempre a administração intravenosa (IV) inadvertida, uma vez que tal poderá causar efeitos sistémicos graves. Após a injeção de tiglato de tigilanol nos tecidos subcutâneos, mesmo em concentrações/doses baixas, os cães tratados apresentaram sinais de agitação e vocalização, com reações locais graves nos locais de injeção. A injeção em tecidos não neoplásicos pode provocar uma resposta transitória e local, resultando em inflamação localizada, edema, vermelhidão e dor. Foram observados casos de formação de ferida após a injeção subcutânea de tiglato de tigilanol.

O tratamento induz uma reação inflamatória localizada substancial, que normalmente se prolonga por um período de até 7 dias. Para mais informações sobre feridas, ver secções 4.6 e 5.1. Deverá ser ponderada a administração de analgesia adicional, se necessário, com base na avaliação clínica do médico veterinário. Quaisquer ligaduras usadas têm de incluir alguma folga para acomodar possíveis edemas no local.

O tratamento de tumores nas zonas mucocutâneas (pálpebras, vulva, abertura prepucial, ânus, boca) e nas extremidades (por exemplo, patas e cauda) pode prejudicar a funcionalidade, e nas extremidades pode prejudicar localmente a circulação devido a uma resposta inflamatória localizada no local do tratamento, conduzindo à perda de tecido e à possível necessidade de amputação.

O medicamento veterinário tem propriedades irritativas; assim, deve ser evitado o uso do medicamento veterinário perto de tecidos sensíveis, sobretudo nos olhos.

Para reduzir a ocorrência de acontecimentos adversos locais e sistémicos relacionados com a desgranulação dos mastócitos e a libertação de histamina, todos os cães tratados têm de receber terapêutica adjuvante concomitante, composta por corticosteroides e bloqueadores dos recetores da H1 e H2, antes e após o tratamento (ver secção 4.9).

Os donos devem ser instruídos a estar atentos a sinais de potenciais reações provocadas pela desgranulação dos mastócitos. Estas incluem vómitos, anorexia, dor intensa, letargia, diminuição do apetite ou tumefação extensiva. Caso sejam observados sinais de desgranulação, contactar o médico veterinário responsável, para iniciar imediatamente o tratamento adequado.

Após o tratamento, o animal deve ter sempre água à disposição.

A segurança do medicamento veterinário não foi estabelecida em cães com menos de 12 meses de idade.

No caso dos tumores totalmente inseridos no tecido subcutâneo, sem envolvimento dérmico, pode ser difícil criar um ponto de saída para a eliminação de tecido necrótico. Pode ser necessário proceder a uma incisão que permita a drenagem do tecido necrótico.

A ingestão de fragmentos de tumor deve ser evitada.

O medicamento veterinário só pode ser administrado por um médico veterinário.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Precauções especiais a adotar pelo utilizador profissional (médico veterinário):

O médico veterinário deve informar o dono do animal acerca das precauções especiais a adotar em casa.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida ao tiglato de tigilanol ou ao propilenoglicol devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. O medicamento veterinário é irritante e um potencial sensibilizante cutâneo.

A autoinjeção acidental pode provocar reações inflamatórias localizadas, incluindo dor, tumefação, vermelhidão e ainda formação de feridas/necrose, que podem demorar vários meses a resolver. É necessária precaução durante o tratamento, para evitar a autoinjeção. Os cães tratados com o medicamento veterinário devem ser devidamente imobilizados, incluindo com recurso à sedação, se necessário. Usar uma seringa com *Luer lock* para administrar o medicamento veterinário. Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo.

Evitar a exposição acidental da pele, olhos ou a ingestão acidental. Pode ocorrer derrame do medicamento veterinário no local de injeção imediatamente após a administração. Durante a administração do medicamento veterinário e/ou o contacto com o local de injeção deve ser usado equipamento de proteção individual constituído por luvas impermeáveis descartáveis e óculos de proteção. Em caso de exposição dérmica ou ocular, lavar abundantemente a pele ou os olhos com água. Em caso de ocorrência de sintomas como sinais locais de vermelhidão e tumefação, ou em caso de ingestão acidental, dirija-se a um médico e mostre-lhe o folheto informativo.

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação ou a lactação. As mulheres grávidas e a amamentar devem tomar precauções para evitar o contacto com o local de injeção, com extravasamentos do medicamento veterinário e com detritos tumorais.

Precauções especiais a adotar pelo dono do animal:

Os detritos da ferida podem conter níveis baixos de resíduos de tiglato de tigilanol. Em caso de fuga intensa de detritos da ferida, que pode ocorrer nas primeiras semanas após a administração do medicamento veterinário, cobrir a ferida. Caso a cobertura da ferida esteja contraindicada devido à cicatrização, não permitir o contacto do cão com crianças. Manusear os detritos da ferida com equipamento de proteção (luvas descartáveis).

Lavar bem a(s) área(s) que possa(m) entrar em contacto com resíduos da ferida. Limpar/lavar bem as áreas contaminadas ou com hemorragia.

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação ou a lactação. As mulheres grávidas e a amamentar devem tomar precauções para evitar o contacto com o local de injeção, com extravasamentos do medicamento veterinário e com detritos tumorais.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

A manipulação de mastocitomas pode causar a desgranulação das células tumorais. A desgranulação pode provocar tumefação e vermelhidão no local e em volta da área do tumor, bem como sinais clínicos sistémicos, incluindo formação de ferida e hemorragia no estômago e complicações potencialmente fatais, entre as quais choque hipovolémico e/ou uma resposta inflamatória sistémica. Para reduzir a ocorrência de acontecimentos adversos locais e sistémicos relacionados com a desgranulação dos mastócitos e a libertação de histamina, todos os cães tratados têm de receber terapêutica adjuvante concomitante, composta por corticosteroides e bloqueadores dos recetores da H1 e H2, antes e após o tratamento.

