

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

STELFONTA 1 mg/ml, injekcinis tirpalas šunims

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra:

veikliosios medžiagos:

1 mg tigilanolo tiglato;

pagalbinių medžiagų:

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Šunys

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Šunims, kuriems diagnozuoti nerezekuojami, nemetastazavę (pagal PSO apibrėžtas stadijas) putliųjų ląstelių navikai:

- odos putliųjų ląstelių navikai (bet kurioje vietoje),
- poodiniai putliųjų ląstelių navikai ties alkūne arba čiurna arba jų distalinėse dalyse.

Navikai turi būti 8 cm³ arba mažesnio tūrio ir pasiekiami injekcijai į naviką atlikti.

4.3. Kontraindikacijos

Siekiant kuo labiau sumažinti ant naviko paviršiaus patekusio vaisto nuotėkį po injekcijos, nešvirkšti į putliųjų ląstelių navikus, kurių paviršius pažeistas.

Nešvirkšti vaisto tiesiai į chirurginės žaizdos kraštus po naviko pašalinimo chirurginiu būdu.

4.4. Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

STELFONTA veikia putliųjų ląstelių navikus tik injekcijos vietoje, nes ji neturi sisteminio poveikio. Todėl STELFONTA neturėtų būti naudojama diagnozavus metastazinę ligą. Gydytas šiuo vaistu neapsaugo nuo *de novo* putliųjų ląstelių naviko išsivystymo.

Gydytas sukelia audinių struktūros pokyčius. Todėl tikėtina, kad po gydymo nepavyks tiksliai nustatyti histologinio naviko tipo.

4.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Šis vaistas privalo būti švirkščiamas į naviką, nes jį švirkščiant kitur, pasireiškia nepageidaujamos reakcijos. Visais atvejais turėtų būti vengiama netyčinio vaisto sušvirkštimo į veną (IV), nes tai sukeltų sunkų sisteminį poveikį. Sušvirkštus net ir nedidelę tigilanolo tiglato dozę (ir arba) nedidelės koncentracijos tirpalą į poodinius audinius, gydytiems šunims pasireiškė nerimas ir vokalizacija (inkštimas, cypimas), taip pat sunkios vietinės reakcijos injekcijos vietose. Injekcija į vėžio nepažeistus audinius gali sukelti laikiną vietinį atsaką, ko pasekmė – lokalizuotas uždegimas, edema, paraudimas ir skausmas.

Žaizdų susidarymo atvejai buvo pastebėti po poodinės tigilanolo tiglato injekcijos.

Gydymas sukelia stiprią vietinę uždegiminę reakciją, kuri paprastai trunka maždaug iki 7 parų. Daugiau informacijos apie žaizdas pateikta 4.6 p. ir 5.1 p. Remiantis veterinarijos gydytojo klinikiniu vertinimu, reikėtų apsvarstyti galimybę suteikti papildomą nuskausminimą, jei to reikia. Naudojant tvarsčius, jų negalima užveržti, kadangi injekcijos vietoje gali išsivystyti vietinė edema.

Gydant navikus, lokalizuotus ant gleivinių (akių vokai, vulva, apyvarpės anga, išangė, snukis) ir galūnėse (pvz., letenos, uodega) gali pablogėti funkcionalumas, o galūnėse dėl gydymo vietoje prasidėjusio vietinio uždegiminio atsako gali įvykti lokalizuotas kraujotakos sutrikimas, lemiantis audinių sunykimą bei galimą poreikį amputuoti.

Vaistas dirgina, todėl reikia vengti naudoti vaistą arti jautrių audinių, ypač akių.

Siekiant sumažinti pasitaikančias vietines ir sistemes nepalankias reakcijas, susijusias su putliųjų ląstelių degranuliacija ir histamino išsiskyrimu, visiems gydytiems šunims turi būti taikomas gretutinis palaikomasis gydymas kortikosteroidais ir H1 ir H2 receptorių blokuojančiais vaistais, tiek prieš gydymą, tiek po jo (žr. 4.9 p.).

Savininkams turėtų būti patariama tikrinti galimus putliųjų ląstelių degranuliacijos požymius, įskaitant vėmimą, anoreksiją, stiprų skausmą, letargiją, apetito sumažėjimą arba didelį patinimą. Pasireiškus degranuliacijos požymiams reikėtų iš karto susisiekti su gydančiu veterinarijos gydytoju, kad būtų galima nedelsiant pradėti tinkamą gydymą.

Po gydymo, šuo visada turėtų turėti geriamojo vandens.

Vaisto saugumas jaunesniems nei 12 mėnesių amžiaus šunims nenustatytas.

Gydant tik poodiniame audinyje esančius navikus, kurie visiškai nepažeidę odos sluoksnio, gali būti sunku suformuoti išėjimo angą nekrozavusiam audiniui pašalinti. Dėl to gali tekti padaryti pjūvį nekrozavusiam audiniui nudrenuoti.

Reikia saugoti, kad nebūtų praryti naviko likučiai.

Šį vaistą gali sušvirkšti tik veterinarijos gydytojas.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Specialiosios atsargumo priemonės, kurių turi imtis vaistą naudojantis specialistas (veterinarijos gydytojas)

Veterinarijos gydytojas turėtų informuoti gyvūno augintinio savininką apie specialiąsias atsargumo priemones, kurių reikia imtis namuose.

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas tigilanolo tiglatau arba propilenglikoliui, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu. Šis vaistas yra dirginantis ir gali jautrinti odą.

Atsitiktinai įsišvirkštus vaisto, gali pasireikšti sunkios vietinės uždegiminės reakcijos, įskaitant skausmą, patinimą, paraudimą ir galimą žaizdos susidarymą ir (arba) nekrozę, kurios gali neišnykti kelis mėnesius. Atliekant gydymo procedūrą, reikia būti atsargiems, kad nebūtų įsišvirkšta vaisto.

Švirksčiant vaistą, reikėtų tinkamai suvaržyti šuns judesius, jei būtina, taikyti sedaciją. Vaistui sušvirksėti reikia naudoti Luer lock švirksštą. Atsitiktinai įsišvirksčius, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį.

Reikia vengti atsitiktinio vaisto patekimo ant odos, į akis arba nurijimo. Vaisto nutekėjimas iš injekcijos vietos gali atsirasti iškart po sušvirksčimo. Naudojant šį veterinarinį vaistą ir (arba) liečiant injekcijos vietą, būtinos asmeninės apsaugos priemonės: vienkartinės nepralaidžios pirštinės ir apsauginiai akiniai. Vaisto patekus ant odos arba į akis, odą arba akis reikia pakartotinai plauti vandeniu. Jeigu pasireikštų tokie vietiniai požymiai kaip paraudimas ir patinimas arba jeigu nurytumėte vaisto, reikia kreiptis į gydytoją ir parodyti jam informacinį lapelį.

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo arba laktacijos metu nenustatytas. Nėščios ir žindančios moterys turėtų vengti atsitiktinio įsišvirksčimo, sąlyčio su injekcijos vieta, nutekėjusiu vaistu ir naviko liekanomis.

