

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

STELFONTA 1 mg/ml šķīdums injekcijām suņiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur:

Aktīvā viela:

Tigilanolā tiglāts 1 mg

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Suņi.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Neoperējamu, nemetastātisku (pēc PVO klasifikācijas) sekojošu tipu tuklo šūnu audzēju ārstēšanai suņiem:

- Ādas tuklo šūnu audzēji (suņim atrodas jebkurā vietā)
- Zemādas tuklo šūnu audzēji, kas atrodas uz elkoņa vai distāli no elkoņa vai elkoņa izauguma.

Audzējam jābūt 8 cm³ lielam vai mazākam, un tam jābūt viegli pieejamā vietā intratumorālas injekcijas veikšanai.

4.3 Kontrindikācijas

Lai mazinātu zāļu izdalīšanos no audzēja virsmas pēc injekcijas, nelietot tuklo šūnu audzējiem ar traumētu virsmu.

Neievadīt zāles tieši operācijas laukā pēc audzēja ķirurģiskas izņemšanas.

4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

STELFONTA uz tuklo šūnu audzējiem iedarbojas tikai injekcijas vietā, jo šīs zāles nedarbojas sistēmiski. Tāpēc nelietot *STELFONTA* metastāžu gadījumā. Ārstēšana nenovērš *de novo* tuklo šūnu audzēju veidošanos.

Ārstēšana izraisa izmaiņas audu uzbūvē. Tāpēc ir maz ticams, ka pēc ārstēšanas histoloģiskajos izmeklējumos varēs precīzi noteikt audzēja pakāpi.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Ievadīt zāles tikai intratumorāli, jo citi injicēšanas veidi rada nevēlamas blakusparādības. Nepieļaut nejašu intravenozu (i.v.) zāļu ievadīšanu, jo tas var izraisīt smagu sistēmisku iedarbību. Pēc tigilanola tiglāta injicēšanas zemādas audos pat mazā koncentrācijā/devā ārstētajiem suņiem novēroja nemieru un vokalizāciju, kā arī smagas lokālas reakcijas injekcijas vietās. Injicēšana neneoplastiskajos audos var radīt pārejošu, lokālu reakciju, kas izraisa lokalizētu iekaisumu, tūsku, apsārtumu un sāpes. Pēc tigilanola tiglāta subkutānas injicēšanas ir novēroti brūču veidošanās gadījumi.

Ārstēšana izraisa ievērojamu lokālu iekaisuma reakciju, kas parasti ilgst līdz apmēram 7 dienām. Plašāka informācija par brūcēm ir sniegta 4.6. un 5.1. apakšpunktā. Pamatojoties uz veterinārārsta klīnisko novērtējumu, jāapsver iespēja par papildu atsāpīnāšanas nepieciešamību. Lietojot pārsējus, tie jāuzliek vaļīgi, lai nodrošinātu vietu paredzamai lokālai tūskai.

Audzēju ārstēšana gļotādas-ādas rajonā (acu plakstiņos, vulvā, ādas kroku atverēs, ānūsā, mutē) un ekstremitātēs (piem., ķepās, astē) var ietekmēt to funkcionalitāti, un var attīstīties lokāla cirkulācijas disfunkcija ekstremitātēs, ko veicina lokāla iekaisuma atbildes reakcija ārstēšanas vietā, tāpēc var rasties audu zudums un iespējama nepieciešamība pēc amputācijas.

Šīs zāles ir kairinošas, tāpēc nelietot jutīgu audu, jo īpaši acu, tuvumā.

Lai mazinātu ar tuklo šūnu degranulāciju un histamīna izdalīšanos saistītu lokālu un sistēmisku blakusparādību rašanos, visiem ārstētajiem suņiem gan pirms, gan pēc ārstēšanas jānodrošina palīgterapija, lietojot kortikosteroīdus un H1 un H2 receptoru blokatorus (skatīt 4.9. apakšpunktā).

Informēt suņu īpašniekus, ka dzīvnieks jānovēro uz iespējamo tuklo šūnu degranulācijas pazīmju rašanos. Tās ietver vemšanu, anoreksiju, spēcīgas sāpes, letargiju, ēstgribas trūkumu vai plašu pietūkumu. Ja novērotas degranulācijas pazīmes, jāsaazinās ar ārstējošo veterinārārstu, lai varētu nekavējoties uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

Pēc zāļu ievadīšanas sunim vienmēr jābūt pieejamam dzeramajam ūdenim.

Nav noteikts zāļu drošums suņiem, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Audzējiem, kas pilnībā lokalizēti zemādas audos bez pazīmēm ādas slānī, var būt grūti izveidot izejas vietu nekrotisko audu izņemšanai. Tāpēc var būt nepieciešams iegriezums, lai nodrošinātu nekrotisko audu drenāžu.

Novērst iespēju, ka dzīvnieki varētu apēst audzēja atliekas.

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārst.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro profesionālajā lietošanā (veterinārārstam):

Veterinārārstiem jāinformē dzīvnieku īpašniekus par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas jāveic mājās.

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret tigilanola tiglātu vai propilēnglikolu jāizvairās no saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Šīs zāles ir kairinošas un var potenciāli izraisīt ādas sensibilizāciju.

Pēc nejaūšas pašinjicēšanas var rasties smagas, lokālas iekaisuma reakcijas, tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums un potenciāla brūces veidošanās/nekroze, ko var novērot vairākus mēnešus. Ārstēšanas laikā jāievēro piesardzība, lai izvairītos no pašinjicēšanas. Suņiem ārstēšanas laikā ir atbilstoši jāierobežo kustības, tostarp ar sedāciju, ja nepieciešams. Zāļu ievadīšanai izmantot *Luer lock* tipa šļirci. Ja notikusi nejaūša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Izvairoties no nejaušas saskares ar ādu, acīm vai nejaušas norīšanas. Uzreiz pēc ievadīšanas var notikt zāļu izdalīšanās no injekcijas vietas. Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm un/vai pieskaroties injekcijas vietai, izmantot individuālos aizsardzības līdzekļus, kas ietver vienreizlietojamus, necaurļaidīgus cimdus un aizsargbrilles. Ja zāles nonākušas uz ādas vai acīs, nekavējoties skalot skarto ādu vai acis ar ūdeni. Ja parādās tādi simptomi kā lokāls apsārtums un pietūkums vai zāles tikušas norītas, konsultēties ar ārstu un uzrādīt viņam lietošanas instrukciju.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāizvairās no nejaušas pašinjicēšanas, saskares ar injekcijas vietu, zāļu izdalīšanās un audzēja atmirušajām daļām.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro dzīvnieka īpašniekam:

Brūces atmirušās daļas var saturēt nelielu daudzumu tigilānola tīglāta. Ja no brūces spēcīgi izdalās atmirušās daļas, kas var notikt pirmajās nedēļās pēc zāļu ievadīšanas, brūce ir jānosedz. Ja brūces sadzīšanas laikā tās noreģšana ir kontrindicēta, jānovērš suņa saskare ar bērniem. Ar brūces atmirušajām daļām jārīkojas tikai aizsargapģērbā (vienreizlietojamās cimdās).