A formação de feridas constitui uma reação prevista ao tratamento, sendo a sua ocorrência esperada após a administração deste medicamento veterinário. No estudo de campo realizado, foi observada, na maioria dos animais tratados, uma superfície máxima de ulceração 7 dias após o tratamento, embora num número mais reduzido de casos, o tamanho da ferida tenha continuado a aumentar até 14 dias após o tratamento. A maioria das feridas estava totalmente re-epitelizada no prazo de 28 a 42 dias após o tratamento (com alguns casos individuais a alcançarem a cicatrização ao dia 84). Na maioria dos casos, a área das feridas aumentará com o aumento do tamanho do tumor. No entanto, isto não constitui um fator de previsão fiável para o tamanho ou a gravidade da ulceração nem para o tempo até

à cicatrização. Estas feridas saram por cicatrização por segunda intenção com intervenção mínima. Podem ser aplicadas medidas de tratamento das feridas, caso o médico veterinário responsável considere necessário. A rapidez de cicatrização está relacionada com o tamanho da ferida.

Os acontecimentos adversos locais mais frequentes, como dor, hematoma/eritema/edema no local de injeção, claudicação de um membro tratado e formação de feridas, estão relacionados com a patologia localizada. As feridas podem evoluir para cobrir áreas significativamente maiores do que o tamanho original do tumor.

Muito frequente

Ligeiro a moderado:

Dor após a injeção.

Formação de feridas no local de injeção, associada a dor e claudicação.

Vômitos e taquicardia.

Frequente

Grave:

Claudicação, dor, formação de feridas no local de injeção e contração cicatricial.

Letargia.

Ligeiro a moderado:

Dilatação do gânglio linfático de drenagem, infecção da ferida, hematomas, eritema e edema.

Diarreia, anorexia, perda de peso, taquipneia, letargia, pirexia, cistite, redução do apetite, nova massa neoplásica, alterações na personalidade/comportamento, prurido, tremores e ulceração cutânea.

Anemia, neutrofilia, aumento de neutrófilos em banda, hipoalbuminemia, leucocitose, monocitose e creatina cinase elevadas.

Pouco frequentes

Grave:

Infecção/celulite, feridas purulentas.

Anorexia, redução do apetite, sonolência, taquicardia, neuropatia e prurido.

Leucocitose, aumento de neutrófilos em banda, trombocitopenia e ALT elevada.

Ataques epiléticos, compromisso circulatório e perda de tecido essencial.

Ligeiro a moderado:

Formação de um nódulo passageiro na zona envolvente da ferida.

Desidratação, hemorragia, colestase, polidipsia, poliúria, regurgitação, melena, flatulência, incontinência urinária, defecação inapropriada, erupção cutânea maculopapular, abrasão, dermatite, lambedura, agitação.

Proteinúria, trombocitose, ALT e ALP elevadas, bilirrubina elevada, ureia elevada, Gama GT elevada, triglicéridos elevados e hipercalemia.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- muito frequente (mais de 1 animal apresentando reação(ões) adversa(s) em 10 animais tratados)
- frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1000 animais tratados)
- raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada nos cães durante a gestação ou a lactação nem em cães reprodutores. Assim, a administração do medicamento veterinário não é recomendada nestes animais.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Desconhecidas.

Não foram realizados estudos de interação específicos com o medicamento veterinário, mas em ensaios de campo, não foram observadas interações com a administração concomitante de corticosteroides (prednisona/prednisolona) e bloqueadores dos recetores da H1 e H2 (p. ex. difenidramina/clorofeniramina e famotidina), ou de analgésicos opioides (p. ex. cloridrato de tramadol).

A administração concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) não foi investigada no ensaio clínico, visto que não se recomenda a sua administração em conjunto com corticosteroides.

4.9 Posologia e via de administração

Administração intratumoral.

O STELFONTA é fornecido em frasco para injetáveis de utilização única para injeção intratumoral (IT).

A superfície do mastocitoma (MCT) a tratar tem de estar intacta, para minimizar perdas do medicamento veterinário após a injeção.

Antes de administrar este medicamento veterinário, é fundamental iniciar terapêuticas concomitantes (corticosteroides e bloqueadores dos recetores da H1 e H2) para responder ao risco de desgranulação dos mastócitos. Ver “terapêutica concomitante” abaixo.

Administrar o medicamento veterinário em dose única de 0,5 ml por cm³ de volume do tumor, como determinado, no dia da administração (após a iniciação das terapias concomitantes), seguindo a seguinte equação:

Calcular o tamanho do tumor: Volume do tumor (cm ³) = ½ (comprimento (cm) x largura (cm) x altura (cm))
Calcular a dose: Volume da dose de STELFONTA (ml) a injetar = Volume do tumor (cm ³) x 0,5

A **dose máxima** do medicamento veterinário é 0,15 ml/kg de peso corporal (que corresponde a 0,15 mg de tiglatol de tiglanol/kg de peso corporal), com a administração de 4 ml, no máximo, por cão, independentemente do número de tumores tratados, do volume do tumor ou do peso corporal do animal.

A **dose mínima** do medicamento veterinário é 0,1 ml, independentemente do volume do tumor ou do peso corporal do animal.

Devem ser adotadas medidas de higiene adequadas (como eliminação dos pelos na área a tratar) antes do tratamento.

Uma vez determinada a dose correta do medicamento veterinário, aspirar o volume necessário para uma seringa *Luer lock* estéril com uma agulha de calibre 23-27.

É necessária precaução para evitar a manipulação do tumor, de forma a minimizar o risco de desgranulação. Introduzir a agulha na massa tumoral através de um único local de injeção. Ao mesmo tempo que aplica pressão no êmbolo da seringa, deslocar a agulha para a frente e para trás, numa deslocação circular, para administrar o medicamento veterinário em diferentes locais no interior do

tumor. A administração do injetável deve ser restringida apenas à massa tumoral (não injetar nas margens ou para além da zona periférica do tumor).