Specialiosios atsargumo priemonės, kurių turi imtis gyvūno savininkas

Žaizdoje esančiose negyvų audinių liekanose gali būti nedidelė tigilanolo tiglato liekanų koncentracija. Esant gausiam skysčio, su negyvų audinių liekanomis, išsiskyrimui, kuris gali atsirasti per pirmąsias savaites po vaisto naudojimo, žaizdą reikėtų uždengti tvarščiu. Vis dėlto, jeigu dėl žaizdos gijimo jos negalima uždengti tvarščiu, šuo turi būti laikomas atokiau nuo vaikų. Negyvų audinių liekanos turi būti tvarkomos tik su apsaugos priemonėmis (vienkartines pirštines).

Įvykus sąlyčiui su žaizdos liekanomis, užsiteršusią (-ias) žmogaus kūno vietą (-as), reikia kruopščiai nuplauti. Užterštas vietas arba patalynę reikėtų kruopščiai išvalyti ir (ar) išplauti.

Veterinarinio vaisto saugumas nėštumo arba laktacijos metu nenustatytas. Nėščios ir žindančios moterys turėtų vengti sąlyčio su injekcijos vieta, nutekėjusiu vaistu ir naviko liekanomis.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Putliųjų ląstelių navikų manipuliavimas gali sukelti naviko ląstelių degranuliaciją. Dėl degranuliacijos gali patinti ir parausti naviko vieta ir aplink ją esantys audiniai, taip pat pasireikšti sisteminiai klininiai požymiai, įskaitant skrandžio išopėjimą ir kraujavimą, ir gyvybei pavojingos komplikacijos, įskaitant hipovoleminį šoką ir (arba) sisteminę uždegiminę reakciją.

Siekiant sumažinti pasitaikančias vietines ir sisteminės nepalankias reakcijas, susijusias su putliųjų ląstelių degranuliacija ir histamino išsiskyrimu, visiems, gydytiems, šunims turi būti taikomas gretutinis palaikomasis gydymas kortikosteroidais ir H1 ir H2 receptorių blokuojančiais vaistais, tiek prieš gydymą, tiek po jo.

Žaizdų susidarymas yra numatyta reakcija į gydymą ir ji turėtų pasireikšti visais atvejais, po šio veterinarinio vaisto naudojimo. Atliekant pagrindinį lauko tyrimą, daugumos pacientų atveju didžiausias žaizdos paviršiaus plotas buvo nustatytas 7-ą dieną po gydymo, nors keliais atvejais žaizda didėjo iki 14 parų po gydymo. Dauguma žaizdų visiškai pasidengė epiteliumu per 28-42 paras po gydymo (pavieniais atvejais žaizda gijo iki 84-os dienos). Daugelių atvejų žaizdos plotas didėja didėjant navikui. Tačiau tai neleidžia patikimai prognozuoti, koks bus žaizdos dydis, sunkumo laipsnis ir gijimo trukmė. Šios žaizdos gija antriniu būdu, taikant minimalią intervenciją. Gydančiam veterinariniam gydytojui nusprendus, kad tai yra būtina, gali būti naudojamos žaizdų gydymo priemonės. Gijimo greitis susijęs su žaizdos dydžiu.

Dažniausiai pranešta apie nepalankias vietines reakcijas, tokias kaip skausmas, kraujosrūvos ir (arba) eritema ir (arba) edema injekcijos vietoje, raišavimas gydoma koja ir žaizdos susidarymas, susijusias su antrine vietine patologija. Žaizdos gali išsiplėsti ir apimti gerokai didesnę plotą nei pradinis naviko dydis.

Labai dažnos

Nuo lengvo iki vidutinio sunkumo:

skausmas atliekant injekciją;
skausmą ir raišumą sukeliančios žaizdos susidarymas injekcijos vietoje;
vėmimas ir tachikardija.

Dažnos

Sunkios:

raišumas, skausmas, žaizdų susidarymas injekcijos vietoje ir audinių sutraukimas dėl rando;
letargija.

Nuo lengvo iki vidutinio sunkumo:

drenuojančio limfmazgio padidėjimas, žaizdos infekcija, kraujosrūvos, eritema ir edema;
viduriavimas, anoreksija, svorio sumažėjimas, tachipnėja, letargija, karščiavimas, cistitas, sumažėjęs apetitas, nauja navikinė masė, gyvūno būdo ir (arba) elgsenos pokyčiai, niežėjimas, drebulys ir odos išopėjimas;
anemija, neutrofilija, padidėjęs lazdelinių neutrofilų skaičius, hipoalbuminemia, leukocitozė, monocitozė ir padidėjusi kreatinkinazės koncentracija.

Nedažnos

Sunkios:

Infekcija ir (arba) celiulitas, atsiskiriančio nekrozinio audinio sluoksnio susidarymas žaizdoje;
anoreksija, sumažėjęs apetitas, mieguistumas, tachikardija, neuropatija ir niežėjimas;
leukocitozė, padidėjęs lazdelinių neutrofilų skaičius, trombocitopenija ir padidėjusi ALT koncentracija;
traukuliai, sutrikusi kraujotaka ir svarbių audinių sunykimas.

Nuo lengvo iki vidutinio sunkumo:

laikinas audinių aplink žaizdą sustorėjimas;
dehidratacija, hemoragija, cholestazė, polidipsija, poliurija, regurgitacija, melena, dujų kaupimasis, šlapimo nelaikymas, netinkamas tuštinimasis, makulopapulinis išbėrimas, odos abrazija, dermatitas, laižymasis, nerimastingumas;
proteinurija, trombocitozė, padidėjusi ALT ir ALP koncentracija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs BUN kiekis, padidėjusi GGT koncentracija, padidėjęs trigliceridų kiekis ir hiperkalemija.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

labai dažna (nepalanki (-ios) reakcija (-os) pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Veterinarinio vaisto saugumas šunims vaikingumo ar laktacijos metu arba veisliniams šunims nenustatytas. Todėl šio veterinarinio vaisto nerekomenduojama naudoti šiems gyvūnams.

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nežinoma.

Konkrečių sąveikos tyrimų su šiuo veterinariniu vaistu neatlikta, bet atliekant lauko tyrimus, sąveikos su tuo pačiu metu naudotais kortikosteroidais (prednizonu ir (arba) prednizolonu) ir H1 ir H2

receptorius blokuojančiais vaistais (pvz., difenhidraminu ir (arba) chlorfeniraminu ir famotidinu) arba su opioidiniais analgetikais (pvz., tramadolio hidrochloridu) nenustatyta.

Atliekant pagrindinį klinikinį tyrimą, sąveika su tuo pačiu metu naudojamais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) netirta, nes jų nerekomenduojama naudoti kartu su kortikosteroidais.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Švirkšti į naviką.

STELFONTA tiekiamas vienkartiniam flakone injekcijai į naviką.

Putliųjų ląstelių naviko (PLN), kuri numatoma gydyti, paviršius turi būti nepažeistas, kad po injekcijos į naviką nutekėtų kuo mažiau vaisto.

Prieš švirkščiant šį veterinarinį vaistą, itin svarbu, kad siekiant sumažinti putliųjų ląstelių degranuliacijos riziką būtų pradėtas gydymas gretutiniais vaistais (kortikosteroidais, H1 ir H2 receptorius blokuojančiais vaistais). Žr. skyrių „Gretutinis gydymas“ toliau.

