

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

STELFONTA 1 mg/ml solución inyectable para perros

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene:

Sustancia activa:

Toglato de tigilanol 1 mg

Excipientes:

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Para el tratamiento de mastocitomas subcutáneos irresecables y no metastásicos (estadificación de la OMS) localizados en el codo o en el corvejón o distales a ellos y mastocitomas cutáneos irresecables y no metastásicos en perros.

Los tumores deben tener un volumen igual o inferior a 8 cm³ y deben ser accesibles a la inyección intratumoral.

4.3 Contraindicaciones

Para minimizar las fugas de productos de la superficie tumoral en el momento de la inyección, no se utilizarán en mastocitos con una superficie rota.

El producto no se debe administrar directamente en los márgenes quirúrgicos después de la extirpación quirúrgica de un tumor.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

El efecto de STELFONTA en los mastocitomas se limita a la zona de la inyección, ya que el medicamento carece de actividad sistémica. Por tanto, STELFONTA no se debe utilizar en presencia de metástasis. El tratamiento no impide la aparición de mastocitomas *de novo*.

El tratamiento provoca cambios en la estructura de los tejidos. Por consiguiente, es improbable que se pueda establecer la clasificación histológica exacta del tumor después del tratamiento.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales:

El producto se debe administrar estrictamente por vía intratumoral, ya que otras vías de inyección se han asociado a reacciones adversas. Debe evitarse en todo momento la administración intravenosa (IV) accidental, ya que esto produciría efectos sistémicos graves. Tras la inyección de toglato de tigilanol en el tejido subcutáneo, incluso en concentraciones o dosis bajas, los perros tratados mostraron inquietud y vocalización, así como reacciones locales graves en los lugares de inyección. La inyección en tejidos no neoplásicos puede causar una respuesta local transitoria consistente en inflamación, edema, enrojecimiento y dolor a nivel local. Se han observado casos de formación de heridas tras la inyección subcutánea de toglato de tigilanol.

El tratamiento induce una reacción inflamatoria local considerable que suele durar hasta 7 días aproximadamente. En las secciones 4.6 y 5.1 se facilita más información sobre las heridas. Se considerará la posibilidad de administrar analgesia adicional en caso necesario, en función de la evaluación clínica realizada por el veterinario. Si se utilizan vendajes, deberán estar flojos en previsión de la aparición de edema local.

El tratamiento de los tumores en puntos de las mucosas cutáneas (párpados, vulva, abertura del prepucio, ano, boca) y en las extremidades (por ejemplo, patas, cola) podría perjudicar su funcionalidad debido a la pérdida de tejido asociada al tratamiento.

El producto es irritante, por tanto, se debe evitar su uso cerca de tejidos sensibles, en particular el ojo.

A fin de reducir la aparición de acontecimientos adversos locales y sistémicos relacionados con la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, todos los perros tratados deberán recibir tratamiento de apoyo concomitante, consistente en corticosteroides y antagonistas de los receptores H1 y H2, tanto antes como después del tratamiento (ver sección 4.9).

Se debe indicar a los dueños que vigilen al animal por si aparecen signos de una posible reacción de desgranulación de los mastocitos. Estos signos consisten en vómitos, anorexia, dolor intenso, letargo, inapetencia o hinchazón extensa. Si se observan signos de desgranulación, el dueño debe ponerse en contacto de inmediato con el veterinario para que pueda administrar el tratamiento adecuado cuanto antes.

Después del tratamiento, el animal debe tener a su alcance agua potable en todo momento.

No se ha establecido la seguridad del producto en perros menores de 12 meses.

En los tumores localizados completamente en el tejido subcutáneo, sin afectación de la dermis, puede ser complicada la creación de un lugar de salida para la extirpación del tejido necrótico. Podría ser necesario practicar una incisión para permitir el drenaje del tejido necrótico.

El producto solo debe ser administrado por un veterinario.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:

Precauciones especiales que debe adoptar el usuario profesional (veterinario):

Los veterinarios deben informar al dueño de la mascota sobre las precauciones especiales que se deben adoptar en el hogar.

Las personas con hipersensibilidad conocida al toglato de tigilanol o al propilenglicol deben evitar todo contacto con el producto. El producto es irritante y puede producir sensibilización cutánea.

La autoinyección accidental puede provocar reacciones inflamatorias locales graves, como dolor, hinchazón, enrojecimiento y posible formación de heridas o necrosis, que pueden tardar varios meses en desaparecer. Hay que tener precaución durante la administración del tratamiento para evitar la autoinyección. Los perros que vayan a recibir tratamiento con el medicamento se deben mantener bien sujetos, incluso empleando sedación en caso necesario. Utilice una jeringa de Luer para administrar el medicamento. En caso de autoinyección accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto.

Se debe evitar la exposición accidental de la piel, los ojos o mediante ingestión. Inmediatamente después de la administración se puede producir una fuga del producto desde el lugar de la inyección. Se debe utilizar un equipo de protección personal consistente en guantes impermeables desechables y gafas protectoras cuando se manipule el producto y/o se toque el lugar de la inyección. En caso de exposición cutánea u ocular, lave varias veces la piel o el ojo expuestos con agua. Si aparecen síntomas como signos locales de enrojecimiento e hinchazón, o en caso de ingestión, consulte con un médico y muéstrole el prospecto.

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación o la lactancia. Las mujeres embarazadas y las mujeres en periodo de lactancia deben evitar el contacto con el lugar de inyección, las fugas del producto y los residuos tumorales.

Precauciones especiales que debe adoptar el dueño del animal:

Los residuos de la herida pueden contener restos de toglato de tigilanol en concentraciones bajas. En caso de fuga importante de residuos de la herida, lo que puede suceder en las primeras semanas después de la administración del producto, se debe cubrir la herida. Sin embargo, si está contraindicado cubrir la herida para facilitar la cicatrización, el perro se debe mantener alejado de los niños. Los residuos de la herida solo se deben tocar con equipo de protección (guantes desechables).