Uma vez administrada a dose total do medicamento veterinário, esperar cerca de 5 segundos para permitir a dispersão pelos tecidos, antes de retirar a agulha do local.

A ferida deve ser coberta no primeiro dia após o tratamento para evitar o contacto direto com e a lambedura de resíduos do medicamento veterinário ou eventuais fugas. Manusear o penso com luvas para evitar contacto com o medicamento veterinário. Em caso de fuga intensa de detritos da ferida, que pode ocorrer nas primeiras semanas após a administração do medicamento, cobrir a ferida.

Se, 4 semanas após o tratamento inicial, ainda restar tecido tumoral e a superfície da massa residual permanecer intacta, pode ser administrada uma segunda dose. Medir o tamanho do tumor residual e calcular a nova dose antes da segunda administração.

Terapêutica concomitante

Para responder ao potencial risco de desgranulação dos mastócitos é necessária a administração concomitante dos seguintes medicamentos com cada tratamento com STELFONTA:

Corticosteróides (prednisona ou prednisolona por via oral): iniciar terapêutica 2 dias antes do tratamento com STELFONTA numa dose total de 1 mg/kg, administrada em 0,5 mg/kg por via oral, em duas tomas diárias, e prosseguir a terapêutica diariamente, até 4 dias após o tratamento (ou seja, num total de 7 dias). Reduzir a dose de corticosteróides para 0,5 mg/kg por via oral, em toma diária única, durante mais 3 dias.

Bloqueadores dos recetores da H1 e H2: iniciar a terapêutica no dia da administração de STELFONTA e continuar por mais 8 dias (ver secção 5.1).

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Num estudo de segurança realizado em laboratório com cães macho de raça Beagle, jovens e saudáveis, foram observados sinais de sobredosagem, por exemplo, vômitos, após uma perfusão intravenosa de 15 minutos de 0,05 mg de tiglato de tigilanol/kg de peso corporal. Foram registados outros sinais, como desequilíbrio na marcha, taquipneia e posição lateral após uma perfusão intravenosa de 15 minutos de 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal. Estes sinais foram graves, mas autolimitantes. Foram observados casos de apatia, midríase, ataques epiléticos e, por fim, morte, após uma perfusão intravenosa de 15 minutos de 0,225 mg/kg de peso corporal.

Não se conhece qualquer antídoto para a sobredosagem com STELFONTA. Em caso de ocorrência de acontecimentos adversos durante ou após a sobredosagem, administrar tratamento de manutenção conforme avaliação do médico veterinário assistente.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – Ativador da proteína cinase C, tiglato de tigilanol

Código ATC Vet: QL01XX91

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Foram investigados os efeitos farmacodinâmicos de tiglato de tigilanol em vários estudos *in vitro* e *in vivo* em modelos de ratos; não foram realizados estudos farmacodinâmicos em cães ou em células de mastocitomas. Nestes estudos farmacológicos não clínicos, ficou demonstrado que tiglato de tigilanol ativa a cascata de sinalização da proteína cinase C (PKC). Além disso, o contacto direto das células com tiglato de tigilanol induz a necrose tumoral.

Uma única injeção de tiglato de tigilanol mostrou provocar uma resposta inflamatória rápida e localizada, através da ativação da PKC, perda da vasculatura tumoral e indução da morte das células tumorais. Estes processos conduziram à necrose hemorrágica do tumor e à destruição da massa neoplásica.

Nos cães tratados com tiglato de tigilanol, o tratamento provoca uma resposta inflamatória aguda, com tumefação e eritema extensíveis até às margens do tumor e à zona imediatamente envolvente. Esta resposta inflamatória aguda desaparece no prazo de 48 a 96 horas. No prazo de 4 a 7 dias após o tratamento, observa-se a destruição necrótica do tumor; este prazo pode, por vezes, ser mais prolongado. Nos cães, este processo caracteriza-se pelo escurecimento, redução e “amolecimento” do tumor e por uma descarga espessa composta pelo tumor remanescente e por sangue seco. A massa neoplásica necrotizada vai começar a separar-se pela superfície isquémica, formando uma ferida semelhante a uma bolsa ou cratera. Em seguida, o tecido de granulação saudável preenche rapidamente o recém-criado leito da ferida, com a cicatrização completa da ferida a ocorrer normalmente no prazo de 4 a 6 semanas.

A eficácia e a segurança do medicamento veterinário foram avaliadas num estudo clínico multicêntrico com 123 cães com um mastocitoma único com até 10 cm³ aquando do tratamento inicial.

Foram incluídos no estudo cães com 1 ano de idade ou superior diagnosticados com um MCT subcutâneo localizado no cotovelo ou no jarrete ou distalmente a estes, ou com MCT cutâneo de grau Ia ou IIIa, sem envolvimento regional dos gânglios linfáticos nem sinais clínicos de doença sistémica. Os cães incluídos no estudo apresentavam um tumor de dimensão inferior a 10 cm³ não escoriado nem submetido a abrasamento, de origem não recidivante após cirurgia, radioterapia ou tratamento sistémico.

Foi administrada a seguinte medicação concomitante. Terapêutica com prednisona ou prednisolona iniciada 2 dias antes do tratamento, numa dose de 0,5 mg/kg por via oral, em duas tomas diárias durante 7 dias (2 dias antes, no dia do tratamento e 4 dias após o tratamento, seguida de 0,5 mg/kg em toma diária única por mais 3 dias). Terapêutica com famotidina (0,5 mg/kg por via oral, em duas tomas diárias) e difenidramina (2 mg/kg por via oral, em duas tomas diárias) iniciada no dia do tratamento e prolongada por 7 dias. O medicamento veterinário foi administrado numa toma diária única no dia do tratamento e novamente 4 semanas mais tarde, em caso de presença de tumor residual. A resposta no tumor foi avaliada com recurso aos critérios RECIST: resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) ou doença progressiva (DP).