Skiriant vienkartinę dozę, į naviką reikia sušvirkšti 0,5 ml veterinarinio vaisto vienam cm^3 naviko tūrio, apskaičiuoto injekcijos dieną (pradėjus gydymą gretutiniais vaistais) pagal toliau pateiktas formules:

Naviko dydžio apskaičiavimas:
$\text{naviko tūris (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{ilgis (cm)} \times \text{plotis (cm)} \times \text{aukštis (cm)})$
Dozės apskaičiavimas:
$\text{STELFONTA kiekis (ml), kuri reikia sušvirkšti} = \text{naviko tūris (cm}^3\text{)} \times 0,5$

Didžiausia veterinarinio vaisto dozė yra 0,15 ml/kg kūno svorio (KS) (atitinka 0,15 mg tigilanolio tiglato/kg KS), vienam šuniui skiriama ne daugiau kaip 4 ml vaisto, neatsižvelgiant į gydytų navikų skaičių, naviko tūrį ar šuns kūno svorį

Mažiausia veterinarinio vaisto dozė yra 0,1 ml, neatsižvelgiant į naviko tūrį ar šuns kūno svorį.

Prieš pradėdant gydymą, reikėtų taikyti atitinkamas higienos priemonės (pvz., nukirpti kailį gydomoje vietoje).

Nustačius tinkamą veterinarinio vaisto dozę, Luer lock tipo švirkštu su 23-27 dydžio adata reikia pritraukti reikiamą injekcinio tirpalo kiekį.

Siekiant kuo labiau sumažinti degranuliacijos riziką, reikėtų stengtis nemanipuliuoti naviko. Vaisto sušvirkštimui, vienoje injekcijos vietoje įvesti adatą į navikinę masę. Tolygiai spaudžiant švirkšto stūmoklį, lengvu rankos judesiu kelis kartus patraukti ir įstumti adatą taip, kad veterinarinio vaisto būtų sušvirkšta į skirtingas naviko vietas. Reikia užtikrinti, kad vaisto injekcija apsiribotų sušvirkštimu tik į naviko masę (nebūtų sušvirkšta į naviko kraštus arba už naviko ribų).

Sušvirkštus visą veterinarinio vaisto dozę, prieš ištraukiant adatą iš naviko, reikia palaukti iki 5 sekundžių, kad vaistas pasiskirstytų naviko audinyje.

Pirmą parą po gydymo žaizda turėtų būti uždengta tvarsčiu, kad būtų išvengta tiesioginio sąlyčio su vaisto liekanomis ir nutekėjusio vaisto laižymo. Tvarstyti reikia apsimovus pirštines, kad būtų išvengta sąlyčio su vaistu. Esant gausiam skysčio, su negyvų audinių liekanomis, išsiskyrimui, kuris gali atsirasti per pirmąsias savaites po vaisto naudojimo, žaizdą reikėtų uždengti tvarsčiu.

Jeigu naviko audinys nesunyksta per 4 savaites po pirminio gydymo ir liekamosios navikinės masės paviršius nepažeistas, gali būti skiriama antra dozė. Prieš švirksčiant antrą vaisto dozę, reikėtų išmatuoti likusio naviko dydį ir apskaičiuoti naują vaisto dozę. **Gretutinis gydymas**

Siekiant sumažinti galimos putliųjų ląstelių degranuliacijos riziką, kaskart kai taikomas gydymas STELFONTA, tuo pačiu metu turi būti taikomas gydymas toliau nurodytais vaistais:

kortikosteroidais (geriamuoju prednizonu arba prednizolonu): gydymą reikia pradėti likus 2 dienoms iki gydymo STELFONTA, skiriant 0,5 mg/kg dozę du kartus per parą per os, ir gydymą tokia doze reikia tęsti iki 4-os dienos po gydymo STELFONTA (t. y., iš viso 7 dienas). Vėliau kortikosteroido dozę reikia sumažinti iki 0,5 mg/kg kartą parą per os ir vaistą girdyti gyvūnui dar 3 dienas;

H1 ir H2 receptorių blokuojančiais vaistais: gydymą reikia pradėti STELFONTA injekcijos dieną ir tęsti 8 dienas (žr. 5.1 p.).

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Atliekant laboratorinį saugumo tyrimą su jaunais sveikais biglių veislės šunimis (patiniais), po 15 minučių trukmės intraveninės infuzijos, kurios metu gyvūnams į veną lašinta 0,05 mg tigilanolio tiglato/kg KS, šunims pasireiškė tokie perdozavimo požymiai kaip vėmimas. Po 15 minučių intraveninės infuzijos, kurios metu į veną lašinta 0,10-0,15 mg/kg KS tigilanolio tiglato dozė, pasireiškė tolesni požymiai, tokie kaip svyruojanti eisena, tachipnėja ir gulėjimas ant šono. Šie požymiai buvo sunkūs, bet savaime praeinantys. Po 15 minučių trukmės intraveninės infuzijos, kurios metu lašinta 0,225 mg/kg KS dozė, stebėta apatija, midriazė, traukuliai ir galiausiai mirtis.

Perdozavus STELFONTA, priešnuodžio nėra. Perdozavimo metu arba po jo atsiradus nepalankioms reakcijoms, gydančio veterinarijos gydytojo sprendimu turėtų būti skiriamas palaikomasis gydymas.

4.11. Išlauka

Netaikytina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: antinavikinis vaistas – proteinkinazės C aktyviklis, tigilanolio tiglatas.
ATC vet kodas: QL01XX91.

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakodinaminis tigilanolio tiglato poveikis buvo tiriamas atliekant kelis *in vitro* ir *in vivo* tyrimus su pelių modeliais; farmakodinaminių tyrimų su šunimis arba putliųjų ląstelių naviko ląstelėmis neatlikta. Atliekant šiuos neklinikinius farmakologinius tyrimus įrodyta, kad tigilanolio tiglatas aktyvina proteinkinazės C (PKC) signalinę kaskadą. Be to, įvykus tiesioginiam ląstelių sąlyčiui su tigilanolio tiglata, sukeliama naviko ląstelių nekrozė.

Nustatyta, kad vienkartinė tigilanolio tiglato intratumoralinė injekcija sukelia greitą ir vietinę uždegiminę reakciją, aktyvinant PKC, prarandant naviko kraujagyslių vientisumą ir sukeldami naviko ląstelių mirtį. Šie procesai sukėlė naviko hemoraginę nekrozę ir navikinės masės suirimą.

Šunims gydymas tigilanolio tiglata sukelia ūmią uždegiminę reakciją su patinimu ir eritema, kuri išplinta į naviko kraštus ir su juo besiribojančius audinius. Paprastai ši ūmi uždegiminė reakcija praeina per 48-96 valandas. Navikas nekrozuoja per 4-7 gydymo paras, bet kai kuriais atvejais šis procesas trunka ilgiau. Šunims tai pasireiškia naviko pajuodavimu, sumažėjimu ir suminkštėjimu, taip pat tirštų išskyrų, kuriose yra naviko liekanų ir sudžiūvusio kraujo, tekėjimu. Nekrozavusi navikinė masė pradeda atsidalinti per išeminį paviršių; toje vietoje formuojasi žaizda su kišene arba kraterio

formos defektu. Tada naujai susidaręs žaizdos dugnas užsipildo sveiku granuliaciniu audiniu ir paprastai per 4-6 savaites žaizda visiškai užsitraukia.