Pēc jebkādas saskares ar brūces atmirušajām daļām skartā(-s) ķermeņa vieta(-s) ir rūpīgi jānomazgā. Kontaminētās vietas vai guļvietas materiāli ir rūpīgi jānotīra/jānomazgā.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāuzmanās, lai nesaskartos ar injekcijas vietu, noplūdušajām zālēm un audzēja atliekām.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Manipulācijas ar tuklo šūnu audzējiem var ierosināt audzēja šūnu degranulāciju. Degranulācija var izraisīt audzēja vietas un tā apvidus pietūkumu un apsārtumu, kā arī sistēmiskas klīniskās pazīmes, tostarp kuņģa čūlu un asiņošanu, kā arī potenciāli dzīvībai bīstamas komplikācijas, tajā skaitā hipovolēmisko šoku un/vai sistēmisku iekaisuma reakciju. Lai mazinātu ar tuklo šūnu degranulāciju un histamīna izdalīšanos saistītu lokālu un sistēmisku blakusparādību rašanos, visiem ārstētajiem suņiem gan pirms, gan pēc ārstēšanas jānodrošina palīgterapija, kas sastāv no kortikosteroīdiem un H1 un H2 receptoru blokatoriem.

Brūču veidošanās ir paredzama reakcija uz ārstēšanu, un tā ir sagaidāma visos gadījumos pēc šo veterināro zāļu lietošanas. Pamata lauka pētījumā maksimālais brūču virsmas laukums vairumam pacientu tika novērots 7 dienas pēc ārstēšanas, bet mazākā skaitā gadījumu brūču izmērs palielinājās līdz 14 dienām pēc ārstēšanas. Vairumam brūču epitēlijs bija pilnībā atjaunojies 28 līdz 42 dienu laikā pēc ārstēšanas (atsevišķos gadījumos brūču dzīšana ilga līdz 84. dienai). Vairumā gadījumu brūču laukums palielināsies, palielinoties audzēja izmēram. Tomēr tas nav ticams radītājs, lai spriestu par brūces izmēru vai smaguma pakāpi un ārstēšanas ilgumu. Šādas brūces tiek atstātas vaļējas, un tām ļauj sadzīt ar minimālu iejaukšanos. Brūces var tikt ārstētas, ja atbildīgais veterinārārsts to uzskata par nepieciešamu. Brūces sadzīšanas ātrums ir atkarīgs no brūces lieluma.

Bieži ziņots par lokālām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, sāpēm, zilumiem/eritēmām/tūskām injekcijas vietā, ārstētās ekstremitātes klibumu un brūces veidošanos, kas saistītas ar lokalizētu patoloģiju. Brūces var veidoties ievērojami lielākā laukumā nekā audzēja sākotnējais izmērs.

Ļoti bieži

Vieglas līdz vidēji smagas:

Sāpes pēc injekcijas.

Brūces veidošanās injekcijas vietā, kas ir saistīta ar sāpēm un klibumu.

Vemšana un tahikardija.

Bieži

Smagas:

Klibums, sāpes, brūces veidošanās injekcijas vietā un rētu plīšana.

Letargija.

Vieglas līdz vidēji smagas:

Drenējošā limfmezgla palielināšanās, infekcija brūcē, zilumi, eritēma un tūska.

Diareja, anoreksija, svara zudums, tahipnoja, letargija, drudzis, cistīts, samazināta ēstgriba, jauna neoplastiska masa, personības/uzvedības izmaiņas, nieze, trīce un čūlas uz ādas.

Anēmija, neitrofīlija, paaugstināts stabiņkodolaino neitrofilu līmenis, hipoalbuminēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, leukocitoze, monocitoze un paaugstināts kreatīnkināzes līmenis.

Retāk

Smagas:

Infekcija/celulīts, brūces lobīšanās.

Anoreksija, samazināta ēstgriba, miegainība, tahikardija, neiropātija un nieze.

Leukocitoze, paaugstināts stabiņkodolaino neitrofilu līmenis, trombocitopēnija un paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis.

Krampji, apgrūtināta cirkulācija un būtisks audu zudums.

Vieglas līdz vidēji smagas:

Pārejoša mezgliņu veidošanās rajonā ap brūci.

Dehidratācija, hemorāģija, holestāze, polidipsija, poliūrija, regurgitācija, melēna, meteorisms, urīna nesaturēšana, neatbilstoša defekācija, makulopapulozi izsitumi, abrāzija, dermatīts, laizīšanās, nemiers.

Proteinūrija, trombocitoze, paaugstināts ALAT un sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs, paaugstināts GGT (gamma-glutamīltransferāze) līmenis, paaugstināts triglicerīdu līmenis un hiperkaliēmija.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));

bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);

retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);

reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 no 10 000 ārstētajiem dzīvniekiem);

ļoti reti (mazāk nekā 1 no 10 000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai aplecināšanas laikā

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums suņiem grūsnības vai laktācijas laikā vai vaislai paredzētiem suņiem. Tāpēc šādiem dzīvniekiem nav ieteicams lietot šīs veterinārās zāles.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināma.

Nav veikti īpaši mijiedarbības pētījumi ar šīm veterinārajām zālēm, bet lauka pētījumos nav novērota mijiedarbība, lietojot vienlaikus ar kortikosteroīdiem (prednizonu/prednizolonu) un H1 un H2 receptoru blokatoriem (piemēram, difenhidramīnu/hlorfenīramīnu un famotidīnu) vai ar opioīdu grupas pretsāpju līdzekļiem (piemēram, tramadola hidroģēnchlorīdu).

Vienlaicīga lietošana ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) nav pētīta pamata klīniskajā pētījumā, jo šos līdzekļus nav ieteicams lietot vienlaikus ar kortikosteroīdiem.

4.9 Devas un lietošanas veids

Intratumorālai lietošanai.

STELFONTA iepildīta vienas devas flakonā un paredzēta intratumorālai (IT) injekcijai.

Ārstēšanai paredzētā tuklo šūnu audzēja (TŠA) virsmai jābūt neskartai, lai pēc intratumorālas injekcijas mazinātu zāļu izdalīšanos no audzēja virsmas.

Pirms šo veterināro zāļu ievadīšanas ir svarīgi, ka tiek uzsākta vienlaicīga ārstēšana (ar kortikosteroīdiem, H1 un H2 receptoru blokatoriem), lai mazinātu tuklo šūnu degranulācijas risku. Skatīt tālāk sadaļu “Vienlaicīga ārstēšana”.

Ievadīt šo veterināro zāļu vienu devu, kas ir 0,5 ml uz 1 cm³ audzēja, aprēķinot to zāļu ievadīšanas dienā (pēc vienlaicīgas ārstēšanas uzsākšanas) saskaņā ar zemāk dotajiem vienādojumiem:

Audzēja lieluma aprēķins: Audzēja tilpums (cm ³) = ½ (garums (cm) × platums (cm) × augstums (cm))
Devas aprēķins: Injicēšanai paredzētā <i>STELFONTA</i> deva (ml) = audzēja tilpums (cm ³) × 0,5

Veterināro zāļu **maksimālā deva** ir 0,15 ml/kg ķermeņa svara (atbilst 0,15 mg tigilnola tiglāta/kg ķ. sv.), vienam sunim ievadot ne vairāk kā 4 ml neatkarīgi no ārstējamo audzēju skaita, audzēja tilpuma vai suņa ķermeņa svara.