Quatro semanas após o primeiro tratamento, 60/80 (75%) dos animais alcançaram resposta completa (RC), e outras quatro semanas mais tarde, foi observada RC em 8/18 (44,4%) dos restantes cães submetidos a dois tratamentos. Assim, no total, 68/78 (87,2%) dos cães alcançaram RC após uma a duas doses do medicamento veterinário. Dos cães tratados que apresentaram RC, disponíveis para seguimento 8 e 12 semanas após a última injeção, 59/59 (100%) e 55/57 (96%), respetivamente, mantiveram-se livres de doença no local do tumor tratado.

A eficácia do medicamento veterinário em tumores de grau elevado (determinado por diagnóstico citológico) só foi avaliada num número limitado de casos. Dez de 13 tumores no estudo classificados como sendo de «grau elevado» ou «suspeita de grau elevado» foram tratados com STELFONTA. Destes, 5 alcançaram resposta completa após 1 ou 2 tratamentos, quatro dos quais continuavam livres

de tumor 84 dias após o último tratamento. Dos 5 casos com resposta completa, 3 foram confirmados como sendo de «grau elevado» e 2 foram considerados com «suspeita de grau elevado».

Neste estudo clínico multicêntrico, 98% dos cães tratados com o medicamento veterinário desenvolveram formação de feridas no local do tumor tratado (uma reação prevista ao tratamento). 56,5% destas feridas estavam totalmente cicatrizadas 28 dias após o tratamento. 42 dias após o tratamento, 76,5% das feridas estavam totalmente cicatrizadas. 84 dias após o tratamento, 96,5% das feridas estavam totalmente cicatrizadas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de tiglatol de tiglanol foram avaliados num estudo de controlo dos níveis plasmáticos sistémicos em 10 cães, após injeção intratumoral em 5 MCT cutâneos e 5 MCT subcutâneos na dose terapêutica recomendada. Foi administrada uma dose de 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) de volume tumoral em animais com volumes tumorais entre 0,1 e 6,8 cm³, resultando em dosagens entre 0,002 e 0,145 mg/kg de peso corporal (média de 0,071 mg/kg de peso corporal).

Devido a variações nas dosagens e a limitações nos tempos de amostragem, não foi possível obter uma determinação fiável dos valores C_{max} e AUC. Porém, os valores indicavam uma C_{max} média de 5,86 ng/ml (intervalo: 0,36—11,1 ng/ml) e uma AUC_{last} média de 14,59 h*ng/ml (intervalo: 1,62—28,92 h*ng/ml). Foi observada uma grande variabilidade inter-individual ao determinar a semivida pós-injeção intratumoral, com um intervalo entre 1,24—10,8 horas. O Tiglatol de tiglanol parece apresentar uma cinética flip-flop (taxa de libertação sustentada), dada a determinação de uma semivida consideravelmente inferior, de 0,54 horas, após a perfusão intravenosa de 0,075 mg/kg em 12 cães.

A deteção de metabolitos *in vitro* em microssomas hepáticos caninos demonstrou uma semivida de 21,8 minutos de tiglatol de tiglanol nos hepatócitos e um total de treze metabolitos. Os metabolitos eram mais polares e oxigenados do que o composto de origem. Estudos demonstraram algumas substituições de grupo funcional desta natureza, que resultaram numa redução da atividade biológica *in vitro* (redução de atividade > 60x na PKC, em comparação com o composto de origem).

A via de excreção de tiglatol de tiglanol ou dos seus metabolitos não foi determinada. Análises a amostras de urina, fezes e saliva de cães tratados com o medicamento veterinário mostram a presença de tiglatol de tiglanol em amostras isoladas, sem tendência ou consistência, em níveis de 11—44 ng/g (ml).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Propilenoglicol
Acetato de sódio trihidratado
Ácido acético glacial
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades importantes

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 48 meses.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: usar imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco para injetáveis com tampa de borracha clorobutílica, selo de alumínio e cápsula de fecho de destacar de polipropileno, contendo 2 ml.

Apresentação:

1 frasco para injetáveis por caixa de cartão.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haia
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/19/248/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 15 de janeiro de 2020.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{DD mês AAAA}>

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia do Medicamento (<http://www.ema.europa.eu/>).

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**
- D.OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

Não aplicável.

D. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Uso exclusivo pelo médico veterinário.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Caixa de cartão****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

STELFONTA 1 mg/ml solução injetável para cães
tigilanol tiglate

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

tiglato de tigilanol 1 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

2 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Cães

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração intratumoral.
Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA**9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO**

Antes de usar, ler o folheto informativo.
A injeção acidental é perigosa.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}
Após a primeira abertura, usar imediatamente.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO
--

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, SE FOR CASO DISSO

USO VETERINÁRIO. Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”
--

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haia
Países Baixos

16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/2/19/248/001

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injetáveis 2 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

STELFONTA 1 mg/ml solução injetável para cães
tigilanol tiglate



2. COMPOSIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

2 ml

4. VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Administração intratumoral.

5. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

6. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

7. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Após a primeira abertura, usar imediatamente.

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

USO VETERINÁRIO.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO:
STELFONTA 1 mg/ml solução injetável para cães

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM Haia
Países Baixos

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

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

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

STELFONTA 1 mg/ml solução injetável para cães
Tiglato de tigilanol (tigilanol tiglate)

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada ml contém:

Substância ativa:

Tiglato de tigilanol (tigilanol tiglate) 1 mg

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Para o tratamento de mastocitomas não ressecáveis e não metastizados (segundo o sistema de estadiamento da OMS) dos seguintes tipos em cães:

- Mastocitomas cutâneos (situados em qualquer zona do cão), e
- Mastocitomas subcutâneos situados no cotovelo ou no jarrete ou distalmente a estes.. Os tumores têm de ter um volume igual ou inferior a 8 cm³ e têm de ser acessíveis a injeção intratumoral.