En caso de contacto con los residuos de la herida, se debe lavar a fondo la zona afectada. Las zonas contaminadas o la cama del perro se deben limpiar/lavar a fondo.

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación o la lactancia. Las mujeres embarazadas y las mujeres en periodo de lactancia deben evitar el contacto con el lugar de inyección, las fugas del producto y los residuos tumorales.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

La manipulación de los mastocitos puede provocar la desgranulación de las células tumorales. La desgranulación puede causar hinchazón y enrojecimiento en el foco tumoral y a su alrededor, así como signos clínicos sistémicos, como úlceras y hemorragias gástricas y complicaciones potencialmente mortales, como shock hipovolémico o una respuesta inflamatoria sistémica. A fin de reducir la aparición de acontecimientos adversos locales y sistémicos relacionados con la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, todos los perros tratados deberán recibir tratamiento de apoyo concomitante, consistente en corticosteroides y antagonistas de los receptores H1 y H2, tanto antes como después del tratamiento.

La formación de heridas es una reacción al tratamiento deseada y es previsible su aparición en todos los casos después del uso de este medicamento veterinario. En el estudio de campo fundamental, la superficie máxima de la herida se observó 7 días después del tratamiento en la mayoría de los animales, aunque en un pequeño número de casos el tamaño de la herida siguió aumentando hasta 14 días después del tratamiento. La mayoría de las heridas reepitelizaron por completo en los 28 a 42 días siguientes al tratamiento (aunque hubo casos concretos que tardaron 84 días). En la mayoría de los casos, la zona de la herida aumentará si aumentase el tamaño del tumor. Sin embargo, este no es un factor fiable para predecir el tamaño o la gravedad de la herida, así como la duración del periodo de curación. Estas heridas cicatrizan por segunda intención con una intervención mínima. Pueden aplicarse medidas para el tratamiento de la herida si el veterinario responsable lo considera necesario. La velocidad de la cicatrización guarda relación con el tamaño de la herida.

Los acontecimientos adversos locales notificados con frecuencia, como dolor, hematoma, eritema o edema en el lugar de inyección, cojera en la extremidad tratada y formación de heridas, están relacionados con la patología localizada. Las heridas pueden evolucionar hasta abarcar zonas significativamente más amplias que el tamaño original del tumor.

Muy frecuentes

Leves o moderados:

Dolor con la inyección.

Formación de heridas en el lugar de inyección, acompañadas de dolor y cojera.

Vómitos y taquicardia.

Frecuentes

Graves:

Cojera, dolor, formación de heridas en el lugar de inyección y retracción cicatricial.

Letargo.

Leves o moderados:

Aumento de tamaño del ganglio linfático de drenaje, infección de las heridas, hematoma, eritema y edema.

Diarrea, anorexia, pérdida de peso, taquipnea, letargo, pirexia, cistitis, disminución del apetito, aparición de una masa neoplásica nueva, cambios de personalidad/comportamiento, prurito, temblor y úlceras cutáneas.

Anemia, neutrofilia, aumento de los neutrofilos, hipoalbuminemia, leucocitosis, monocitosis y elevación de la creatina cinasa.

Infrecuentes

Graves:

Infección/celulitis, formación de esfacelos en la herida.

Anorexia, disminución del apetito, somnolencia, taquicardia, neuropatía y prurito.

Leucocitosis, aumento de los cayados, trombocitopenia y elevación de la ALT.

Convulsiones.

Leves o moderados:

Formación de un nódulo transitorio adyacente a la herida.

Deshidratación, hemorragia, colestasis, polidipsia, poliuria, regurgitación, melena, flatulencia, incontinencia urinaria, alteraciones de la defecación, exantema maculopapuloso, abrasión, dermatitis, lameduras, inquietud.

Proteinuria, trombocitosis, elevación de la ALT y la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, elevación del BUN, elevación de la GGT, elevación de los triglicéridos e hiperpotasemia.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)

Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)

Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1000 animales tratados)

En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10 000 animales tratados)

En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10 000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario en perros durante la gestación o la lactancia ni en perros para cría. Por lo tanto, no se recomienda el uso del medicamento veterinario en estos animales.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida.

No se han realizado estudios de interacciones específicos con el medicamento veterinario, pero en ensayos de campo no se han observado interacciones cuando se administra de forma concomitante con corticosteroides (prednisona/prednisolona) y antagonistas de los receptores H1 y H2 (p. ej., difenhidramina/clorfeniramina y famotidina) o con analgésicos opioides (p. ej., clorhidrato de tramadol).

En el ensayo clínico fundamental no se ha investigado el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que no se recomienda su uso concomitante con los corticosteroides.

4.9 Posología y vía de administración

Vía intratumoral.

STELFONTA se presenta en viales de un solo uso para inyección intratumoral (IT).

La superficie del mastocitoma que se vaya a tratar debe estar intacta para reducir al mínimo la fuga de producto después de la inyección IT.

Antes de administrar este medicamento veterinario, es esencial iniciar tratamiento concomitante (corticosteroides, antagonistas de los receptores H1 y H2) para abordar el riesgo de desgranulación de los mastocitos. Véase «tratamiento concomitante» más adelante.

El medicamento veterinario se debe administrar en una dosis única de 0,5 ml por cm³ de volumen tumoral, determinado el día de la administración (después de iniciar el tratamiento concomitante) mediante las ecuaciones siguientes:

Cálculo del tamaño del tumor:
Volumen tumoral (cm ³) = ½ (longitud [cm] x anchura [cm] x altura [cm])
Cálculo de la dosis:
Volumen de dosis de STELFONTA (ml) a inyectar = volumen tumoral (cm ³) x 0,5

La **dosis máxima** del medicamento veterinario es de 0,15 ml/kg de peso vivo (equivalente a 0,15 mg de toglato de tigilanol/kg de peso vivo), sin superar 4 ml por perro, con independencia del número de tumores tratados, del volumen tumoral o del peso vivo del perro.