Veterināro zāļu **minimālā deva** ir 0,1 ml neatkarīgi no audzēja tilpuma vai suņa ķermeņa svara.

Pirms ārstēšanas jāveic atbilstoši higiēnas pasākumi (piemēram, jānoskuj ārstējamā vieta).

Kad noteikta pareizā veterināro zāļu deva, ievilkst vajadzīgo zāļu daudzumu sterilā *Luer lock* tipa šļircē ar 23.–27. izmēra adatu.

Jāizvairās no liekām manipulācijām ar audzēju, lai mazinātu degranulācijas risku. Veicot injekciju, iedurt adatu audzēja masā caur vienu injekcijas vietu. Vienmērīgi spiežot šļircēs virzuli, vēdekļveidā kustināt adatu uz priekšu un atpakaļ, lai injicētu veterinārās zāles dažādās audzēja vietās. Jāuzmanās, lai injekcijas tiktu veiktas tikai audzēja masā (injekciju nedrīkst veikt audzēja malās vai ārpus tām).

Kad ievadīta visa veterināro zāļu deva, nogaidīt 5 sekundes, lai zāles izkliedētos audos, un tikai tad izvilkst adatu no audzēja.

Pirmajā dienā pēc ārstēšanas brūce ir jānosedz, lai novērstu tiešu saskari ar atlikušajām zālēm vai zālēm, kas izdalās no injekcijas vietas, kā arī šo zāļu laizīšanu. Rīkojoties ar brūces pārsēju, lietot cimdus, lai izvairītos no tiešas saskares ar zālēm. Ja pastiprināti izdalās brūces atmirušās daļas, kas var notikt pirmajās nedēļās pēc zāļu ievadīšanas, brūce ir jānosedz.

Ja 4 nedēļas pēc sākotnējās ārstēšanas ir saglabājušies audzēja audi un atlikušās audzēja masas virsma ir vesela, var ievadīt otru devu. Pirms otrās devas ievadīšanas jāizmēra atlikušā audzēja lielums un jāaprēķina jauna deva.

Vienlaicīga ārstēšana

Lai mazinātu tuklo šūnu degranulācijas iespējamību, ārstējot ar *STELFONTA*, vienlaikus katru reizi papildus jālieto šādas zāles:

Kortikosteroīdi (iekšķīgi lietojams prednizons vai prednizolons): ārstēšana jāsāk 2 dienas pirms ārstēšanas ar *STELFONTA* ar kopējo devu 1 mg/kg, lietojot iekšķīgi 0,5 mg/kg, divreiz dienā (PO BID) un jāturpina katru dienu līdz 4 dienām pēc ārstēšanas ar *STELFONTA* (t.i., kopā 7 dienas). Pēc tam kortikosteroīdu deva jāsamazina līdz vienai 0,5 mg/kg devai iekšķīgi vienreiz dienā (PO OID) nākamās 3 dienas.

H1 un H2 receptoru blokatori: ārstēšana jāuzsāk vienlaikus ar ārstēšanu ar *STELFONTA* ievadīšanas dienā un jāturpina 8 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Laboratoriskajā drošuma pētījumā, ko veica ar jauniem, veseliem bīglu šķirnes vīrišķās kārtas suņiem, tika novērotas pārdozēšanas pazīmes, piemēram, vemšana, pēc 15 minūšu ilgas tigilanola tiglāta intravenozas infūzijas devā 0,05 mg/kg ķ. sv. Vēl citas pazīmes, piemēram, grīlošanās, tahipnoja un gulēšana uz sāniem, tika novērota pēc 15 minūšu ilgas zāļu intravenozas infūzijas devā 0,10–0,15 mg/kg ķ. sv. Šīs pazīmes bija smagas, bet pārgāja bez ārstēšanas. Pēc 15 minūšu ilgas zāļu intravenozas infūzijas devā 0,225 mg/kg ķ. sv. tika novērota apātija, midriāze, krampji un visbeidzot nāve.

STELFONTA pārdozēšanai antidots nav zināms. Ja pārdozēšanas laikā vai pēc tās rodas nevēlamas blakusparādības, ir jālieto palīgterapija pēc ārstējošā veterinārārsta ieskatiem.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: antineoplastisks līdzeklis – proteīnkināzes C aktivators, tigilanola tiglāts
ATĶ vet kods: QL01XX91.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Tigilanola tiglāta farmakodinamiskā iedarbība ir pētīta vairākos *in vitro* un *in vivo* pētījumos pelēm. Nav veikti farmakodinamiskie pētījumi suņiem vai uz tuklo šūnu audzēja šūnām. Šajos neklīniskajos farmakoloģiskajos pētījumos tika pierādīts, ka tigilanola tiglāts aktivizē proteīnkināzes C (PKC) signālu kaskādi. Turklāt šūnās, kas tieši saskaras ar tigilanola tiglātu, tika ierosināta audzēja šūnu nekroze.

Pierādīts, ka vienreizēja intratumorāla tigilanola tiglāta injekcija izraisa ātru un lokalizētu iekaisuma reakciju, aktivizējot PKC, izjaucot audzēja asinsvadu sistēmu un ierosinot audzēja šūnu nāvi. Šie procesi izraisa hemorāģisku nekrozi un audzēja masas sabrukšanu.

Ar tigilanola tiglātu ārstētajiem suņiem ārstēšana izraisa akūtu iekaisuma reakciju ar pietūkumu un eritēmu, kas plešas līdz audzēja malām un tuvākajam apvidum. Šāda akūta iekaisuma reakcija parasti pazūd 48 līdz 96 stundu laikā. Nekrotiska audzēja sabrukšana tiek novērota 4 līdz 7 dienu laikā pēc ārstēšanas, bet reizēm ilgāk. Suņiem tai raksturīga audzēja melnēšana, sarašanās un “mīkstināšanās”, kā arī bieži izdalījumi, kas sastāv no audzēja atliekām un sakaltušām asinīm. Nekrotiskā audzēja masa sāks atdalīties caur išēmisko virsmu, veidojot brūci ar kabatu vai krāterveida defektu. Pēc tam veselie granulācijas audi ātri aizpilda jaunās brūces pamatni, un pilnīga brūces noslēgšanās parasti notiek 4 līdz 6 nedēļu laikā.

Veterināro zāļu efektivitāti un drošumu vērtēja multicentru klīniskajā pētījumā, iesaistot 123 klientiem piederošus suņus ar vienu tuklo šūnu audzēju, kura lielums sākotnējās ārstēšanas laikā bija līdz 10 cm³.

Pētījumā tika iekļauti vienu gadu veci vai vecāki suņi, kuriem bija diagnosticēts zemādas TŠA, kas atradās uz elkoņa vai distāli no elkoņa vai elkoņa izauguma, vai ādas TŠA Ia vai IIIa stadijā bez reģionālo limfmezglu iesaistes vai bez sistēmiskām slimības klīniskajām pazīmēm. Pētījumā

iekļautajiem suņiem bija izmērāms audzējs, kas bija mazāks nekā 10 cm^3 un nebija noberzts vai nobrāzts, kā arī nebija atjaunojies pēc ķirurģiskas operācijas, staru terapijas vai sistēmiskas ārstēšanas.