Veterinarinio vaisto veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant daugiacentrį klinikinį tyrimą su 123 klientams priklausančiais šunimis, kuriems buvo diagnozuotas vienas putliųjų ląstelių navikas, kurio dydis pirminio gydymo metu siekė iki 10 cm³.

1 metų ir vyresni šunys buvo įtraukiami į tyrimą, jeigu jiems buvo diagnozuotas Ia arba IIIa stadijos, į regioninius limfmazgius neišplitęs, ties alkūne arba čiurna arba distalinėse srityse lokalizuotas poodinis putliųjų ląstelių navikas (PLN) arba poodinis PLN ir jiems nepasireiškė klinikiniai sisteminės ligos požymiai. Į tyrimą įtrauktų šunų navikai buvo mažesni nei 10 cm³, nenudraskytu ir nenutrintu paviršiumi, ir tai buvo ne po operacijos, spindulinės terapijos ar sisteminės terapijos atsinaujinę dariniai.

Šunims buvo taikomas gydymas toliau nurodytais gretutiniais vaistais. Gydymas prednizonu arba prednizolonu pradėtas likus 2 dienoms iki tiriamojo vaisto injekcijos: 7 dienas buvo skiriama po 0,5 mg/kg du kartus per parą per os (2 dienas prieš gydymo procedūrą, injekcijos dieną ir 4 dienas po gydymo procedūros), vėliau dar 3 dienas buvo skiriama po 0,5 mg/kg kartą per parą. Gydymas famotidinu (0,5 mg/kg du kartus per parą per os) ir difenhidraminu (2 mg/kg du kartus per parą per os) pradėtas tiriamojo vaisto injekcijos dieną ir tęstas 7 dienas. Veterinarinis vaistas švirkštas vieną kartą gydymo dieną ir, aptikus liekamąjį naviką, dar kartą po 4 savaitių. Naviko atsakas į gydymą vertintas pagal RECIST kriterijus: visiškas atsakas (VA), dalinis atsakas (DA), stabili liga (SL) arba progresuojanti liga (PL).

Praėjus 4 savaitėms po pirmos injekcijos, 60 iš 80 (75 proc.) atvejų buvo pasiektas visiškas atsakas (VA), o praėjus dar 4 savaitėms, VA nustatytas 8 iš 18 (44,4 proc.) likusių šunų, kuriems vaistas buvo švirkščiamas du kartus. Taigi, po vienos ar dviejų veterinarinio vaisto dozių visišką atsaką pasiekė 68 iš 78 (87,2 proc.) šunų. Iš gydytų šunų, kuriems pasireiškė VA ir kurių būklės kontrolinis patikrinimas buvo atliekamas praėjus 8 ir 12 savaitių po paskutinės injekcijos, atitinkamai 59 iš 59 (100 proc.) šunų ir 55 iš 57 (96 proc.) šunų gydyto naviko vietoje liga nebuvo atsinaujinusi.

Vaisto veiksmingumas gydant didelio laipsnio navikus (naviko laipsnis nustatytas atlikus citologinį vertinimą) buvo vertinamas tiriant vos kelis atvejus. Dešimt iš 13 tyrimo metu gydytų navikų, kurie buvo priskirti prie didelio laipsnio arba įtariamo didelio laipsnio navikų, buvo gydomi STELFONTA. Iš jų, po 1 arba 2 injekcijų visiškas atsakas pasiektas 5 atvejais; praėjus 84 dienoms po paskutinės injekcijos, keturiais iš šių 5 atvejų navikas nebuvo atsinaujinęs. Patvirtinta, kad iš 5 atvejų, kuriais buvo pasiektas visiškas atsakas, 3 atvejais tai buvo didelio laipsnio navikas, o 2 atvejais – įtariamo didelio laipsnio navikas.

Atliekant šį daugiacentrį klinikinį tyrimą, 98 proc. veterinariniu vaistu gydytų šunų gydyto naviko vietoje susidarė žaizda (numatyta reakcija į gydymą). 28-ą dieną po gydymo 56,5 proc. šių žaizdų buvo visiškai užgijusios. Iki 42-os dienos po gydymo visiškai užgijo 76,5 proc. žaizdų. Iki 84-os dienos po gydymo visiškai užgijo 96,5 proc. žaizdų.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetiniai tigilanolio tiglato parametrai buvo vertinami atliekant tyrimą, kurio metu buvo stebima sisteminė jo koncentracija 10 šunų plazmoje, į naviką (5 odos putliųjų ląstelių navikus ir 5 poodinius putliųjų ląstelių navikus) sušvirkštus rekomenduojamą šio vaisto dozę. Gyvūnams, kurių naviko tūris svyravo nuo 0,1 iki 6,8 cm³, vaistas švirkštas po 0,5 mg/cm³ naviko tūrio (= 0,5 ml/cm³), taigi gyvūnams sušvirkšta nuo 0,002 iki 0,145 mg/kg kūno svorio (vidutiniškai 0,071 mg/kg kūno svorio) dozės.

Dėl sušvirktų skirtingų dozių ir ėminių ėmimo laiko apribojimų, nebuvo galimybės patikimai nustatyti C_{max} ir AUC verčių, bet pagal matavimus vidutinė C_{max} siekė 5,86 ng/ml (svyravo nuo 0,36 iki 11,1 ng/ml), o vidutinis $AUC_{paskutinis}$ – 14,59 h*ng/ml (svyravo nuo 1,62 iki 28,92 h*ng/ml). Vertinant pusinės vaisto eliminacijos laiką jo sušvirktus į naviką, tarp individų išryškėjo dideli skirtumai – pusinės eliminacijos laikas svyravo nuo 1,24 iki 10,8 valandos. Tigilanolo tiglato kinetika turi vadinamojo flip-flop reiškinių (angl. flip-flop kinetics) požymių (ilgalaikis atpalaidavimas), kadangi 12 šunų į veną sulašinus 0,075 mg/kg dozę, buvo nustatytas daug trumpesnis 0,54 val. pusinės eliminacijos laikas.

In vitro ištyrus metabolitus šunų kepenų mikrosomose, nustatyta, kad tigilanolo tiglato pusinės eliminacijos laikas hepatocituose yra 21,8 minutės ir kad susidarė iš viso 13 metabolitų. Metabolizmo produktai buvo labiau poliški ir deguoninti nei pirminis junginys. Atliekant tyrimus, nustatyta tam tikrų tokio pobūdžio funkcinių grupių pakaitų reakcijų, dėl kurių *in vitro* biologinis aktyvumas buvo mažesnis (palyginti su pirminiu junginiu, >60X mažesnis poveikis PKC).