La **dosis mínima** del medicamento veterinario es de 0,1 ml, con independencia del volumen tumoral o del peso vivo del perro.

Se deben adoptar las medidas higiénicas apropiadas (como cortar el pelo de la zona que se vaya a tratar) antes del tratamiento.

Una vez determinada la dosis correcta del medicamento veterinario, extraiga el volumen necesario con una jeringa de Luer estéril acoplada a una aguja de calibre 23-27.

Se debe tener precaución para evitar la manipulación del tumor a fin de reducir al mínimo el riesgo de desgranulación. Para inyectar el medicamento, introduzca la aguja en la masa tumoral a través de un único lugar de inyección. Mientras aplica una presión uniforme sobre el émbolo de la jeringa, mueva la aguja hacia atrás y hacia delante en abanico para inyectar el medicamento veterinario en diferentes lugares del tumor. Se debe tener cuidado para limitar las inyecciones exclusivamente a la masa tumoral (sin inyectar en los bordes ni más allá de la periferia del tumor).

Cuando se haya administrado la dosis total del medicamento veterinario, haga una pausa de hasta 5 segundos para dejar que se disperse por el tejido antes de retirar la aguja del tumor. La herida se debe mantener cubierta el primer día después del tratamiento para evitar el contacto directo con los restos o las fugas de medicamento. Manipule con guantes el material usado para cubrir la herida para evitar el contacto con el medicamento. En caso de fuga importante de residuos de la herida, lo que puede suceder en las primeras semanas después de la administración del producto, se debe cubrir la herida.

Si aún queda tejido tumoral 4 semanas después del tratamiento inicial y la superficie de la masa residual está intacta, se puede administrar una segunda dosis. Se debe medir el tamaño del tumor residual y calcular la nueva dosis antes de administrar la segunda dosis.

Tratamiento concomitante

Se deben administrar los siguientes medicamentos simultáneamente con cada tratamiento con STELFONTA para abordar la posible desgranulación de los mastocitos:

Corticosteroides (prednisona o prednisolona por vía oral): iniciar el tratamiento 2 días antes de la administración de STELFONTA en una dosis de 0,5 mg/kg por vía oral dos veces al día y continuar a diario hasta 4 días después de administrar STELFONTA (es decir, 7 días en total). A continuación, reducir la dosis del corticosteroide a 0,5 mg/kg en una única dosis por vía oral una vez al día durante otros 3 días.

Antagonistas de los receptores H1 y H2: iniciar el tratamiento el día de la administración de STELFONTA y continuar durante 8 días (ver sección 5.1).

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

En un estudio de seguridad realizado en laboratorio con perros Beagle macho jóvenes y sanos, se observaron signos de sobredosis, como vómitos, tras una infusión intravenosa de 0,05 mg de toglato de tigilanol/kg de peso vivo durante 15 minutos. Se produjeron otros signos, como marcha tambaleante, taquipnea y posición lateral, después de una infusión intravenosa de 0,10-0,15 mg/kg de peso vivo durante 15 minutos. Estos signos fueron intensos, pero remitieron espontáneamente. Se observaron apatía, midriasis, convulsiones y finalmente la muerte tras una infusión intravenosa de 0,225 mg/kg de peso vivo durante 15 minutos.

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de STELFONTA. En caso de que se produzcan acontecimientos adversos durante o después de una sobredosis, se administrará tratamiento de apoyo a criterio del veterinario tratante.

4.11 Tiempo(s) de espera

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos – Activador de la proteína cinasa C, toglato de tigilanol

Código ATC vet: QL01XX91

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Los efectos farmacodinámicos del toglato de tigilanol se han investigado en varios estudios *in vitro* e *in vivo* con modelos murinos; no se realizaron estudios farmacodinámicos en perros ni en mastocitomas. En estos estudios preclínicos de farmacología se demostró que el toglato de tigilanol activa la cascada de señalización de la proteína quinasa C (PKC). Además, se induce la necrosis de las células tumorales que entran en contacto directo con el toglato de tigilanol.

Se ha demostrado que una sola inyección intratumoral de toglato de tigilanol desencadena una respuesta inflamatoria rápida y localizada mediante la activación de la PKC, la pérdida de la integridad de la vasculatura tumoral y la inducción de la muerte de las células tumorales. Estos procesos causaron necrosis hemorrágica tumoral y la destrucción de la masa tumoral.

En los perros tratados con toglato de tigilanol, el tratamiento produce una respuesta inflamatoria aguda con tumefacción y eritema que se extienden a los bordes tumorales y a las zonas circundantes inmediatas. Esta respuesta inflamatoria aguda suele desaparecer en el plazo de 48 a 96 horas. La destrucción necrótica del tumor se observa en los 4 a 7 días siguientes al tratamiento, aunque a veces tarda más tiempo. En los perros, esto se caracteriza por el ennegrecimiento, la reducción del tamaño y el «reblandecimiento» del tumor y por la salida de una secreción espesa compuesta por restos tumorales y sangre seca. La masa tumoral necrótica comenzará a desprenderse a través de la superficie isquémica formando una herida con un defecto en forma de bolsillo o de cráter. Posteriormente aparece tejido de granulación sano que rellena rápidamente el lecho de la herida recién formada; normalmente la herida se cierra por completo al cabo de 4 a 6 semanas.

La eficacia y la seguridad del medicamento veterinario se evaluaron en un estudio clínico multicéntrico en el que se incluyeron 123 perros con un único mastocitoma con un volumen tumoral máximo de 10 cm³ en el momento del tratamiento inicial.

Se incluyó en el estudio a perros a partir de 1 año de edad a los que se hubiera diagnosticado un mastocitoma subcutáneo localizado en el codo o en el corvejón o distal a ellos o un mastocitoma cutáneo en estadio Ia o IIIa sin afectación ganglionar regional ni signos clínicos de enfermedad sistémica. Los perros incluidos presentaban un tumor mensurable inferior a 10 cm³ sin excoriaciones ni abrasiones y que no representaba una recidiva tras una intervención quirúrgica, radioterapia o tratamiento sistémico.