Vienlaikus tika doti tālāk minētie medikamenti. Prednizona vai prednizolona lietošana tika uzsākta 2 dienas pirms ārstēšanas pētījuma laikā devā $0,5\text{ mg/kg}$ iekšķīgi divreiz dienā 7 dienas (2 dienas pirms ārstēšanas, ārstēšanas dienā un 4 dienas pēc ārstēšanas), pēc tam $0,5\text{ mg/kg}$ vienreiz dienā vēl 3 dienas. Famotidīna ($0,5\text{ mg/kg}$ iekšķīgi divreiz dienā) un difenhidramīna (2 mg/kg iekšķīgi divreiz dienā) lietošanu uzsāka pētāmās terapijas dienā un turpināja 7 dienas. Ārstēšanu ar veterinārajām zālēm veica vienreiz terapijas dienā un atkārtoti pēc 4 nedēļām, ja tika konstatētas audzēja paliekas. Audzēja reakcija tika mērīta pēc *RECIST* skalas: pilnīga atbildes reakcija (*CR*), daļēja reakcija (*PR*), stabila slimība (*SD*) vai progresējoša slimība (*PD*).

Četras nedēļas pēc pirmās ārstēšanas 60/80 (75 %) suņu bija panākta pilnīga atbildes reakcija (*CR*), un vēl pēc četrām nedēļām *CR* novēroja 8/18 (44,4 %) pārējo suņu, kuri tika ārstēti divreiz. Līdz ar to kopumā 68/78 (87,2 %) suņu tika panākts *CR* rezultāts pēc vienas vai divām veterināro zāļu devām. No ārstētajiem suņiem, kuriem bija *CR* un kurus varēja apsekot 8 un 12 nedēļas pēc pēdējās injekcijas, attiecīgi 59/59 (100 %) un 55/57 (96 %) suņu joprojām nenovēroja slimības recidīvu ārstētajā vietā.

Zāļu efektivitāte augstas pakāpes audzēju ārstēšanā (nosakot pēc citoloģiskās klasifikācijas) tika vērtēta tikai ierobežotā skaitā gadījumu. Pētījumā desmit no 13 audzējiem, kuri tika klasificēti kā “augstas pakāpes” vai “ar aizdomām par augstu pakāpi”, tika ārstēti ar *STELFONTA*. No tiem 5 gadījumos tika panākta pilnīga atbildes reakcija pēc 1 vai 2 ārstēšanas reizēm, un četros no šiem gadījumiem audzējs joprojām nebija atgriezies 84 dienas pēc pēdējās ārstēšanas reizes. No 5 pilnīgas atbildes reakcijas gadījumiem 3 gadījumos tika apstiprināts, ka audzējs ir “augstas pakāpes”, un 2 gadījumos bija “aizdomas par augstu pakāpi”.

Šajā multicentru klīniskajā pētījumā 98 % suņu, kurus ārstēja ar veterinārajām zālēm, ārstētā audzēja vietā izveidojās brūce (paredzama reakcija uz ārstēšanu). Šīs brūces 56,5 % gadījumu bija pilnībā sadzijušas 28. dienā pēc ārstēšanas. Līdz 42. dienai pēc ārstēšanas pilnībā sadzijuši bija 76,5 % brūču. Līdz 84. dienai pēc ārstēšanas pilnībā sadzijuši bija 96,5 % brūču.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Tigilanola tiglāta farmakokinētiskie parametri tika vērtēti pētījumā, kurā uzraudzīja zāļu sistēmisko līmeni plazmā 10 suņiem pēc ieteicamās ārstēšanas devas intratumorālas injicēšanas 5 ādas un 5 zemādas TŠA. Dzīvniekiem, kuriem audzējs bija robežās no $0,1$ līdz $6,8\text{ cm}^3$, tika izmantota deva $0,5\text{ mg/cm}^3$ ($= 0,5\text{ ml/cm}^3$) audzēja tilpuma, un iegūtais devu lielums bija diapazonā no $0,002$ līdz $0,145\text{ mg/kg}$ ķermeņa svara (vidēji $0,071\text{ mg/kg}$ ķermeņa svara).

Sakarā ar atšķirīgajām devām un paraugu ņemšanas laika ierobežojumiem nebija iespējams ticami noskaidrot $C_{\max}$ un AUC vērtības, bet mērījumi liecina, ka vidējā $C_{\max}$ vērtība bija $5,86\text{ ng/ml}$ (diapazons: $0,36\text{--}11,1\text{ ng/ml}$) un vidējā AUC_{last} vērtība bija $14,59\text{ h*ng/ml}$ (diapazons: $1,62\text{--}28,92\text{ h*ng/ml}$). Liela variabilitāte starp indivīdiem tika novērota, nosakot eliminācijas pusperiodu pēc intratumorālas injekcijas, un tā svārstījās no $1,24$ līdz $10,8$ stundām. Iespējams, ka tigilanola tiglātam piemīt trigerveida kinētika (noturīgs izdalīšanās ātrums), jo tika konstatēts ievērojami īsāks pusperiods ($0,54$ stundas) pēc zāļu intravenozas infūzijas ar devu $0,075\text{ mg/kg}$ 12 suņiem.

In vitro metabolītu skrīningā suņu aknu mikrosomās tika pierādīts, ka tigilanola tiglāta eliminācijas pusperiods hepatocītos ir $21,8$ minūtes un kopumā ir trīspadsmit metabolīti. Metabolisma produkti bija polārāki un ar augstāku oksidācijas pakāpi nekā pamatsavienojums. Pētījumos pierādīts, ka daži šāda veida funkcionālo grupu aizvietoējumi izraisa samazinātu *in vitro* bioloģisko aktivitāti (> 60 reizi mazāku PKC aktivitāti nekā pamatsavienojumam).

Tigilanola tiglāta vai tā metabolītu izdalīšanās ceļš nav noteikts. Analizējot ar šīm veterinārajām zālēm ārstēto suņu urīna, fekāliju un siekalu paraugus, tigilanola tiglāta klātbūtne tika konstatēta atsevišķos paraugos 11–44 ng/g (ml) līmenī, nenovērojot īpašas tendences vai sekas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Propilēnglikols
Nātrija acetāta trihidrāts
Etiķskābe, ledus
Ūdens injekcijām

6.2 Būtiska nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 48 mēneši.
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsains stikla flakons ar hlorbutilkaučuka aizbāzni, alumīnija vāciņu un noraujamu augšējo polipropilēna disku, kas satur 2 ml.

Iepakojuma izmērs:
1 flakons kartona kastītē.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/2/19/248/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 15. janvāris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{DD. mēnesis GGGG.}>

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Nav piemērojams.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKVIELU DAUDZUMS (MRL)**
- D. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu veterinārās zāles.

C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKVIELU DAUDZUMS (MRL)

Nav piemērojams.

D. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Drīkst ievadīt tikai praktizējošs veterinārārsts.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**Kartona kastīte****1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

STELFONTA 1 mg/ml šķīdums injekcijām suņiem
tigilanol tiglāte

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

tigilanol tiglāte 1 mg/ml

3. ZĀĻU FORMA

šķīdums injekcijām

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

2 ml

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi

6. INDIKĀCIJA(-S)**7. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intratumorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ**9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.
Nejauša injicēšana ir bīstama.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}
Pēc atvēršanas izlietot nekavējoties.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI
--

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI
--

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI
--

Lietošanai dzīvniekiem. Receptu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/2/19/248/001

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons 2 ml

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

STELFONTA 1 mg/ml šķīdums injekcijām suņiem
tigilanol tiglate



2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) DAUDZUMS

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI DEVU SKAITS

2 ml

4. LIETOŠANAS VEIDS

Intratumorālai lietošanai.

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

6. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}
Pēc atvēršanas izlietot nekavējoties.

8. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA
STELFONTA 1 mg/ml šķīdums injekcijām suņiem

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

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

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

STELFONTA 1 mg/ml šķīdums injekcijām suņiem
Tigilanol tiglāts (tigilanol tiglāte)

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Viens ml satur:

Aktīvā viela:

Tigilanol tiglāts (tigilanol tiglāte) 1 mg

4. INDIKĀCIJA(-S)

Neoperējamu, nemetastātisku (pēc PVO klasifikācijas) sekojošu tipu tuklo šūnu audzēju ārstēšanai suņiem:

- Ādas tuklo šūnu audzēji (suņiem atrodas jebkurā vietā)
- Zemādas tuklo šūnu audzēji, kas atrodas uz elkoņa vai distāli no elkoņa vai elkoņa izauguma.

Audzējam jābūt 8 cm³ lielam vai mazākam, un tam jābūt viegli pieejamā vietā, intratumorālas injekcijas veikšanai.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Lai mazinātu zāļu izdalīšanos no audzēja virsmas pēc injekcijas, nelietot tuklo šūnu audzējiem ar traumētu virsmu.

Neievadīt zāles tieši ķirurģiskajās robežās pēc audzēja ķirurģiskas izņemšanas.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Manipulācijas ar tuklo šūnu audzējiem var ierosināt audzēja šūnu degranulāciju. Degranulācija var izraisīt audzēja vietas un tā apvidus pietūkumu un apsārtumu, kā arī sistēmiskas klīniskās pazīmes, tostarp kuņģa čūlu un asiņošanu, kā arī potenciāli dzīvībai bīstamas komplikācijas, tostarp hipovolēmisko šoku un/vai sistēmisku iekaisuma reakciju. Lai mazinātu ar tuklo šūnu degranulāciju un histamīna izdalīšanos saistītu lokālu un sistēmisku blakusparādību rašanos, visiem ārstētajiem suņiem gan pirms, gan pēc ārstēšanas jānodrošina palīgterapija, kas sastāv no kortikosteroīdiem un H1 un H2 receptoru blokatoriem.

Brūču veidošanās ir paredzamā reakcija uz ārstēšanu, un tā ir sagaidāma visos gadījumos pēc šo veterināro zāļu lietošanas. Pamata lauka pētījumā maksimālais brūču virsmas laukums vairumam pacientu tika novērots 7 dienas pēc ārstēšanas, bet nelielā skaitā gadījumu brūču izmērs palielinājās līdz 14 dienām pēc ārstēšanas. Vairumam brūču epitēlijs bija pilnībā atjaunojies 28 līdz 42 dienu laikā pēc ārstēšanas (atsevišķos gadījumos brūču sadzīšana ilga līdz 84. dienai). Vairumā gadījumu brūču laukums palielināsies, palielinoties audzēja izmēram. Tomēr tas nav ticams radītājs, lai spriestu par brūces izmēru vai smagums pakāpi un ārstēšanas ilgumu. Šīs brūces izzūd pēc sekundāras dzīšanas un ar minimālu iejaukšanos. Brūces var tikt ārstētas, ja atbildīgais veterinārārsts to uzskata par nepieciešamu. Brūces sadzīšanas ātrums ir atkarīgs no brūces lieluma.

Bieži ziņots lokālām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, sāpēm, zilumiem/eritēmām/tūskām injekcijas vietā, ārstētās ekstremitātes klibumu un brūces veidošanos, kas saistītas ar lokalizētu patoloģiju. Brūces var veidoties ievērojami lielākā laukumā nekā audzēja sākotnējais izmērs.

Ļoti bieži

Vieglas līdz vidēji smagas:

Sāpes pēc injekcijas.

Brūces veidošanās injekcijas vietā, kas ir saistīta ar sāpēm un klibumu.

Vemšana un tahikardija.

Bieži

Smagas:

Klibums, sāpes, brūces veidošanās injekcijas vietā un rētu plīšana.

Letarģija.

Vieglas līdz vidēji smagas:

Drenējošā limfmezgla palielināšanās, infekcija brūcē, zilumi, eritēma un tūska.

Diareja, anoreksija, svara zudums, tahipnoja, letarģija, drudzis, cistīts, samazināta ēstgriba, jauna neoplastiska masa, personības/uzvedības izmaiņas, nieze, trīce un čūlas uz ādas.

Anēmija, neitrofīlija, paaugstināts stabīņkodolaino neitrofilu līmenis, hipoalbuminēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, leukocitoze, monocitoze un paaugstināts kreatīnkināzes līmenis.

Retāk

Smagas:

Infekcija/celulīts, brūces lobīšanās.

Anoreksija, samazināta ēstgriba, miegainība, tahikardija, neiropātija un nieze.

Leikocitoze, paaugstināts stabīņkodolaino neitrofilu līmenis, trombocitopēnija un paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis.

Krampji, apgrūtināta cirkulācija un būtisks audu zudums.

Vieglas līdz vidēji smagas:

Pārejoša mezgliņu veidošanās rajonā ap brūci.

Dehidratācija, hemorāģija, holestāze, polidipsija, poliūrija, regurgitācija, melēna, meteorisms, urīna nesaturēšana, neatbilstoša defekācija, makulopapulozi izsitumi, abrāzija, dermatīts, laizīšanās, nemiers.

Proteinūrija, trombocitoze, paaugstināts ALAT un sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs, paaugstināts GGT (gamma-glutamīltransferāze) līmenis, paaugstināts triglicerīdu līmenis un hiperkaliēmija.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 no 10 000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 no 10 000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai uzskatāt, ka zāles nav iedarbojušās lūdzu, informējiet savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi.



8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

STELFONTA iepildīta vienas devas flakonā un paredzēta intratumorālai (IT) injekcijai.

Ārstēšanai paredzētā tuklo šūnu audzēja (TŠA) virsmai jābūt neskartai, lai pēc intratumolāras injekcijas mazinātu zāļu izdalīšanos no audzēja virsmas.

Pirms šo veterināro zāļu ievadīšanas ir svarīgi, ka tiek uzsākta vienlaicīga ārstēšana (ar kortikosteroīdiem, H1 un H2 receptoru blokatoriem), lai mazinātu tuklo šūnu degranulācijas risku. Skatīt tālāk sadaļu “Vienlaicīga ārstēšana”.

Ievadiet šīs veterinārās zāles vienā reizē ar devu 0,5 ml uz 1 cm³ audzēja tilpuma, aprēķinot to zāļu ievadīšanas dienā (pēc vienlaicīgo terapiju uzsākšanas) saskaņā ar zemāk norādītajiem vienādojumiem.