Per kur pašalinamas tigilanolo tiglato arba jo metabolitai, nenustatyta. Atlikus šiuo veterinariniu vaistu gydytų šunų šlapimo, išmatų ir seilių ėminių analizę, tigilanolo tiglato rasta pavieniuose mėginiuose (koncentracija svyravo nuo 11 iki 44 ng/g (ml)), bet jokios tendencijos ar nuoseklumo nenustatyta.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Propilenglikolis,
natrio acetatas trihidratas,
ledinė acto rūgštis,
injekcinis vanduo.

6.2. Pagrindiniai nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

6.3. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 48 mėn.
Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – sunaudoti nedelsiant.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Laikyti šaldytuve (2–8 °C).
Negalima sušaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Bespalvio stiklo flakonas su padengtu chlorobutilo gumos kamšteliumi, sandarinamuoju aliuminio gaubteliu ir vienu spragtelėjimu nuimamu užspaudžiamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 2 ml tirpalo.

Pakuotės dydis:

1 flakonas kartono dėžutėje.

6.6. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/2/19/248/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. sausio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{XXXX m. mėnuo Y d.}

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Netaikytina.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. DUOMENYS APIE DLK**
- D. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

C. DUOMENYS APIE DLK

Netaikytina.

D. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

**. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Naudoti gali tik veterinarijos gydytojai.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

STELFONTA 1 mg/ml, injekcinis tirpalas šunims
tigilanol tiglata

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

tigilanol tiglata, 1 mg/ml.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

4. PAKUOTĖS DYDIS

2 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Šunys

6. INDIKACIJA (-OS)

7. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į naviką.
Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.
Atsitiktinis įšvirkštymas yra pavojingas.

10. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mėnuo/metai}
Ištirpinus sunaudoti nedelsiant.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima sušaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

16. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/2/19/248/001

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ

2 ml flakonas

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

STELFONTA 1 mg/ml, injekcinis tirpalas šunims
tigilanol tiglata



2. VEIKLIOSIOS (-ŪJŲ) MEDŽIAGOS (-Ū) KIEKIS

tigilanol tiglata, 1 mg/ml

3. KIEKIS (SVORIS, TŪRIS AR DOZIŲ SKAIČIUS)

2 ml

4. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI)

Švirkšti į naviką.

5. IŠLAUKA

6. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

7. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mėnuo/metai}
Ištirpinus sunaudoti nedelsiant.

8. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS
STELFONTA 1 mg/ml, injekcinis tirpalas šunims

**1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE
ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Registruotojas

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

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą:

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

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

STELFONTA 1 mg/ml, injekcinis tirpalas šunims
Tigilanol tiglata (tigilanol tiglata)

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Kiekviename mililitre yra:

veikliosios medžiagos:

1 mg tigilanol tiglato (tigilanol tiglata).

4. INDIKACIJA (-OS)

Šunims, kuriems diagnozuoti nerezekuojami, nemetastazavę (pagal PSO apibrėžtas stadijas) putliųjų ląstelių navikai:

- odos putliųjų ląstelių navikai (bet kurioje vietoje),
- poodiniai putliųjų ląstelių navikai ties alkūne arba čiurna arba jų distalinėse dalyse.

Navikai turi būti 8 cm³ arba mažesnio tūrio ir pasiekiami injekcijai į naviką atlikti.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Siekiant kuo labiau sumažinti ant naviko paviršiaus patekusio vaisto nuotėkį po injekcijos, nešvirkšti į putliųjų ląstelių navikus, kurių paviršius pažeistas.

Nešvirkšti vaisto tiesiai į chirurginės žaizdos kraštus, po naviko pašalinimo chirurginiu būdu.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Putliųjų ląstelių navikų manipuliavimas gali sukelti naviko ląstelių degranuliaciją. Dėl degranuliacijos gali patinti ir parausti naviko vieta ir aplink ją esantys audiniai, taip pat pasireikšti sisteminiai klinikiniai požymiai, įskaitant skrandžio išopėjimą ir kraujavimą, ir gyvybei pavojingos komplikacijos, įskaitant hipovoleminį šoką ir (arba) sisteminę uždegiminę reakciją. Siekiant sumažinti pasitaikančias

vietines ir sisteminės nepalankios reakcijos, susijusias su putliųjų ląstelių degranuliacija ir histamino išsiskyrimu, visiems, gydytiems, šunims turi būti taikomas gretutinis palaikomasis gydymas kortikosteroidais ir H1 ir H2 receptorių blokuojančiais vaistais, tiek prieš gydymą, tiek po jo.

Žaizdų susidarymas yra numatyta reakcija į gydymą ir ji turėtų pasireikšti visais atvejais po šio veterinarinio vaisto naudojimo. Atliekant pagrindinį lauko tyrimą, daugelių atvejų didžiausias žaizdos paviršiaus plotas buvo nustatytas 7-ą dieną po gydymo, nors keliais atvejais žaizda didėjo iki 14 parų po gydymo. Dauguma žaizdų visiškai pasidengė epiteliumu per 28-42 paras po gydymo (pavieniais atvejais žaizda gijo iki 84-os dienos). Daugelių atveju žaizdos plotas didėja didėjant navikui. Tačiau tai neleidžia patikimai prognozuoti, koks bus žaizdos dydis, sunkumo laipsnis ir gijimo trukmė. Šios žaizdos gija antriniu būdu, taikant minimalią intervenciją. Atsakingam veterinarijos gydytojui nusprendus, kad tai yra būtina, gali būti naudojamos žaizdų gydymo priemonės. Gijimo greitis susijęs su žaizdos dydžiu.

Dažniausiai pranešta apie nepalankias vietines reakcijas, tokias kaip skausmas, kraujosrūvos ir (arba) eritema ir (arba) edema injekcijos vietoje, raišavimas gydoma koja ir žaizdos susidarymas, susijusias su antrine vietine patologija. Žaizdos gali išsiplėsti ir apimti gerokai didesnę plotą nei pradinis naviko dydis.

Labai dažnos

Nuo lengvo iki vidutinio sunkumo:
skausmas atliekant injekciją;
skausmą ir raišumą sukeliančios žaizdos susidarymas injekcijos vietoje;
vėmimas ir tachikardija.

Dažnos

Sunkios:
raišumas, skausmas, žaizdų susidarymas injekcijos vietoje ir audinių sutraukimas dėl rando;
letargija.

Nuo lengvo iki vidutinio sunkumo:

drenuojančio limfmazgio padidėjimas, žaizdos infekcija, kraujosrūvos, eritema ir edema;
viduriavimas, anoreksija, svorio sumažėjimas, tachipnėja, letargija, karščiavimas, cistitas, sumažėjęs apetitas, nauja navikinė masė, gyvūno būdo ir (arba) elgsenos pokyčiai, niežėjimas, drebulys ir odos išopėjimas;
anemija, neutrofilija, padidėjęs lazdelinių neutrofilų skaičius, hipoalbuminemia, leukocitozė, monocitozė ir padidėjusi kreatiniazės koncentracija.

Nedažnos

Sunkios

Infekcija ir (arba) celiulitas, atsiskiriančio nekrozinio audinio sluoksnio susidarymas žaizdoje;
anoreksija, sumažėjęs apetitas, mieguistumas, tachikardija, neuropatija ir niežėjimas;
leukocitozė, padidėjęs lazdelinių neutrofilų skaičius, trombocitopenija ir padidėjusi ALT koncentracija;
traukuliai, sutrikusi kraujotaka ir svarbių audinių sunykimai.