Se administró la siguiente medicación concomitante. Se inició tratamiento con prednisona o prednisolona en una dosis de 0,5 mg/kg por vía oral dos veces al día 2 días antes de administrar el tratamiento del estudio y se mantuvo durante 7 días (2 días antes, el día del tratamiento y 4 días después del tratamiento), seguido de 0,5 mg/kg una vez al día durante otros 3 días. Se administraron famotidina (0,5 mg/kg por vía oral dos veces al día) y difenhidramina (2 mg/kg por vía oral dos veces al día) el día del tratamiento del estudio y se mantuvieron durante 7 días. El medicamento veterinario se administró una vez el día del tratamiento y de nuevo 4 semanas después en caso de que se detectase la presencia de tumor residual. La respuesta tumoral se evaluó mediante los criterios RECIST: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) o progresión de la enfermedad (PE).

Cuatro semanas después del primer tratamiento, 60/80 (75 %) animales mostraron una respuesta completa (RC) y en otras cuatro semanas se observó una RC en 8/18 (44,4 %) de los perros restantes tratados dos veces. Por lo tanto, en total, 68/78 (87,2 %) perros alcanzaron un resultado de RC después de recibir una o dos dosis del medicamento veterinario. De los perros tratados que lograron una RC y que se encontraban disponibles para el seguimiento 8 y 12 semanas después de la última inyección, 59/59 (100 %) y 55/57 (96 %) no presentaban signos de enfermedad en el foco tumoral tratado, respectivamente.

La eficacia del producto en tumores de alto grado (determinado por la clasificación citológica) solo se evaluó en un número limitado de casos. Diez de los 13 tumores del estudio clasificados como de «alto grado» o «sospecha de alto grado» fueron tratados con STELFONTA. De estos casos, 5 lograron una respuesta completa después de 1 o 2 tratamientos, cuatro de los cuales seguían sin tumor 84 días después del tratamiento final. De los 5 casos de respuesta completa, se confirmó la clasificación de «alto grado» en 3 y la «sospecha de alto grado» en 2.

En este estudio clínico multicéntrico, el 98 % de los perros tratados con el medicamento veterinario presentó una herida en el lugar del tumor tratado (una reacción al tratamiento deseada). El 56,5 % de estas heridas habían cicatrizado por completo 28 días después del tratamiento. A los 42 días del tratamiento, el 76,5 % de las heridas habían cicatrizado totalmente. A los 84 días del tratamiento, el 96,5 % de las heridas habían cicatrizado totalmente.

5.2 Datos farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos del toglato de tigilanol se evaluaron en un estudio en el que se monitorizaron los niveles plasmáticos sistémicos de 10 perros tras la inyección intratumoral en 5 mastocitomas cutáneos y 5 subcutáneos de la dosis de tratamiento recomendada. Se utilizó una dosis de 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) de volumen tumoral en los animales con volúmenes tumorales comprendidos entre 0,1 y 6,8 cm³, lo que deparó dosis que variaron entre 0,002 y 0,145 mg/kg de peso vivo (media de 0,071 mg/kg de peso vivo).

Debido a las diferentes dosis y a las limitaciones en cuanto a los momentos de muestreo, no se pudo obtener una determinación fiable de los valores de C_{máx} ni de AUC, aunque las determinaciones indicaron una C_{máx} media de 5,86 ng/ml (intervalo: 0,36-11,1 ng/ml) y un AUC_{últ} media de 14,59 h*ng/ml (intervalo: 1,62-28,92 h*ng/ml). Se ha observado una gran variabilidad interindividual, entre 1,24 y 10,8 horas, al determinar la semivida después de la inyección intratumoral. Al parecer, el toglato de tigilanol presenta una cinética flip-flop (velocidad de liberación sostenida), ya que se determinó una semivida considerablemente más corta, de 0,54 horas, después de una infusión intravenosa de 0,075 mg/kg en 12 perros.

La detección *in vitro* de metabolitos en microsomas hepáticos caninos demostró una semivida del toglato de tigilanol de 21,8 minutos en los hepatocitos y un total de trece metabolitos. Los metabolitos eran más polares y más oxigenados que el compuesto original. Los estudios han demostrado que algunas sustituciones de grupos funcionales de este tipo reducen la actividad biológica *in vitro* (reducción >60 veces de la actividad en la PKC en comparación con el compuesto original).

No se ha determinado la vía de excreción del toglato de tigilanol ni de sus metabolitos. El análisis de muestras de orina, heces y saliva de perros tratados con el medicamento veterinario demuestra la presencia de toglato de tigilanol en muestras aisladas, sin que se observe ninguna tendencia ni uniformidad a las concentraciones de 11-44 ng/g (ml).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propilenglicol
Acetato sódico trihidrato
Ácido acético glacial
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades principales

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 48 meses.
Periodo de validez después de abierto el envase primario: uso inmediato.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior con objeto de protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Vial de vidrio incoloro de 2 ml con tapón de goma de clorobutilo recubierto, precinto de aluminio y tapa levadiza de polipropileno.

Tamaño del envase:

Caja de cartón con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/2/19/248/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/01/2020.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu/>).

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. DECLARACIÓN DE LOS LMR**
- D. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

C. DECLARACIÓN DE LOS LMR

No procede.

D. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A UN USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Administración exclusiva por el veterinario.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

STELFONTA 1 mg/ml solución inyectable para perros
tigilanol tiglate

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. TAMAÑO DEL ENVASE

2 ml

5. ESPECIES DE DESTINO

Perros

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intratumoral.
Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)

Lea el prospecto antes de usar.
La inyección accidental es peligrosa.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}
Una vez desencapsulado, uso inmediato.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior con objeto de protegerlo de la luz.

12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Eliminación: lea el prospecto.