Audzēja lieluma aprēķins:

Audzēja tilpums (cm³) = ½ (garums (cm) × platums (cm) × augstums (cm))

Devas aprēķins:

Injicēšanai paredzētā *STELFONTA* deva (ml) = audzēja tilpums (cm³) × 0,5

Veterināro zāļu **maksimālā deva** ir 0,15 ml/kg ķermeņa svara (atbilst 0,15 mg tigilanola tiglāta/kg ķ. sv.), vienam sunim ievadot ne vairāk kā 4 ml neatkarīgi no ārstējamo audzēju skaita, audzēja tilpuma vai suņa ķermeņa svara.

Veterināro zāļu **minimālā deva** ir 0,1 ml neatkarīgi no audzēja tilpuma vai suņa ķermeņa svara.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Pirms ārstēšanas jāveic atbilstoši higiēnas pasākumi (piemēram, jānoskuj ārstējamā vieta).

Kad noteikta pareizā veterināro zāļu deva, ievilkt vajadzīgo zāļu daudzumu sterilā *Luer lock* tipa šļircē ar 23.–27. izmēra adatu.

Jāizvairās no liekām manipulācijām ar audzēju, lai mazinātu degranulācijas risku. Veicot injekciju, iedurt adatu audzēja masā caur vienu injekcijas vietu. Vienmērīgi spiežot šļirces virzuli, vēdekļveidā kustināt adatu uz priekšu un atpakaļ, lai injicētu veterinārās zāles dažādās audzēja vietās. Jāuzmanās, lai injekcijas tiktu veiktas tikai audzēja masā (injekciju nedrīkst veikt audzēja malās vai ārpus tām).

Kad ievadīta visa veterināro zāļu deva, nogaidīt 5 sekundes, lai zāles izkliedētos audos, un tikai tad izvilkt adatu no audzēja.

Pirmajā dienā pēc ārstēšanas brūce ir jānosedz, lai novērstu tiešu saskari ar atlikušajām zālēm vai zālēm, kas izdalās no injekcijas vietas, kā arī šo zāļu laizīšanu. Rīkojoties ar brūces pārsēju, lietot cimdus, lai izvairītos no tiešas saskares ar zālēm. Ja pastiprināti izdalās brūces atmirušās daļas, kas var notikt pirmajās nedēļās pēc zāļu ievadīšanas, brūce ir jānosedz.

Ja 4 nedēļas pēc sākotnējās ārstēšanas ir saglabājušies audzēja audi un atlikušās audzēja masas virsma ir vesela, var ievadīt otru devu. Pirms otrās devas ievadīšanas jāizmēra atlikušā audzēja lielums un jāaprēķina jauna deva.

Vienlaicīga ārstēšana

Lai mazinātu tuklo šūnu degranulācijas iespējamību, ārstējot ar *STELFONTA*, vienlaikus katru reizi papildus jālieto šādas zāles:

Kortikosteroīdi (iekšķīgi lietojams prednizons vai prednizolons): ārstēšana jāsāk 2 dienas pirms ārstēšanas ar *STELFONTA* ar kopējo devu 1 mg/kg, lietojot iekšķīgi 0,5 mg/kg, divreiz dienā (PO BID) un jāturpina katru dienu līdz 4 dienām pēc ārstēšanas ar *STELFONTA* (t.i., kopā 7 dienas). Pēc tam kortikosteroīdu deva jāsamazina līdz vienai 0,5 mg/kg devai iekšķīgi vienreiz dienā (PO OID) nākamās 3 dienas.

H1 un H2 receptoru blokatori: ārstēšana jāuzsāk vienlaikus ar ārstēšanu ar *STELFONTA* ievadīšanas dienā un jāturpina 8 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8 °C).
Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atvēršanas izlietot nekavējoties.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā vai uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

STELFONTA uz tuklo šūnu audzējiem iedarbojas tikai injekcijas vietā, jo šīs zāles nedarbojas sistēmiski. Tāpēc nelietot *STELFONTA* metastāžu gadījumā. Ārstēšana nenovērš *de novo* tuklo šūnu audzēju veidošanos.

Ārstēšana izraisa izmaiņas audu uzbūvē. Tāpēc maz ticams, ka pēc ārstēšanas histoloģiskajos izmeklējumos varēs precīzi noteikt audzēja pakāpi.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem:

Ievadīt zāles tikai intratumorāli, jo citi injicēšanas veidi rada nevēlamas blakusparādības. Nepieļaut nejaušu intravenozu (i.v.) zāļu ievadīšanu, jo tas var izraisīt smagu sistēmisku iedarbību.

Pēc tigilanola tīglāta injicēšanas zemādas audos pat mazā koncentrācijā/devā ārstētajiem suņiem novēroja nemieru un vokalizāciju, kā arī smagas lokālas reakcijas injekcijas vietās. Injicēšana neneoplastiskajos audos var radīt pārejošu, lokālu reakciju, kas veido lokalizētu iekaisumu, tūsku, apsārtumu un sāpes. Pēc tigilanola tīglāta subkutānas injicēšanas ir novēroti brūču veidošanās gadījumi.

Ārstēšana izraisa ievērojamu lokālu iekaisuma reakciju, kas parasti ilgst līdz apmēram 7 dienām. Pamatojoties uz veterinārārsta klīnisko novērtējumu, jāapsver iespēja par papildu atsāpīnāšanas nepieciešamību. Lietojot pārsējus, tie jāuzliek vaļīgi, lai nodrošinātu vietu paredzamajai lokālai tūskai.

Audzēju ārstēšana gļotādas-ādas rajonā (acu plakstiņos, vulvā, ādas kroku atverēs, ānūsā, mutē) un ekstremitātēs (piem., ķepās, astē) var ietekmēt to funkcionalitāti, un var attīstīties lokāla cirkulācijas disfunkcija ekstremitātēs, ko veicina lokāla iekaisuma atbildes reakcija ārstēšanas vietā, tāpēc var rasties audu zudums un iespējama nepieciešamība pēc amputācijas.

Šīs zāles ir kairinošas, tāpēc nelietot jutīgu audu, jo īpaši acu, tuvumā.

Lai mazinātu ar tuklo šūnu degranulāciju un histamīna izdalīšanos saistītu lokālu un sistēmisku blakusparādību rašanos, visiem ārstētajiem suņiem gan pirms, gan pēc ārstēšanas jānodrošina palīgterapija, kas sastāv no kortikosteroīdiem un H1 un H2 receptoru blokatoriem.

Informēt suņu īpašniekus, ka dzīvnieks jānovēro uz iespējamo tuklo šūnu degranulācijas pazīmju rašanos. Tās ietver vemšanu, anoreksiju, spēcīgas sāpes, letargiju, ēstgribas trūkumu vai pārmērīgu svīšanu. Ja novērotas degranulācijas pazīmes, uzreiz jāsazinās ar ārstējošo veterinārārstu, lai varētu nekavējoties uzsākt attiecīgu ārstēšanu.

Pēc ārstēšanas suņiem vienmēr jābūt pieejamam dzeramajam ūdenim.

Nav noteikts zāļu drošums suņiem, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Audzējiem, kas pilnībā lokalizēti zemādas audos bez pazīmēm ādas slānī, var būt grūti izveidot izejas vietu nekrotisko audu izņemšanai. Tāpēc var būt nepieciešams iegriezums, lai nodrošinātu nekrotisko audu drenāžu.