Nuo lengvo iki vidutinio sunkumo:

laikinas audinių aplink žaizdą sustorėjimas;
dehidratacija, hemoragija, cholestazė, polidipsija, poliurija, regurgitacija, melena, dujų kaupimasis, šlapimo nelaikymas, netinkamas tuštinimasis, makulopapulinis išbėrimas, odos abrazijs, dermatitas, laižymasis, nerimastingumas;
proteinurija, trombocitozė, padidėjusi ALT ir ALP koncentracija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs BUN kiekis, padidėjusi GGT koncentracija, padidėjęs trigliceridų kiekis ir hiperkalemija.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),

- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet kokią šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarinį gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Šunys



8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

STELFONTA tiekiamas vienkartiniam flakone į naviką leidžiamo tirpalo forma.

Putliųjų ląstelių naviko (PLN), kurį numatoma gydyti, paviršius turi būti nepažeistas, kad atliekant injekciją per naviko paviršių nutekėtų kuo mažiau vaisto.

Prieš švirkščiant šį veterinarinį vaistą, itin svarbu, kad siekiant sumažinti putliųjų ląstelių degranuliacijos riziką būtų pradėtas gydymas gretutiniais vaistais (kortikosteroidais, H1 ir H2 receptorių blokuojančiais vaistais). Žr. skyrių „Gretutinis gydymas“ toliau.

Skiriant vienkartinę dozę, į naviką reikia sušvirkšti 0,5 ml veterinarinio vaisto vienam cm³ naviko tūrio, apskaičiuoto injekcijos dieną (pradėjus gydymą gretutiniais vaistais) pagal toliau pateiktas formules:

Naviko dydžio apskaičiavimas:

naviko tūris (cm³) = ½ (ilgis (cm) x plotis (cm) x aukštis (cm))

Dozės apskaičiavimas:

STELFONTA kiekis (ml), kuri reikia sušvirkšti = naviko tūris (cm³) x 0,5

Didžiausia veterinarinio vaisto dozė yra 0,15 ml/kg kūno svorio (KS) (atitinka 0,15 mg tigilanolio tiglato/kg KS), vienam šuniui skiriama ne daugiau kaip 4 ml vaisto, neatsižvelgiant į gydytų navikų skaičių, naviko tūrį ar šuns kūno svorį.

Mažiausia veterinarinio vaisto dozė yra 0,1 ml, neatsižvelgiant į naviko tūrį ar šuns kūno svorį.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Prieš pradėdant gydymą, reikėtų taikyti atitinkamas higienos priemones (pvz., nukirpti kailį gydomoje vietoje).

Nustačius tinkamą veterinarinio vaisto dozę, Luer lock tipo švirkštu su 23-27 dydžio adata reikia pritraukti reikiamą injekcinio tirpalo kiekį.

Siekiant kuo labiau sumažinti degranuliacijos riziką, reikėtų stengtis nemanipuliuoti naviko. Vaisto sušvirkštimui, vienoje injekcijos vietoje įvesti adatą į navikinę masę. Tolygiai spaudžiant švirkšto stūmoklį, lengvu rankos judesiu kelis kartus patraukti ir įstumti adatą taip, kad veterinarinio vaisto būtų sušvirkšta į skirtingas naviko vietas. Reikia užtikrinti, kad vaisto injekcija apsiribotų sušvirkštimu tik į naviko masę (nebūtų sušvirkšta į naviko kraštus arba už naviko ribų).

Sušvirkštus visą veterinarinio vaisto dozę, prieš ištraukiant adatą iš naviko, reikia palaukti iki 5 sekundžių, kad vaistas pasiskirstytų naviko audinyje.

Pirmą parą po gydymo žaizda turėtų būti uždengta tvarščiu, kad būtų išvengta tiesioginio sąlyčio su vaisto liekanomis ir nutekėjusio vaisto laižymo. Tvarstyti reikia apsimovus pirštines, kad būtų išvengta sąlyčio su vaistu. Esant gausiam skysčio, su negyvų audinių liekanomis, išsiskyrimui, kuris gali atsirasti per pirmąsias savaites po vaisto naudojimo, žaizdą reikėtų uždengti tvarščiu.

Jeigu naviko audinys nesunyksta per 4 savaites po pirminio gydymo ir liekamosios navikinės masės paviršius nepažeistas, gali būti skiriama antra dozė. Prieš skiriant antrą vaisto dozę, reikėtų išmatuoti likusio naviko dydį ir apskaičiuoti naują vaisto dozę.

Gretutinis gydymas

Siekiant sumažinti galimos putliųjų ląstelių degranuliacijos riziką, kaskart kai taikomas gydymas STELFONTA, tuo pačiu metu turi būti taikomas gydymas toliau nurodytais vaistais:

kortikosteroidais (geriamuoju prednizonu arba prednizolonu): gydymą reikia pradėti likus 2 dienoms iki gydymo STELFONTA, skiriant 0,5 mg/kg dozę du kartus per parą per os, ir gydymą tokia doze reikia tęsti iki 4-os dienos po gydymo STELFONTA (t. y. iš viso 7 dienas). Vėliau kortikosteroido dozę reikia sumažinti iki 0,5 mg/kg kartą per parą per os ir vaistą girdyti gyvūnui dar 3 dienas;

H1 ir H2 receptorių blokuojančiais vaistais: gydymą reikia pradėti STELFONTA injekcijos dieną ir tęsti 8 dienas.

10. IŠLAUKA

Netaikytina.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Laikyti šaldytuve (2–8 °C).
Negalima sušaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinus sunaudoti nedelsiant.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės arba kartoninės dėžutės po „Tinka iki“. Vaistas tinkamas naudoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

12. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI

Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

STELFONTA veikia putliųjų ląstelių navikus tik injekcijos vietoje, nes ji neturi sisteminio poveikio. Todėl STELFONTA neturėtų būti naudojama diagnozavus metastazinę ligą. Gydytas šiuo vaistu neapsaugo nuo *de novo* putliųjų ląstelių navikams išsivystyti.

Gydytas sukelia audinių struktūros pokyčius. Todėl tikėtina, kad po gydymo nepavyks tiksliai nustatyti histologinio naviko tipo.

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Šis vaistas privalo būti švirkščiamas į naviką, nes jį švirkščiant kitur, pasireiškia nepageidaujamos reakcijos. Visais atvejais turėtų būti vengiama netyčinio vaisto sušvirkštimo į veną (IV), nes tai sukeltų sunkų sisteminį poveikį.

Sušvirkštus net ir nedidelę tigilanolo tiglato dozę ir (arba) nedidelės koncentracijos tirpalą į poodinius audinius, gydytiems šunims pasireiškė nerimas ir vokalizacija (inkštimas, cypimas), taip pat sunkios vietinės reakcijos injekcijos vietose. Injekcija į vėžio nepažeistus audinius gali sukelti laikiną, vietinį atsaką, ko pasekmė – lokalizuotas uždegimas, edema, paraudimas ir skausmas. Žaizdų susidarymo atvejai buvo pastebėti po poodinės tigilanolo tiglato injekcijos.