5. CONTRAINDICAÇÕES

A fim de minimizar as fugas do medicamento veterinário da superfície tumoral aquando da injeção, o mesmo não deve ser utilizado em mastocitomas com uma superfície decomposta.

Não administrar o medicamento veterinário diretamente nas margens cirúrgicas após a excisão cirúrgica de uma massa neoplásica.

6. REAÇÕES ADVERSAS

A manipulação de mastocitomas pode causar a desgranulação das células tumorais. A desgranulação pode provocar tumefação e vermelhidão no local e em volta da área do tumor, bem como sinais

clínicos sistêmicos, incluindo formação de ferida e hemorragia no estômago e complicações potencialmente fatais, entre as quais choque hipovolêmico e/ou uma resposta inflamatória sistêmica. Para reduzir a ocorrência de acontecimentos adversos locais e sistêmicos relacionados com a desgranulação dos mastócitos e a liberação de histamina, todos os cães tratados têm de receber terapêutica adjuvante concomitante, composta por corticosteróides e bloqueadores dos recetores da H1 e H2, antes e após o tratamento.

A formação de feridas constitui uma reação prevista ao tratamento, sendo a sua ocorrência esperada após a administração deste medicamento veterinário. No estudo de campo realizado, foi observada, na maioria dos animais tratados, uma superfície máxima de ulceração 7 dias após o tratamento, embora num número mais reduzido de casos, o tamanho da ferida tenha continuado a aumentar até 14 dias após o tratamento. A maioria das feridas estava totalmente re-epitelizada no prazo de 28 a 42 dias após o tratamento (com alguns casos individuais a alcançarem a cicatrização ao dia 84). Na maioria dos casos, a área das feridas aumentará com o aumento do tamanho do tumor. No entanto, não se trata de um indicador fiável para a dimensão ou a gravidade das feridas e a duração da cicatrização. Estas feridas saram por cicatrização por segunda intenção com intervenção mínima. Podem ser aplicadas medidas de tratamento das feridas, caso o médico veterinário responsável considere necessário. A rapidez de cicatrização está relacionada com o tamanho da ferida.

Os acontecimentos adversos locais mais frequentes, como dor, hematoma/eritema/edema no local de injeção, claudicação de um membro tratado e formação de feridas, estão relacionados com a patologia localizada. As feridas podem evoluir para cobrir áreas significativamente maiores do que o tamanho original do tumor.

Muito frequente

Ligeiro a moderado:

Dor após a injeção.

Formação de feridas no local de injeção, associada a dor e claudicação.

Vómitos e taquicardia.

Frequente

Grave:

Claudicação, dor, formação de feridas no local de injeção e contração cicatricial.

Letargia.

Ligeiro a moderado:

Dilatação do gânglio linfático de drenagem, infeção da ferida, hematomas, eritema e edema.

Diarreia, anorexia, perda de peso, taquipneia, letargia, pirexia, cistite, redução do apetite, nova massa neoplásica, alterações na personalidade/comportamento, prurido, tremores e ulceração cutânea.

Anemia, neutrofilia, aumento de neutrófilos em banda, hipoalbuminemia, leucocitose, monocitose, e creatina cinase elevadas.

Pouco frequentes

Grave:

Infeção/celulite, feridas purulentas.

Anorexia, redução do apetite, sonolência, taquicardia, neuropatia e prurido.

Leucocitose, aumento de neutrófilos em banda, trombocitopenia e ALT elevada.

Ataques epiléticos, compromisso circulatório e perda de tecido essencial.

Ligeiro a moderado:

Formação de um nódulo passageiro na zona envolvente da ferida.

Desidratação, hemorragia, colestase, polidipsia, poliúria, regurgitação, melena, flatulência, incontinência urinária, defecação inapropriada, erupção cutânea maculopapular, abrasão, dermatite, lambedura, agitação.

Proteinúria, trombocitose, ALT e ALP elevadas, bilirrubina elevada, ureia elevada, Gama GT elevada, triglicéridos elevados e hipercalemia.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando reação(ões) adversa(s) em 10 animais tratados)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto, ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz, informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Cães



8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

O STELFONTA é fornecido em frasco para injetáveis de utilização única para injeção intratumoral (IT).

A superfície do mastocitoma (MCT) a tratar deve estar intacta, com o objetivo de minimizar perdas do medicamento veterinário na superfície do tumor após a injeção.

Antes de administrar este medicamento veterinário, é fundamental iniciar terapêuticas concomitantes (corticosteróides e bloqueadores dos recetores da H1 e H2) para responder ao risco de desgranulação dos mastócitos. Ver “terapêutica concomitante” abaixo.

Administrar o medicamento veterinário em dose única de 0,5 ml por cm³ de volume do tumor, como determinado, no dia da administração (após a iniciação das terapias concomitantes), seguindo a seguinte equação:

Calcular o tamanho do tumor:

Volume do tumor (cm³) = ½ (comprimento (cm) x largura (cm) x altura (cm))

Calcular a dose:

Volume da dose de STELFONTA (ml) a injetar = Volume do tumor (cm³) x 0,5

A **dose máxima** do medicamento veterinário é 0,15 ml/kg de peso corporal (que corresponde a 0,15 mg de tiglato de tigilanol/kg de peso corporal), com a administração de 4 ml, no máximo, por cão, independentemente do número de tumores tratados, do volume do tumor ou do peso corporal do animal.

A **dose mínima** do medicamento veterinário é 0,1 ml, independentemente do volume do tumor ou do peso corporal do animal.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Devem ser adotadas medidas de higiene adequadas (como eliminação dos pelos na área a tratar) antes do tratamento.