Novērst iespēju, ka dzīvnieki varētu apēst audzēja atliekas.

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai praktizējošs veterinārārsts.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro profesionālajā lietošanā (veterinārārstam):

Veterinārārstiem jāinformē dzīvnieku īpašnieki par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas jāveic mājās.

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret tigilanola tiglātu vai propilēnglikolu jāizvairās no saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Šīs zāles ir kairinošas un var potenciāli izraisīt ādas sensibilizāciju.

Pēc nejaušas pašinjicēšanas var rasties smagas, lokālas iekaisuma reakcijas, tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums un potenciāla brūces veidošanās/nekroze, kuru var novērot vairākus mēnešus. Ārstēšanas laikā jāievēro piesardzība, lai izvairītos no pašinjicēšanas. Suņiem ārstēšanas laikā ir atbilstoši jāierobežo kustības, tostarp ar sedāciju, ja nepieciešams. Zāļu ievadīšanai izmantot *Luer lock* tipa šļirci. Ja notikusi nejausa pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Izvairīties no nejaušas saskares ar ādu vai acīm vai nejaušas norīšanas. Uzmanīgi pēc ievadīšanas var notikt zāļu izdalīšanās no injekcijas vietas. Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm un/vai pieskaroties injekcijas vietai, izmantot individuālos aizsardzības līdzekļus, kas vienreizlietojamus, necaurlaidīgus cimdus un aizsargbrilles. Ja zāles nonākušas uz ādas vai acīs, nekavējoties skalot skarto ādu vai acis ar ūdeni. Ja parādās tādi simptomi kā lokāls apsārtums un pietūkums vai zāles tikušas norītas, konsultēties ar ārstu un uzrādīt viņam lietošanas instrukciju.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāizvairās, no nejaušas pašinjicēšanas, saskares ar injekcijas vietu, zāļu izdalīšanās un audzēja atmirušajām daļām.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro dzīvnieka īpašniekam:

Brūces atmirušās daļas var saturēt nelielu daudzumu tigilanola tiglāta. Ja no brūces spēcīgi izdalās atmirušās daļas, kas var notikt pirmajās nedēļās pēc zāļu ievadīšanas, brūce ir jānosedz. Ja brūces sadzīšanas laikā tās nosegšana ir kontrindicēta, jānovērš suņa saskare ar bērniem. Ar brūces atmirušajām daļām jārīkojas tikai aizsargapģērbā (vienreizlietojamus cimdus).

Pēc jebkādas saskares ar brūces atmirušajām daļām skartā(-s) ķermeņa vieta(-s) ir rūpīgi jānomazgā. Apraipītās vietas vai gulvieta ir rūpīgi jānotīra/jānomazgā.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūtniecības vai bērna zīdīšanas laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāizvairās no saskares ar injekcijas vietu, zāļu izdalīšanās un audzēja atmirušajām daļām.

Grūsnība, laktācija un fertilitāte:

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums suņiem grūsnības vai laktācijas laikā vai vaislai paredzētiem suņiem. Tāpēc šādiem dzīvniekiem nav ieteicams lietot šīs veterinārās zāles.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Nav zināma.

Nav veikti īpaši mijiedarbības pētījumi ar šīm veterinārajām zālēm, bet lauka pētījumos nav novērota mijiedarbība, lietojot vienlaikus ar kortikosteroīdiem (prednizonu/prednizolonu) un H1 un H2 receptoru blokatoriem (piemēram, difenhidramīnu/hlorfeniramīnu un famotidīnu) vai ar opioīdu grupas pretsāpju līdzekļiem (piemēram, tramadola hidrogēnhlorīdu).

Vienlaicīga lietošana ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) nav pētīta pamata klīniskajā pētījumā, jo šos līdzekļus nav ieteicams lietot vienlaikus ar kortikosteroīdiem.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti):

Laboratoriskajā drošuma pētījumā, ko veica ar jauniem, veselīgiem bīglu šķirnes vīrišķās kārtas suņiem, tika novērotas pārdozēšanas pazīmes, piemēram, vemšana, pēc 15 minūšu ilgas tigilanola tiglāta

intravenozas infūzijas devā 0,05 mg/kg ķ. m. Vēl citas pazīmes, piemēram, grīļošanās, tahipnoja un gulēšana uz sāniem, radās pēc 15 minūšu ilgas zāļu intravenozas infūzijas devā 0,10–0,15 mg/kg ķ. m. Šīs pazīmes bija smagas, bet pašierobežojošas. Pēc 15 minūšu ilgas zāļu intravenozas infūzijas devā 0,225 mg/kg ķ. m. tika novērota apātija, midriāze, krampji un visbeidzot nāve.

STELFONTA pārdozēšanai antidots nav zināms. Ja pārdozēšanas laikā vai pēc tās rodas nevēlamas blakusparādības, ir jālieto palīgterapija pēc ārstējošā veterinārārsta ieskatiem.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

15. CITA INFORMĀCIJA

Iepakojuma izmērs: 2 ml flakons.

Darbības mehānisms

Tigilanola tiglāta farmakodinamiskā iedarbība ir pētīta vairākos *in vitro* un *in vivo* pētījumos pelēm; nav veikti farmakodinamiskie pētījumi suņiem vai uz tuklo šūnu audzēja šūnām. Šajos neklīniskajos farmakoloģiskajos pētījumos tika pierādīts, ka tigilanola tiglāts aktivizē proteīnkināzes C (PKC) signālu kaskādi. Turklāt šūnās, kas tieši saskaras ar tigilanola tiglātu, tika ierosināta audzēja šūnu nekroze.

Pierādīts, ka vienreizēja intratumorāla tigilanola tiglāta injekcija izraisa ātru un lokalizētu iekaisuma reakciju, aktivizējot PKC, izjaucot audzēja asinsvadu sistēmu un ierosinot audzēja šūnu nāvi. Šie procesi izraisa hemorāģisku nekrozi un audzēja masas sabrukšanu.

Ar tigilanola tiglātu ārstētajiem suņiem ārstēšana izraisa akūtu iekaisuma reakciju ar pietūkumu un eritēmu, kas plešas līdz audzēja malām un tuvākajam apvidum. Šāda akūta iekaisuma reakcija parasti pazūd 48 līdz 96 stundu laikā. Nekrotiska audzēja sabrukšana tiek novērota 4 līdz 7 dienu laikā pēc ārstēšanas, bet reizēm ilgāk. Suņiem tai raksturīga audzēja melnēšana, saraušanās un “mīkstināšanās”, kā arī bieži izdalījumi, kas sastāv no audzēja atliekām un sakaltušām asinīm. Nekrotiskā audzēja masa sāks atdalīties caur išēmisko virsmu, veidojot brūci ar kabatu vai krāterveida defektu. Pēc tam veselie granulācijas audi ātri aizpilda jaunās brūces pamatni, un pilnīga brūces noslēgšanās parasti notiek 4 līdz 6 nedēļu laikā.