Gydytas sukelia stiprią vietinę uždegiminę reakciją, kuri paprastai trunka maždaug iki 7 parų. Remiantis veterinarijos gydytojo klinikiu vertinimu, reikėtų apsvarstyti galimybę, suteikti papildomą nuskausminimą, jei to reikia. Naudojant tvarsčius, jų negalima užveržti, kadangi injekcijos vietoje gali išsivystyti vietinė edema.

Gydant navikus, lokalizuotus ant gleivinių (akių vokai, vulva, apyvarpės anga, išangė, snukis) ir galūnėse (pvz., letenos, uodega) gali pablogėti funkcionalumas, o galūnėse dėl gydymo vietoje prasidėjusio vietinio uždegiminio atsako gali įvykti lokalizuotas kraujotakos sutrikimas, lemiantis audinių sunykimą bei galimą poreikį amputuoti

Vaistas dirgina, todėl reikia vengti naudoti vaistą arti jautrių audinių, ypač akių.

Siekiant sumažinti pasitaikančias vietines ir sistemes nepalankias reakcijas, susijusias su putliųjų ląstelių degranuliacija ir histamino išsiskyrimu, visiems gydytiems šunims turi būti taikomas gretutinis palaikomasis gydymas kortikosteroidais ir H1 ir H2 receptorių blokuojančiais vaistais, tiek prieš gydymą, tiek po jo (žr.4.9 p.).

Savininkams turėtų būti patariama tikrinti galimus putliųjų ląstelių degranuliacijos požymius, įskaitant. vėmimą, anoreksiją, stiprų skausmą, letargiją, apetito sumažėjimą arba didelį patinimą. Pasireiškus degranuliacijos požymiams reikėtų iš karto susisiekti su gydančiu veterinarijos gydytoju, kad būtų galima nedelsiant pradėti tinkamą gydymą.

Po gydymo, šuo visada turėtų turėti geriamojo vandens.

Vaisto saugumas jaunesniems nei 12 mėnesių amžiaus šunims nenustatytas.

Gydant tik poodiniame audinyje esančius navikus, kurie visiškai nepažeidę odos sluoksnio, gali būti sunku suformuoti išėjimo angą nekrozavusiam audiniui pašalinti. Dėl to gali tekti padaryti pjūvį nekrozavusiam audiniui nudrenuoti.

Reikia saugoti, kad nebūtų praryti naviko likučiai.

Šį vaistą gali sušvirkšti tik veterinarijos gydytojas.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Specialiosios atsargumo priemonės, kurių turi imtis vaistą naudojančias specialistas (veterinarijos gydytojas)

Veterinarijos gydytojas turėtų informuoti gyvūno augintinio savininką apie specialiąsias atsargumo priemones, kurių reikia imtis namuose.

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas tigilanolo tiglatai arba propilenglikoliui, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu. Šis vaistas yra dirginantis ir gali jautrinti odą.

Atsitiktinai įsišvirkštus vaisto, gali pasireikšti sunkios vietinės uždegiminės reakcijos, įskaitant skausmą, patinimą, raudonį ir galimą žaizdos susidarymą ir (arba) nekrozę, kurios gali neišnykti kelis mėnesius. Atliekant gydymo procedūrą, reikia būti atsargiems, kad neįsišvirkšti vaisto. Švirkščiant vaistą, reikėtų tinkamai suvaržyti šuns judesius, jei būtina, taikyti sedaciją. Vaistui sušvirkšti reikia naudoti Luer lock švirkštą. Atsitiktinai įsišvirkštus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį.

Reikėtų vengti atsitiktinio vaisto patekimo ant odos, į akis arba nurijimo. Vaisto nutekėjimas iš injekcijos vietos gali atsirasti iškart po sušvirkštimo. Naudojant šį veterinarinį vaistą ir (arba) liečiant injekcijos vietą, būtinos asmeninės apsaugos priemonės: vienkartinės nepralaidžios pirštinės ir apsauginiai akiniai. Vaisto patekus ant odos arba į akis, odą arba akis reikia pakartotinai plauti vandeniu. Jeigu pasireikštų tokie vietiniai požymiai kaip paraudimas ir patinimas arba jeigu nurytumėte vaisto, reikia kreiptis į gydytoją ir parodyti jam informacinį lapelį.

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo arba laktacijos metu nenustatytas. Nėščios ir žindančios moterys turėtų vengti atsitiktinio įsišvirkštimo, sąlyčio su injekcijos vieta, nutekėjusiu vaistu ir naviko liekanomis.

Specialiosios atsargumo priemonės, kurių turi imtis gyvūno savininkas

Žaizdoje esančiose negyvų audinių liekanose gali būti nedidelė tigilanolo tiglato liekanų koncentracija. Esant gausiam skysčio, su negyvų audinių liekanomis, išsiskyrimui, kuris gali atsirasti per pirmąsias savaites po vaisto naudojimo, žaizdą reikėtų uždengti tvarščiu. Vis dėlto, jeigu dėl žaizdos gijimo jos negalima uždengti tvarščiu, šuo turi būti laikomas atokiau nuo vaikų. Negyvų audinių liekanos turi būti tvarkomos tik su apsaugos priemonėmis (vienkartinės pirštinės).

Įvykus sąlyčiui su žaizdos liekanomis, užsiteršusių (-ias) žmogaus kūno vietą (-as) reikia kruopščiai nuplauti. Užterštas vietas arba patalynę reikėtų kruopščiai išvalyti ir (ar) išplauti.

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo arba laktacijos metu nenustatytas. Nėščios ir žindančios moterys turėtų vengti sąlyčio su injekcijos vieta, nutekėjusiu vaistu ir naviko liekanomis.

Vaikingumas, laktacija ir vaisingumas

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo ar laktacijos metu arba veisliniams šunims nenustatytas. Todėl šio veterinarinio vaisto nerekomenduojama naudoti šiems gyvūnams.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nežinoma.

Konkrečių sąveikos tyrimų su šiuo veterinariniu vaistu neatlikta, bet atliekant lauko tyrimus, sąveikos su tuo pačiu metu naudotais kortikosteroidais (prednizonu arba prednizolonu) ir H1 ir H2 receptorių blokuojančiais vaistais (pvz., difenhidraminu, chlorfeniraminu ir famotidinu) arba su opioidiniais analgetikais (pvz., tramadolio hidrochloridu) nenustatyta.

Atliekant pagrindinį klinikinį tyrimą, sąveika su tuo pačiu metu naudojamais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) netirta, nes jų nerekomenduojama naudoti kartu su kortikosteroidais.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Atliekant laboratorinį saugumo tyrimą su jaunais sveikais biglių veislės šunimis (patinai), po 15 minučių trukmės intraveninės infuzijos, kurios metu gyvūnams į veną lašinta 0,05 mg tigilanolo tiglato/kg KS, šunims pasireiškė tokie perdozavimo požymiai kaip vėmimas. Po 15 minučių intraveninės infuzijos, kurios metu į veną lašinta 0,10–0,15 mg/kg KS tigilanolo tiglato dozė, pasireiškė tolesni požymiai, kaip antai svyruojanti eiseną, tachipnėja ir gulėjimas ant šono. Šie požymiai buvo sunkūs, bet savaime praeinantys. Po 15 minučių trukmės intraveninės infuzijos, kurios metu lašinta 0,225 mg/kg KS dozė, stebėta apatija, midriazė, traukuliai ir galiausiai mirtis.