13. LA MENCIÓN «USO VETERINARIO», Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, SI PROCEDE

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE «MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS»

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

15. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Países Bajos

16. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/2/19/248/001

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

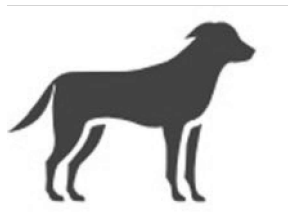
Lote {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN FIGURAR EN LOS ENVASES DE TAMAÑO PEQUEÑO

Vial de 2 ml

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

STELFONTA 1 mg/ml solución inyectable para perros
tigilanol tiglato



2. CANTIDAD DE (LAS) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

tigilanol tiglato 1 mg/ml

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN NÚMERO DE DOSIS

2 ml

4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intratumoral.

5. TIEMPO(S) DE ESPERA

6. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

7. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}
Una vez desencapsulado, uso inmediato.

8. LA MENCIÓN «USO VETERINARIO»

Uso veterinario.

B. PROSPECTO

PROSPECTO:
STELFONTA 1 mg/ml solución inyectable para perros

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización:

QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
Países Bajos

Fabricante responsable de la liberación del lote:

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

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

STELFONTA 1 mg/ml solución inyectable para perros
toglato de tigilanol (tigilanol tiglato)

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Un ml contiene:

Sustancia activa:

Toglato de tigilanol (tigilanol tiglato) 1 mg

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Para el tratamiento de mastocitomas subcutáneos irresecables y no metastásicos (estadificación de la OMS) localizados en el codo o en el corvejón o distales a ellos y mastocitomas cutáneos irresecables y no metastásicos en perros. Los tumores deben tener un volumen igual o inferior a 8 cm³ y deben ser accesibles a la inyección intratumoral.

5. CONTRAINDICACIONES

Para minimizar la fuga del producto desde la superficie tumoral en el momento de la inyección no deberá utilizarse en mastocitos con una superficie rota.

El producto no se debe administrar directamente en los márgenes quirúrgicos después de la extirpación quirúrgica de un tumor.

6. REACCIONES ADVERSAS

La manipulación de los mastocitomas puede provocar la desgranulación de las células tumorales. La desgranulación puede causar hinchazón y enrojecimiento en el foco tumoral y a su alrededor, así como

signos clínicos sistémicos, como úlceras y hemorragias gástricas y complicaciones potencialmente mortales, como shock hipovolémico o una respuesta inflamatoria sistémica. A fin de reducir la aparición de acontecimientos adversos locales y sistémicos relacionados con la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, todos los perros tratados deberán recibir tratamiento de apoyo concomitante, consistente en corticosteroides y antagonistas de los receptores H1 y H2, tanto antes como después del tratamiento.

La formación de heridas es una reacción al tratamiento deseada y es previsible su aparición en todos los casos después del uso de este medicamento veterinario. En el estudio de campo fundamental, la superficie máxima de la herida se observó 7 días después del tratamiento en la mayoría de los animales, aunque en un pequeño número de casos el tamaño de la herida siguió aumentando hasta 14 días después del tratamiento. La mayoría de las heridas reepitelizaron por completo en los 28 a 42 días siguientes al tratamiento (aunque hubo casos concretos que tardaron 84 días). En la mayoría de casos, la superficie de la herida aumentará al aumentar el tamaño del tumor. Sin embargo, este no es un factor fiable para predecir el tamaño o la gravedad de la herida y la duración de la curación. Estas heridas cicatrizan por segunda intención con una intervención mínima. Pueden aplicarse medidas para el tratamiento de la herida si el veterinario responsable lo considera necesario. La velocidad de la cicatrización guarda relación con el tamaño de la herida.

Los acontecimientos adversos locales notificados con frecuencia, como dolor, hematoma, eritema o edema en el lugar de inyección, cojera en la extremidad tratada y formación de heridas, están relacionados con la patología localizada. Las heridas pueden evolucionar hasta abarcar zonas significativamente más amplias que el tamaño original del tumor.

Muy frecuentes

Leves o moderados:

Dolor con la inyección.

Formación de heridas en el lugar de inyección, acompañadas de dolor y cojera.

Vómitos y taquicardia.

Frecuentes

Graves:

Cojera, dolor, formación de heridas en el lugar de inyección y retracción cicatricial.

Letargo.

Leves o moderados:

Aumento de tamaño del ganglio linfático de drenaje, infección de las heridas, hematoma, eritema y edema.

Diarrea, anorexia, pérdida de peso, taquipnea, letargo, pirexia, cistitis, disminución del apetito, aparición de una masa neoplásica nueva, cambios de personalidad/comportamiento, prurito, temblor y úlceras cutáneas.

Anemia, neutrofilia, aumento de los cayados, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, leucocitosis, monocitosis, elevación de la ALT y elevación de la creatina cinasa.

Infrecuentes

Graves:

Infección/celulitis, formación de esfacelos en la herida.

Anorexia, disminución del apetito, somnolencia, taquicardia, neuropatía y prurito.

Leucocitosis, aumento de los cayados, trombocitopenia y elevación de la ALT.

Convulsiones.

Leves o moderados:

Formación de un nódulo transitorio adyacente a la herida.

Deshidratación, hemorragia, colestasis, polidipsia, poliuria, regurgitación, melena, flatulencia, incontinencia urinaria, alteraciones de la defecación, exantema maculopapuloso, abrasión, dermatitis, lameduras, inquietud.

Proteinuria, trombocitosis, elevación de la ALT y la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, elevación del BUN, elevación de la GGT, elevación de los triglicéridos e hiperpotasemia.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10 000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10 000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Perros



8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

STELFONTA se presenta en viales de un solo uso para inyección intratumoral (IT).

La superficie del mastocitoma que se vaya a tratar debe estar intacta con la intención de reducir al mínimo la fuga del producto desde la superficie tumoral después de la inyección.

Antes de administrar este medicamento veterinario, es esencial iniciar tratamiento concomitante (corticosteroides, antagonistas de los receptores H1 y H2) para abordar el riesgo de desgranulación de los mastocitos. Véase «tratamiento concomitante» más adelante.