Efektivitāte

Veterināro zāļu efektivitāti un drošumu vērtēja multicentru klīniskajā pētījumā, iesaistot 123 klientiem piederošus suņus ar vienu tuklo šūnu audzēju, kura lielums sākotnējās ārstēšanas laikā bija līdz 10 cm³.

Pētījumā tika iekļauti vienu gadu veci vai vecāki suņi, kuriem bija diagnosticēts zemādas TŠA, atradās uz elkoņa vai distāli no elkoņa vai elkoņa izauguma, vai ādas TŠA Ia vai IIIa stadijā bez reģionālo limfmezglu iesaistes vai bez sistēmiskām slimības klīniskajām pazīmēm. Pētījumā iekļautajiem suņiem bija izmērāms audzējs, kas bija mazāks nekā 10 cm³ un nebija noberzts vai nobrāzts, kā arī nebija atjaunojies pēc ķirurģiskas operācijas, staru terapijas vai sistēmiskas ārstēšanas.

Vienlaikus tika doti tālāk minētie medikamenti. Prednizona vai prednizolona lietošana tika uzsākta 2 dienas pirms ārstēšanas pētījuma laikā devā 0,5 mg/kg iekšķīgi divreiz dienā 7 dienas (2 dienas pirms ārstēšanas, ārstēšanas dienā un 4 dienas pēc ārstēšanas), pēc tam 0,5 mg/kg vienreiz dienā vēl 3 dienas. Famotidīna (0,5 mg/kg iekšķīgi divreiz dienā) un difenhidramīna (2 mg/kg iekšķīgi divreiz dienā) lietošanu uzsāka pētāmās terapijas dienā un turpināja 7 dienas. Ārstēšanu ar veterinārajām zālēm veica vienreiz terapijas dienā un atkārtoti pēc 4 nedēļām, ja tika konstatētas audzēja paliekas. Audzēja reakcija tika mērīta pēc RECIIST skalas: pilnīga atbildes reakcija (CR), daļēja reakcija (PR), stabila slimība (SD) vai progresējoša slimība (PD).

Četras nedēļas pēc pirmās ārstēšanas 60/80 (75 %) suņu bija panākta pilnīga atbildes reakcija (CR), un vēl pēc četrām nedēļām CR novēroja 8/18 (44,4 %) pārējo suņu, kuri tika ārstēti divreiz. Līdz ar to kopumā 68/78 (87,2 %) suņu tika panākts CR rezultāts pēc vienas vai divām veterināro zāļu devām. No ārstētajiem suņiem, kuriem bija CR un kurus varēja apsekot 8 un 12 nedēļas pēc pēdējās injekcijas, attiecīgi 59/59 (100 %) un 55/57 (96 %) suņu joprojām nenovēroja slimības recidīvu ārstētajā vietā.

Zāļu efektivitāte augstas pakāpes audzēju ārstēšanā (nosakot pēc citoloģiskās klasifikācijas) tika vērtēta tikai ierobežotā skaitā gadījumu. Pētījumā desmit no 13 audzējiem, kuri tika klasificēti kā “augstas pakāpes” vai “ar aizdomām par augstu pakāpi”, tika ārstēti ar *STELFONTA*. No tiem 5 gadījumos tika panākta pilnīga atbildes reakcija pēc 1 vai 2 ārstēšanas reizēm, un četros no šiem gadījumiem audzējs joprojām nebija atgriezies 84 dienas pēc pēdējās ārstēšanas reizes. No 5 pilnīgas atbildes reakcijas gadījumiem 3 gadījumos tika apstiprināts, ka audzējs ir “augstas pakāpes”, un 2 gadījumos bija “aizdomas par augstu pakāpi”.

Šajā multicentru klīniskajā pētījumā 98 % suņu, kurus ārstēja ar veterinārajām zālēm, ārstētā audzēja vietā izveidojās brūce (paredzama reakcija uz ārstēšanu). Šīs brūces 56,5 % gadījumu bija pilnībā sadzijušas 28. dienā pēc ārstēšanas. Līdz 42. dienai pēc ārstēšanas pilnībā sadzijuši bija 76,5 % brūču. Līdz 84. dienai pēc ārstēšanas pilnībā sadzijuši bija 96,5% brūču.

Farmakokinētika

Tigilanola tiglāta farmakokinētiskie parametri tika vērtēti pētījumā, kurā uzraudzīja zāļu sistēmisko līmeni plazmā 10 suņiem pēc ieteicamās ārstēšanas devas intratumorālas injicēšanas 5 ādas un 5 zemādas TŠA. Dzīvniekiem, kuriem audzējs bija robežās no 0,1 līdz 6,8 cm³, tika izmantota deva 0,5 mg/cm³ (= 0,5 ml/cm³) audzēja tilpuma, un iegūtais devu lielums bija diapazonā no 0,002 līdz 0,145 mg/kg ķermeņa svara (vidēji 0,071 mg/kg ķermeņa svara).

Sakarā ar atšķirīgajām devām un paraugu ņemšanas laika ierobežojumiem nebija iespējams ticami noskaidrot C_{max} un AUC vērtības, bet mērījumi liecina, ka vidējā C_{max} vērtība bija 5,86 ng/ml (diapazons: 0,36–11,1 ng/ml) un vidējā AUC_{last} vērtība bija 14,59 h*ng/ml (diapazons: 1,62–28,92 h*ng/ml). Liela variabilitāte starp indivīdiem tika novērota, nosakot eliminācijas pusperiodu pēc intratumorālas injekcijas, un tās svārstījās no 1,24 līdz 10,8 stundām. Iespējams, ka tigilanola tiglātam piemīt trigerveida kinētika (noturīgs izdalīšanās ātrums), jo tika konstatēts ievērojami īsāks pusperiods (0,54 stundas) pēc zāļu intravenozas infūzijas ar devu 0,075 mg/kg 12 suņiem.

In vitro metabolītu skrīningā suņu aknu mikrosomās tika pierādīts, ka tigilanola tiglāta eliminācijas pusperiods hepatocītos ir 21,8 minūtes un kopumā ir trīspadsmit metabolīti. Metabolisma produkti bija polārāki un ar augstāku oksidācijas pakāpi nekā pamatsavienojums. Pētījumos pierādīts, ka daži šāda veida funkcionālo grupu aizvietojumi izraisa samazinātu *in vitro* bioloģisko aktivitāti (> 60 reizi mazāku PKC aktivitāti nekā pamatsavienojumam).

Tigilanola tiglāta vai tā metabolītu izdalīšanās ceļš nav noteikts. Analizējot ar šīm veterinārajām zālēm ārstēto suņu urīna, fekāliju un siekalu paraugus, tigilanola tiglāta klātbūtne tika konstatēta atsevišķos paraugos 11–44 ng/g (ml) līmeni nenovērojot īpašas tendences vai konsekvences.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prancūzija
Tālr.: +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
Tālr.: +32-(0)16 387 260

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Francija

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
Tāl.: + 33-(0)4 92 08 73 00

Īrija

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

Ísland

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

Italia

VIRBAC SRL
Via Ettore Bugatti, 15
IT-20142 Milano
Tāl.: + 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
Tāl.: +33-(0)4 92 08 73 00

Portugāle

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francúzsko
Tāl.: + 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
Zviedrija
Tāl.: +45 75521244

United Kingdom (Northern Ireland)

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