Uma vez determinada a dose correta do medicamento veterinário, aspirar o volume necessário para uma seringa *Luer lock* estéril com uma agulha de calibre 23-27.

É necessária precaução para evitar a manipulação do tumor, de forma a minimizar o risco de desgranulação. Introduzir a agulha na massa tumoral através de um único local de injeção. Ao mesmo tempo que aplica pressão no êmbolo da seringa, deslocar a agulha para a frente e para trás, numa deslocação circular, para administrar o medicamento veterinário em diferentes locais no interior do tumor. A administração do injetável deve ser restringida apenas à massa tumoral (não injetar nas margens ou para além da zona periférica do tumor).

Uma vez administrada a dose total do medicamento veterinário, esperar cerca de 5 segundos para permitir a dispersão pelos tecidos, antes de retirar a agulha do local.

A ferida deve ser coberta no primeiro dia após o tratamento para evitar o contacto direto com e a lambedura de resíduos do medicamento veterinário ou eventuais fugas. Manusear o penso com luvas para evitar contacto com o medicamento veterinário. Em caso de fuga intensa de detritos da ferida, que pode ocorrer nas primeiras semanas após a administração do medicamento veterinário, cobrir a ferida.

Se, 4 semanas após o tratamento inicial, ainda restar tecido tumoral e a superfície da massa residual permanecer intacta, pode ser administrada uma segunda dose. Medir o tamanho do tumor residual e calcular a nova dose antes da segunda administração.

Terapêutica concomitante

Para responder ao potencial risco de desgranulação dos mastócitos é necessária a administração concomitante dos seguintes medicamentos com cada tratamento com STELFONTA:

Corticosteróides (prednisona ou prednisolona por via oral): iniciar terapêutica 2 dias antes do tratamento com STELFONTA numa dose total de 1 mg/kg, administrado em 0,5 mg/kg por via oral, em duas tomas diárias, e prosseguir a terapêutica diariamente, até 4 dias após o tratamento (ou seja, num total de 7 dias). Reduzir a dose de corticosteróides para 0,5 mg/kg por via oral, em toma diária única, durante mais 3 dias.

Bloqueadores dos recetores da H1 e H2: iniciar a terapêutica no dia da administração de STELFONTA e continuar por mais 8 dias.

10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a primeira abertura, usar imediatamente.

Não utilizar o medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo ou na embalagem depois de EXP. A validade refere-se ao último dia do mês.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie-alvo:

O efeito de STELFONTA sobre os mastocitomas restringe-se ao local de injeção, uma vez que o medicamento veterinário não possui ação sistêmica. STELFONTA não deve, por isso, ser usado em caso de doença metastizada. O tratamento não impede o desenvolvimento de mastocitomas *de novo*. O tratamento provoca uma alteração na arquitetura dos tecidos. É por isso improvável que possa ser obtida uma classificação histológica precisa do tumor após o tratamento.

Precauções especiais para utilização em animais:

A administração do medicamento veterinário deve ser exclusivamente intratumoral, uma vez que outras vias de administração do injetável estão associadas a reações adversas medicamentosas. Evitar sempre a administração intravenosa (IV) inadvertida, uma vez que tal poderá causar efeitos sistêmicos graves.

Após a injeção de tiglato de tigilanol nos tecidos subcutâneos, mesmo em concentrações/doses baixas, os cães tratados apresentaram sinais de agitação e vocalização, com reações locais graves nos locais de injeção. A injeção em tecidos não neoplásicos pode provocar uma resposta transitória e local, resultando em inflamação localizada, edema, vermelhidão e dor. Foram observados casos de formação de ferida após a injeção subcutânea de tiglato de tigilanol.

O tratamento induz uma reação inflamatória localizada substancial, que normalmente se prolonga por um período de até 7 dias. Deverá ser ponderada a administração de analgesia adicional, se necessário, com base na avaliação clínica do médico veterinário. Quaisquer ligaduras usadas têm de incluir alguma folga para acomodar possíveis edemas no local.

O tratamento de tumores nas zonas mucocutâneas (pálpebras, vulva, abertura prepucial, ânus, boca) e nas extremidades (por exemplo, patas e cauda) pode prejudicar a funcionalidade, e nas extremidades pode prejudicar localmente a circulação devido a uma resposta inflamatória localizada no local do tratamento, conduzindo à perda de tecido e à possível necessidade de amputação.

O medicamento veterinário tem propriedades irritativas; assim, deve ser evitado o uso do medicamento veterinário perto de tecidos sensíveis, sobretudo nos olhos.

Para reduzir a ocorrência de acontecimentos adversos locais e sistêmicos relacionados com a desgranulação dos mastócitos e a libertação de histamina, todos os cães tratados têm de receber terapêutica adjuvante concomitante, composta por corticosteróides e bloqueadores dos recetores da H1 e H2, antes e após o tratamento.

Os donos devem ser instruídos a estar atentos a sinais de potenciais reações provocadas pela desgranulação dos mastócitos. Estas incluem vômitos, anorexia, dor intensa, letargia, diminuição do apetite ou tumefação extensiva. Caso sejam observados sinais de desgranulação, contactar o médico veterinário responsável, para iniciar imediatamente o tratamento adequado.

Após o tratamento, o animal deve ter sempre água à disposição.

A segurança do medicamento veterinário não foi estabelecida em cães com menos de 12 meses de idade.

No caso dos tumores totalmente inseridos no tecido subcutâneo, sem envolvimento dérmico, pode ser difícil criar um ponto de saída para a eliminação de tecido necrótico. Pode ser necessário proceder a uma incisão que permita a drenagem do tecido necrótico.

A ingestão de fragmentos de tumor deve ser evitada.