El medicamento veterinario se debe administrar en una dosis única de 0,5 ml por cm³ de volumen tumoral, determinado el día de la administración (después de iniciar el tratamiento concomitante) mediante las ecuaciones siguientes:

Cálculo del tamaño del tumor:

$$\text{Volumen tumoral (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{longitud [cm]} \times \text{anchura [cm]} \times \text{altura [cm]})$$

Cálculo de la dosis:

$$\text{Volumen de dosis de STELFONTA (ml) a inyectar} = \text{volumen tumoral (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

La **dosis máxima** del medicamento veterinario es de 0,15 ml/kg de peso vivo (equivalente a 0,15 mg de toglato de tigilanol/kg de peso vivo), sin superar 4 ml por perro, con independencia del número de tumores tratados, del volumen tumoral o del peso vivo del perro.

La **dosis mínima** del medicamento veterinario es de 0,1 ml, con independencia del volumen tumoral o del peso vivo del perro.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Se deben adoptar las medidas higiénicas apropiadas (como cortar el pelo de la zona que se vaya a tratar) antes del tratamiento.

Una vez determinada la dosis correcta del medicamento veterinario, extraiga el volumen necesario con una jeringa de Luer estéril acoplada a una aguja de calibre 23-27.

Se debe tener precaución para evitar la manipulación del tumor a fin de reducir al mínimo el riesgo de desgranulación. Para inyectar el medicamento, introduzca la aguja en la masa tumoral a través de un único lugar de inyección. Mientras aplica una presión uniforme sobre el émbolo de la jeringa, mueva la aguja hacia atrás y hacia delante en abanico para inyectar el medicamento veterinario en diferentes lugares del tumor. Se debe tener cuidado para limitar las inyecciones exclusivamente a la masa tumoral (sin inyectar en los bordes ni más allá de la periferia del tumor).

Cuando se haya administrado la dosis total del medicamento veterinario, haga una pausa de hasta 5 segundos para dejar que se disperse por el tejido antes de retirar la aguja del tumor.

La herida se debe mantener cubierta el primer día después del tratamiento para evitar el contacto directo con los restos o las fugas de medicamento. Manipule con guantes el material usado para cubrir la herida para evitar el contacto con el medicamento. En caso de fuga importante de residuos de la herida, lo que puede suceder en las primeras semanas después de la administración del producto, se debe cubrir la herida.

Si aún queda tejido tumoral 4 semanas después del tratamiento inicial y la superficie de la masa residual está intacta, se puede administrar una segunda dosis. Se debe medir el tamaño del tumor residual y calcular la nueva dosis antes de administrar la segunda dosis.

Tratamiento concomitante

Se deben administrar los siguientes medicamentos simultáneamente con cada tratamiento con STELFONTA para abordar la posible desgranulación de los mastocitos:

Corticosteroides (prednisona o prednisolona por vía oral): iniciar el tratamiento 2 días antes de la administración de STELFONTA en una dosis de 0,5 mg/kg por vía oral dos veces al día y continuar a diario hasta 4 días después de administrar STELFONTA (es decir, 7 días en total). A continuación, reducir la dosis del corticosteroide a 0,5 mg/kg por vía oral una vez al día durante otros 3 días.

Antagonistas de los receptores H1 y H2: iniciar el tratamiento el día de la administración de STELFONTA y continuar durante 8 días.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

No procede.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior con objeto de protegerlo de la luz.

Una vez desencapsulado, uso inmediato.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta o la caja después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

El efecto de STELFONTA en los mastocitomas se limita a la zona de la inyección, ya que el medicamento carece de actividad sistémica. Por tanto, STELFONTA no se debe utilizar en presencia de metástasis. El tratamiento no impide la aparición de mastocitomas *de novo*.

El tratamiento provoca cambios en la estructura de los tejidos. Por consiguiente, es improbable que se pueda establecer la clasificación histológica exacta del tumor después del tratamiento.

Precauciones especiales para su uso en animales:

El producto se debe administrar estrictamente por vía intratumoral, ya que otras vías de inyección se han asociado a reacciones adversas. Debe evitarse en todo momento la administración intravenosa (IV) accidental, ya que esto produciría efectos sistémicos graves.

Tras la inyección de toglato de tigilanol en el tejido subcutáneo, incluso en concentraciones o dosis bajas, los perros tratados mostraron inquietud y vocalización, así como reacciones locales graves en los lugares de inyección. La inyección en tejidos no neoplásicos puede causar una respuesta local transitoria consistente en inflamación, edema, enrojecimiento y dolor a nivel local. Se han observado casos de formación de heridas tras la inyección subcutánea de toglato de tigilanol.

El tratamiento induce una reacción inflamatoria local considerable que suele durar hasta 7 días aproximadamente. Se considerará la posibilidad de administrar analgesia adicional en caso necesario, en función de la evaluación clínica realizada por el veterinario. Si se utilizan vendajes, deberán estar flojos en previsión de la aparición de edema local.

El tratamiento de los tumores en puntos de las mucosas cutáneas (párpados, vulva, abertura del prepucio, ano, boca) y en las extremidades (por ejemplo, patas, cola) podría perjudicar su funcionalidad debido a la pérdida de tejido asociada al tratamiento.

El producto es irritante; por tanto, se debe evitar su uso cerca de tejidos sensibles, en particular el ojo.

A fin de reducir la aparición de acontecimientos adversos locales y sistémicos relacionados con la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, todos los perros tratados deberán recibir tratamiento de apoyo concomitante, consistente en corticosteroides y antagonistas de los receptores H1 y H2, tanto antes como después del tratamiento.

Se debe indicar a los dueños que vigilen al animal por si aparecen signos de una posible reacción de desgranulación de los mastocitos. Estos signos consisten en vómitos, anorexia, dolor intenso, letargo, inapetencia o hinchazón extensa. Si se observan signos de desgranulación, el dueño debe ponerse en contacto de inmediato con el veterinario para que pueda administrar el tratamiento adecuado cuanto antes.