O medicamento veterinário só pode ser administrado por um médico veterinário.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Precauções especiais a adotar pelo utilizador profissional (médico veterinário):

O médico veterinário deve informar o dono do animal acerca das precauções especiais a adotar em casa.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida ao tiglato de tigilanol ou ao propilenoglicol devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. O medicamento veterinário é irritante e um potencial sensibilizante cutâneo.

A autoinjeção accidental pode provocar reações inflamatórias localizadas, incluindo dor, tumefação, vermelhidão e ainda formação de feridas/necrose, que podem demorar vários meses a resolver. É necessária precaução durante o tratamento, para evitar a autoinjeção. Os cães tratados com o medicamento veterinário devem ser devidamente imobilizados, incluindo com recurso à sedação, se necessário. Usar uma seringa com *Luer lock* para administrar o medicamento veterinário. Em caso de autoinjeção accidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo.

Evitar a exposição accidental da pele, olhos ou a ingestão accidental. Pode ocorrer derrame do medicamento veterinário no local de injeção imediatamente após a administração. Durante a administração do medicamento veterinário e/ou o contacto com o local de injeção deve ser usado equipamento de proteção individual constituído por luvas impermeáveis descartáveis e óculos de proteção. Em caso de exposição dérmica ou ocular, lavar abundantemente a pele ou os olhos com água. Em caso de ocorrência de sintomas como sinais locais de vermelhidão e tumefação, ou em caso de ingestão accidental, dirija-se a um médico e mostre-lhe o folheto informativo.

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação ou a lactação. As mulheres grávidas e a amamentar devem tomar precauções para evitar autoinjeções accidentais, contacto com o local de injeção, com fugas do medicamento veterinário e com detritos tumorais.

Precauções especiais a adotar pelo dono do animal:

Os detritos da ferida podem conter níveis baixos de resíduos de tiglato de tigilanol. Em caso de fuga intensa de detritos da ferida, que pode ocorrer nas primeiras semanas após a administração do medicamento veterinário, cobrir a ferida. Caso a cobertura da ferida esteja contraindicada devido à cicatrização, não permitir o contacto do cão com crianças. Manusear os detritos da ferida com equipamento de proteção (luvas descartáveis).

Lavar bem a(s) área(s) que possam entrar em contacto com resíduos da ferida. Limpar/lavar bem as áreas contaminadas ou com hemorragia.

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação ou a lactação. As mulheres grávidas e a amamentar devem tomar precauções para evitar o contacto com o local de injeção, com extravasamentos do medicamento veterinário e com detritos tumorais.

Gestação, lactação e fertilidade:

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação ou a lactação nem em cães reprodutores. Assim, a administração do medicamento veterinário não é recomendada nestes animais.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Desconhecidas.

Não foram realizados estudos de interação específicos com o medicamento veterinário, mas em ensaios de campo, não foram observadas interações com a administração concomitante de corticosteroides (prednisona/prednisolona) e bloqueadores dos recetores da H1 e H2 (p. ex. difenidramina/clorofeniramina e famotidina), ou de analgésicos opioides (p. ex. cloridrato de tramadol).

A administração concomitante de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) não foi investigada no ensaio clínico, visto que não se recomenda a sua administração em conjunto com corticosteróides.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Num estudo de segurança realizado em laboratório com cães macho de raça Beagle, jovens e saudáveis, foram observados sinais de sobredosagem, por exemplo, vômitos, após uma perfusão intravenosa de 15 minutos de 0,05 mg de tiglato de tigilanol/kg de peso corporal. Foram registados outros sinais, como desequilíbrio na marcha, taquipneia e posição lateral após uma perfusão intravenosa de 15 minutos de 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal. Estes sinais foram graves, mas autolimitantes. Foram observados casos de apatia, midríase, ataques epilépticos e, por fim, morte, após uma perfusão intravenosa de 15 minutos com 0,225 mg/kg de peso corporal.

Não se conhece qualquer antídoto para a sobredosagem com STELFONTA. Em caso de ocorrência de acontecimentos adversos durante ou após a sobredosagem, administrar tratamento de manutenção conforme avaliação do médico veterinário assistente.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no website da Agência Europeia do Medicamento (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Apresentação: Frasco para injetáveis de 2 ml

Mecanismo de ação

Foram investigados os efeitos farmacodinâmicos de tiglato de tigilanol em vários estudos *in vitro* e *in vivo* em modelos de ratos; não foram realizados estudos farmacodinâmicos em cães ou em células de mastocitomas. Nestes estudos farmacológicos não clínicos, ficou demonstrado que tiglato de tigilanol ativa a cascata de sinalização da proteína cinase C (PKC). Além disso, o contacto direto das células com tiglato de tigilanol induz a necrose tumoral.

Uma única injeção de tiglato de tigilanol mostrou provocar uma resposta inflamatória rápida e localizada, através da ativação da PKC, perda da vasculatura tumoral e indução da morte das células tumorais. Estes processos conduziram à necrose hemorrágica do tumor e à destruição da massa tumoral.

Nos cães tratados com tiglato de tigilanol, o tratamento provoca uma resposta inflamatória aguda, com tumefação e eritema extensíveis até às margens do tumor e à zona imediatamente envolvente. Esta resposta inflamatória aguda desaparece no prazo de 48 a 96 horas. No prazo de 4 a 7 dias após o tratamento, observa-se a destruição necrótica do tumor; este prazo pode, por vezes, ser mais prolongado. Nos cães, este processo caracteriza-se pelo escurecimento, redução e “amolecimento” do tumor e por uma descarga espessa composta pelo tumor remanescente e por sangue seco. A massa tumoral necrotizada vai começar a separar-se pela superfície isquémica, formando uma ferida semelhante a uma bolsa ou cratera. Em seguida, o tecido de granulação saudável preenche rapidamente o recém-criado leito da ferida, com a cicatrização completa da ferida a ocorrer normalmente no prazo de 4 a 6 semanas.