Después del tratamiento, el animal debe tener a su alcance agua potable en todo momento.

No se ha establecido la seguridad del producto en perros menores de 12 meses.

En los tumores localizados completamente en el tejido subcutáneo, sin afectación de la dermis, puede ser complicada la creación de un lugar de salida para la extirpación del tejido necrótico. Podría ser necesario practicar una incisión para permitir el drenaje del tejido necrótico.

El producto solo debe ser administrado por un veterinario.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:

Precauciones especiales que debe adoptar el usuario profesional (veterinario):

Los veterinarios deben informar al dueño de la mascota sobre las precauciones especiales que se deben adoptar en el hogar.

Las personas con hipersensibilidad conocida al toglato de tigilanol o al propilenglicol deben evitar todo contacto con el producto. El producto es irritante y puede producir sensibilización cutánea.

La autoinyección accidental puede provocar reacciones inflamatorias locales graves, como dolor, hinchazón, enrojecimiento y posible formación de heridas o necrosis, que pueden tardar varios meses en desaparecer. Hay que tener precaución durante la administración del tratamiento para evitar la autoinyección. Los perros que vayan a recibir tratamiento con el medicamento se deben mantener bien sujetos, incluso empleando sedación en caso necesario. Utilice una jeringa de Luer para administrar el medicamento. En caso de autoinyección accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto.

Se debe evitar la exposición accidental de la piel, los ojos o mediante ingestión. Inmediatamente después de la administración se puede producir una fuga del producto desde el lugar de la inyección. Se debe utilizar un equipo de protección personal consistente en guantes impermeables desechables y gafas protectoras cuando se manipule el producto y/o se toque el lugar de la inyección. En caso de exposición cutánea u ocular, lave varias veces la piel o el ojo expuestos con agua. Si aparecen síntomas como signos locales de enrojecimiento e hinchazón, o en caso de ingestión, consulte con un médico y muéstrole el prospecto.

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación o la lactancia. Las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia deben evitar el contacto con el lugar de inyección, las fugas del producto y los residuos tumorales.

Precauciones especiales que debe adoptar el dueño del animal:

Los residuos de la herida pueden contener restos de toglato de tigilanol en concentraciones bajas. En caso de fuga importante de residuos de la herida, lo que puede suceder en las primeras semanas después de la administración del producto, se debe cubrir la herida. Sin embargo, si está contraindicado cubrir la herida para facilitar la cicatrización, el perro se debe mantener alejado de los niños. Los residuos de la herida solo se deben tocar con equipo de protección (guantes desechables).

En caso de contacto con los residuos de la herida, se debe lavar a fondo la zona afectada. Las zonas contaminadas o la cama del perro se deben limpiar/lavar a fondo.

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación o la lactancia. Las mujeres embarazadas y las mujeres en periodo de lactancia deben evitar el contacto con el lugar de inyección, las fugas del producto y los residuos tumorales.

Gestación, lactancia y fertilidad:

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación o la lactancia ni en perros para cría. Por lo tanto, no se recomienda el uso del medicamento veterinario en estos animales.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Ninguna conocida.

No se han realizado estudios de interacciones específicos con el medicamento veterinario, pero en ensayos de campo no se han observado interacciones cuando se administra de forma concomitante con corticosteroides (prednisona/prednisolona) y antagonistas de los receptores H1 y H2 (p. ej., difenhidramina/clorfeniramina y famotidina) o con analgésicos opioides (p. ej., clorhidrato de tramadol).

En el ensayo clínico fundamental no se ha investigado el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que no se recomienda su uso concomitante con los corticosteroides.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

En un estudio de seguridad realizado en laboratorio con perros Beagle macho jóvenes y sanos, se observaron signos de sobredosis, como vómitos, tras una infusión intravenosa de 0,05 mg de toglatol de tigilanol/kg de peso vivo durante 15 minutos. Se produjeron otros signos, como marcha tambaleante, taquipnea y posición lateral, después de una infusión intravenosa de 0,10-0,15 mg/kg de peso vivo durante 15 minutos. Estos signos fueron intensos, pero remitieron espontáneamente. Se observaron apatía, midriasis, convulsiones y finalmente la muerte tras una infusión intravenosa de 0,225 mg/kg de peso vivo durante 15 minutos.

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de STELFONTA. En caso de que se produzcan acontecimientos adversos durante o después de una sobredosis, se administrará tratamiento de apoyo a criterio del veterinario tratante.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Tamaño del envase: vial de 2 ml

Mecanismo de acción

Los efectos farmacodinámicos del toglatol de tigilanol se han investigado en varios estudios *in vitro* e *in vivo* con modelos murinos; no se realizaron estudios farmacodinámicos en perros ni en mastocitomas. En estos estudios preclínicos de farmacología se demostró que el toglatol de tigilanol activa la cascada de señalización de la proteína quinasa C (PKC). Además, se induce la necrosis de las células tumorales que entran en contacto directo con el toglatol de tigilanol.

Se ha demostrado que una sola inyección intratumoral de toglatol de tigilanol desencadena una respuesta inflamatoria rápida y localizada mediante la activación de la PKC, la pérdida de la integridad de la vasculatura tumoral y la inducción de la muerte de las células tumorales. Estos procesos causaron necrosis hemorrágica tumoral y la destrucción de la masa tumoral.

En los perros tratados con toglato de tigilanol, el tratamiento produce una respuesta inflamatoria aguda con tumefacción y eritema que se extienden a los bordes tumorales y a las zonas circundantes inmediatas. Esta respuesta inflamatoria aguda suele desaparecer en el plazo de 48 a 96 horas. La destrucción necrótica del tumor se observa en los 4 a 7 días siguientes al tratamiento, aunque a veces tarda más tiempo. En los perros, esto se caracteriza por el ennegrecimiento, la reducción del tamaño y el «reblandecimiento» del tumor y por la salida de una secreción espesa compuesta por restos tumorales y sangre seca. La masa tumoral necrótica comenzará a desprenderse a través de la superficie isquémica formando una herida con un defecto en forma de bolsillo o de cráter. Posteriormente aparece tejido de granulación sano que rellena rápidamente el lecho de la herida recién formada; normalmente la herida se cierra por completo al cabo de 4 a 6 semanas.