Eficácia

A eficácia e a segurança do medicamento veterinário foram avaliadas num estudo clínico multicêntrico com 123 cães com um mastocitoma único com até 10 cm³ aquando do tratamento inicial.

Foram incluídos no estudo cães com 1 ano de idade ou superior diagnosticados com um MCT subcutâneo localizado no cotovelo ou no jarrete ou distalmente a estes, ou com MCT cutâneo de grau Ia ou IIIa, sem envolvimento regional dos gânglios linfáticos nem sinais clínicos de doença sistémica. Os cães incluídos no estudo apresentavam um tumor de dimensão inferior a 10 cm³ não escoriado nem submetido a abrasamento, de origem não recidivante após cirurgia, radioterapia ou tratamento sistémico.

Foi administrada a seguinte medicação concomitante. Terapêutica com prednisona ou prednisolona iniciada 2 dias antes do tratamento, numa dose de 0,5 mg/kg por via oral, em duas tomas diárias durante 7 dias (2 dias antes, no dia do tratamento e 4 dias após o tratamento, seguida de 0,5 mg/kg em toma diária única por mais 3 dias). Terapêutica com famotidina (0,5 mg/kg por via oral, em duas tomas diárias) e difenidramina (2 mg/kg por via oral, em duas tomas diárias) iniciada no dia do tratamento e prolongada por 7 dias. O medicamento veterinário foi administrado numa toma diária única no dia do tratamento e novamente 4 semanas mais tarde, em caso de presença de tumor residual. A resposta no tumor foi avaliada com recurso aos critérios RECIST: resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) ou doença progressiva (DP).

Quatro semanas após o primeiro tratamento, 60/80 (75%) dos animais alcançaram resposta completa (RC), e outras quatro semanas mais tarde, foi observada RC em 8/18 (44,4%) dos restantes cães submetidos a dois tratamentos. Assim, no total, 68/78 (87,2%) dos cães alcançaram RC após uma a duas doses do medicamento veterinário. Dos cães tratados que apresentaram RC, disponíveis para seguimento 8 e 12 semanas após a última injeção, 59/59 (100%) e 55/57 (96%), respetivamente, mantiveram-se livres de doença no local do tumor tratado.

A eficácia do medicamento veterinário em tumores de grau elevado (determinado por diagnóstico citológico) só foi avaliada num número limitado de casos. Dez de 13 tumores no estudo classificados como sendo de «grau elevado» ou «suspeita de grau elevado» foram tratados com STELFONTA. Destes, 5 alcançaram resposta completa após 1 ou 2 tratamentos, quatro dos quais continuavam livres de tumor 84 dias após o último tratamento. Dos 5 casos com resposta completa, 3 foram confirmados como sendo de «grau elevado» e 2 foram considerados com «suspeita de grau elevado».

Neste estudo clínico multicêntrico, 98% dos cães tratados com o medicamento veterinário desenvolveram formação de feridas no local do tumor tratado (uma reação pretendida ao tratamento). 56,5% destas feridas estavam totalmente cicatrizadas 28 dias após o tratamento. 42 dias após o

tratamento, 76,5% das feridas estavam totalmente cicatrizadas. 84 dias após o tratamento, 96,5% das feridas estavam totalmente cicatrizadas.

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos de tiglatol de tigilanol foram avaliados num estudo de controlo dos níveis plasmáticos sistémicos em 10 cães, após injeção intratumoral em 5 MCT cutâneos e 5 MCT subcutâneos na dose terapêutica recomendada. Foi administrada uma dose de 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) de volume tumoral em animais com volumes tumorais entre 0,1 e 6,8 cm³, resultando em dosagens entre 0,002 e 0,145 mg/kg de peso corporal (média de 0,071 mg/kg de peso corporal).

Devido a variações nas dosagens e a limitações nos tempos de amostragem, não foi possível obter uma determinação fiável dos valores C_{max} e AUC. Porém, os valores indicavam uma C_{max} média de 5,86 ng/ml (intervalo: 0,36-11,1 ng/ml) e uma AUC_{last} média de 14,59 h*ng/ml (intervalo: 1,62-28,92 h*ng/ml). Foi observada uma grande variabilidade inter-individual ao determinar a semivida pós-injeção intratumoral, com um intervalo entre 1,24-10,8 horas. Tiglatol de tigilanol parece apresentar uma cinética flip-flop (taxa de libertação sustentada), dada a determinação de uma semivida consideravelmente inferior, de 0,54 horas, após a perfusão intravenosa de 0,075 mg/kg em 12 cães.

A deteção de metabolitos *in vitro* em microssomas hepáticos caninos demonstrou uma semivida de 21,8 minutos de tiglatol de tigilanol nos hepatócitos e um total de treze metabolitos. Os metabolitos eram mais polares e oxigenados do que o composto de origem. Estudos demonstraram algumas substituições de grupo funcional desta natureza, que resultaram numa redução da atividade biológica *in vitro* (redução de atividade > 60x na PKC, em comparação com o composto de origem).

A via de excreção de tiglatol de tigilanol ou dos seus metabolitos não foi determinada. Análises a amostras de urina, fezes e saliva de cães tratados com o medicamento veterinário mostram a presença de tiglatol de tigilanol em amostras isoladas, sem tendência ou consistência, em níveis de 11-44 ng/g (ml).

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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.: +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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

VIRBAC Danmark A/S
Profilvej 1
DK-6000 Kolding

Malta

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros

Tel.: +45 75521244

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

VIRBAC HELLAS SA
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

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

Franza

Tel.: + 33-(0)4 92 08 73 00

Nederland

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

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
R. do Centro Empresarial
Ed13-Piso 1- Esc.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.: + 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

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

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

Sweden

Tel.: +45 75521244

United Kingdom (Northern Ireland)

VIRBAC

1ère avenue 2065 m LID

FR-06516 Carros

France

Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00