Eficacia

La eficacia y la seguridad del medicamento veterinario se evaluaron en un estudio clínico multicéntrico en el que se incluyeron 123 perros con un único mastocitoma con un volumen tumoral máximo de 10 cm³ en el momento del tratamiento inicial.

Se incluyó en el estudio a perros a partir de 1 año de edad a los que se hubiera diagnosticado un mastocitoma subcutáneo localizado en el codo o en el corvejón o distal a ellos o un mastocitoma cutáneo en estadio Ia o IIIa sin afectación ganglionar regional ni signos clínicos de enfermedad sistémica. Los perros incluidos presentaban un tumor mensurable inferior a 10 cm³ sin excoriaciones ni abrasiones y que no representaba una recidiva tras una intervención quirúrgica, radioterapia o tratamiento sistémico.

Se administró la siguiente medicación concomitante. Se inició tratamiento con prednisona o prednisolona en una dosis de 0,5 mg/kg por vía oral dos veces al día 2 días antes de administrar el tratamiento del estudio y se mantuvo durante 7 días (2 días antes, el día del tratamiento y 4 días después del tratamiento), seguido de 0,5 mg/kg una vez al día durante otros 3 días. Se administraron famotidina (0,5 mg/kg por vía oral dos veces al día) y difenhidramina (2 mg/kg por vía oral dos veces al día) el día del tratamiento del estudio y se mantuvieron durante 7 días. El medicamento veterinario se administró una vez el día del tratamiento y de nuevo 4 semanas después en caso de que se detectase la presencia de tumor residual. La respuesta tumoral se evaluó mediante los criterios RECIST: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) o progresión de la enfermedad (PE).

Cuatro semanas después del primer tratamiento, 60/80 (75 %) animales mostraron una respuesta completa (RC) y en otras cuatro semanas se observó una RC en 8/18 (44,4 %) de los perros restantes tratados dos veces. Por lo tanto, en total, 68/78 (87,2 %) perros alcanzaron un resultado de RC después de recibir una o dos dosis del medicamento veterinario. De los perros tratados que lograron una RC y que se encontraban disponibles para el seguimiento 8 y 12 semanas después de la última inyección, 59/59 (100 %) y 55/57 (96 %) no presentaban signos de enfermedad en el foco tumoral tratado, respectivamente.

La eficacia del producto en tumores de alto grado (determinado por la clasificación citológica) solo se evaluó en un número limitado de casos. Diez de los 13 tumores del estudio clasificados como de «alto grado» o «sospecha de alto grado» fueron tratados con STELFONTA. De estos casos, 5 lograron una respuesta completa después de 1 o 2 tratamientos, cuatro de los cuales seguían sin tumor 84 días después del tratamiento final. De los 5 casos de respuesta completa, se confirmó la clasificación de «alto grado» en 3 y la «sospecha de alto grado» en 2.

En este estudio clínico multicéntrico, el 98 % de los perros tratados con el medicamento veterinario presentó una herida en el lugar del tumor tratado (una reacción al tratamiento deseada). El 56,5 % de estas heridas habían cicatrizado por completo 28 días después del tratamiento. A los 42 días del

tratamiento, el 76,5 % de las heridas habían cicatrizado totalmente. A los 84 días del tratamiento, el 96,5 % de las heridas habían cicatrizado totalmente.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos del toglato de tigilanol se evaluaron en un estudio en el que se monitorizaron los niveles plasmáticos sistémicos de 10 perros tras la inyección intratumoral en 5 mastocitomas cutáneos y 5 subcutáneos de la dosis de tratamiento recomendada. Se utilizó una dosis de 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) de volumen tumoral en los animales con volúmenes tumorales comprendidos entre 0,1 y 6,8 cm³, lo que deparó dosis que variaron entre 0,002 y 0,145 mg/kg de peso vivo (media de 0,071 mg/kg de peso vivo).

Debido a las diferentes dosis y a las limitaciones en cuanto a los momentos de muestreo, no se pudo obtener una determinación fiable de los valores de C_{máx} ni de AUC, aunque las determinaciones indicaron una C_{máx} media de 5,86 ng/ml (intervalo: 0,36-11,1 ng/ml) y un AUC_{últ} media de 14,59 h*ng/ml (intervalo: 1,62-28,92 h*ng/ml). Se ha observado una gran variabilidad interindividual, entre 1,24 y 10,8 horas, al determinar la semivida después de la inyección intratumoral. Al parecer, el toglato de tigilanol presenta una cinética flip-flop (velocidad de liberación sostenida), ya que se determinó una semivida considerablemente más corta, de 0,54 horas, después de una infusión intravenosa de 0,075 mg/kg en 12 perros.

La detección *in vitro* de metabolitos en microsomas hepáticos caninos demostró una semivida del toglato de tigilanol de 21,8 minutos en los hepatocitos y un total de trece metabolitos. Los metabolitos eran más polares y más oxigenados que el compuesto original. Los estudios han demostrado que algunas sustituciones de grupos funcionales de este tipo reducen la actividad biológica *in vitro* (reducción >60 veces de la actividad en la PKC en comparación con el compuesto original).

No se ha determinado la vía de excreción del toglato de tigilanol ni de sus metabolitos. El análisis de muestras de orina, heces y saliva de perros tratados con el medicamento veterinario demuestra la presencia de toglato de tigilanol en muestras aisladas, sin que se observe ninguna tendencia ni uniformidad a las concentraciones de 11-44 ng/g (ml).

Pueden solicitar más información sobre este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

Malta

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

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

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
Sweden
Tel: +45 75521244

United Kingdom

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