Perdozavus STELFONTA, priešnuodžio nėra. Perdozavimo metu arba po jo atsiradus nepalankioms reakcijoms, gydančio veterinarinės gydytojo sprendimu turėtų būti skiriamas palaikomasis gydymas.

13. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIO PATVIRTINIMO DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

15. KITA INFORMACIJA

Pakuotės dydis: 2 ml flakonas.

Veikimo mechanizmas

Farmakodinaminis tigilanolo tiglato poveikis buvo tiriamas atliekant kelis *in vitro* ir *in vivo* tyrimus su pelių modeliais; farmakodinaminių tyrimų su šunimis arba putliųjų ląstelių naviko ląstelėmis neatlikta. Atliekant šiuos neklinikinius farmakologinius tyrimus įrodyta, kad tigilanolo tiglato aktyvina proteinkinazės C (PKC) signalinę kaskadą. Be to, įvykus tiesioginiam ląstelių sąlyčiui su tigilanolo tiglato, sukeliama naviko ląstelių nekrozė.

Nustatyta, kad vienkartinė tigilanolio tiglato intratumoralinė injekcija sukelia greitą ir lokalią uždegiminę reakciją, aktyvinant PKC, prarandant naviko kraujagyslių vientisumą ir sukeliant naviko ląstelių mirtį. Šie procesai lėmė naviko hemoraginę nekrozę ir navikinės masės suirimą.

Šunims gydymas tigilanolo tiglato sukelia ūmią uždegiminę reakciją su patinimu ir eritema, kuri išplinta į naviko kraštus ir su juo besiribojančius audinius. Paprastai ši ūmi uždegiminė reakcija praeina per 48-96 valandas. Navikas nekrozuoja per 4-7 gydymo paras, bet kai kuriais atvejais šis procesas trunka ilgiau. Šunims tai pasireiškia naviko pajuodavimu, sumažėjimu ir suminkštėjimu, taip pat tirštų išskyrų, kuriose yra naviko liekanų ir sudžiūvusio kraujo, tekėjimu. Nekrozavusi navikinė masė pradeda atsidalinti per išeminį paviršių; toje vietoje formuojasi žaizda su kišene arba kraterio formos defektu. Tada naujai susidaręs žaizdos dugnas užsipildo sveiku granuliaciniu audiniu ir paprastai per 4-6 savaites žaizda visiškai užsitraukia.

Veiksmingumas

Veterinarinio vaisto veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant daugiacentrį klinikinį tyrimą su 123 klientams priklausančiais šunimis, kuriems buvo diagnozuotas vienas putliųjų ląstelių navikas, kurio dydis pirminio gydymo metu siekė iki 10 cm³.

1 metų ir vyresni šunys buvo įtraukiami į tyrimą, jeigu jiems buvo diagnozuotas Ia arba IIIa stadijos, į regioninius limfmazgius neišplitęs, ties alkūne arba čiurna arba distalinėse srityse lokalizuotas poodinis putliųjų ląstelių navikas (PLN) arba poodinis PLN ir jiems nepasireiškė klinikiniai sisteminės ligos požymiai. Į tyrimą įtrauktų šunų navikai buvo mažesni nei 10 cm³, nenudraskytu ir nenutrintu paviršiumi, ir tai buvo ne po operacijos, spindulinės terapijos ar sisteminės terapijos atsinaujinę dariniai.

Šunims buvo taikomas gydymas toliau nurodytais gretutiniais vaistais. Gydymas prednizonu arba prednizolonu pradėtas likus 2 dienoms iki tiriamojo vaisto injekcijos: 7 dienas buvo skiriama po 0,5 mg/kg du kartus per parą per os (2 dienas prieš gydymo procedūrą, injekcijos dieną ir 4 dienas po gydymo procedūros), vėliau dar 3 dienas buvo skiriama po 0,5 mg/kg kartą per parą. Gydymas famotidinu (0,5 mg/kg du kartus per parą per os) ir difenhidraminu (2 mg/kg du kartus per parą per os) pradėtas tiriamojo vaisto injekcijos dieną ir tęstas 7 dienas. Veterinarinis vaistas švirkštas vieną kartą gydymo dieną ir, aptikus liekamąjį naviką, dar kartą po 4 savaitių. Naviko atsakas į gydymą vertintas pagal RECIST kriterijus: visiškas atsakas (VA), dalinis atsakas (DA), stabili liga (SL) arba progresuojanti liga (PL).

Praėjus 4 savaitėms po pirmos injekcijos, 60 iš 80 (75 proc.) atvejų buvo pasiektas visiškas atsakas (VA), o praėjus dar 4 savaitėms, VA nustatytas 8 iš 18 (44,4 proc.) likusių šunų, kuriems vaistas buvo švirkščiamas du kartus. Taigi, po vienos ar dviejų veterinarinio vaisto dozių visišką atsaką pasiekė 68 iš 78 (87,2 proc.) šunų. Iš gydytų šunų, kuriems pasireiškė VA ir kurių būklės kontrolinis patikrinimas buvo atliekamas praėjus 8 ir 12 savaitių po paskutinės injekcijos, atitinkamai 59 iš 59 (100 proc.) šunų ir 55 iš 57 (96 proc.) šunų gydyto naviko vietoje liga nebuvo atsinaujinusi.

Vaisto veiksmingumas gydant didelio laipsnio navikus (naviko laipsnis nustatytas atlikus citologinį vertinimą) buvo vertinamas tiriant vos kelis atvejus. Dešimt iš 13 tyrimo metu gydytų navikų, kurie buvo priskirti prie didelio laipsnio arba įtariamo didelio laipsnio navikų, buvo gydomi STELFONTA. Iš jų, po 1 arba 2 injekcijų visiškas atsakas pasiektas 5 atvejais; praėjus 84 dienoms po paskutinės injekcijos, keturiais iš šių 5 atvejų navikas nebuvo atsinaujinęs. Patvirtinta, kad iš 5 atvejų, kuriais buvo pasiektas visiškas atsakas, 3 atvejais tai buvo didelio laipsnio navikas, o 2 atvejais – įtariamo didelio laipsnio navikas.

Atliekant šį daugiacentrį klinikinį tyrimą, 98 proc. veterinariniu vaistu gydytų šunų gydyto naviko vietoje susidarė žaizda (numatyta reakcija į gydymą). 28-ą dieną po gydymo 56,5 proc. šių žaizdų buvo visiškai užgijusios. Iki 42-os dienos po gydymo visiškai užgijo 76,5 proc. žaizdų. Iki 84-os dienos po gydymo visiškai užgijo 96,5 proc. žaizdų.

Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetiniai tigilano tiglato parametrai buvo vertinami atliekant tyrimą, kurio metu buvo stebima sisteminė jo koncentracija 10 šunų plazmoje, į naviką (5 odos putliųjų ląstelių navikus ir 5 poodinius putliųjų ląstelių navikus) sušvirkštus rekomenduojamą šio vaisto dozę. Gyvūnams, kurių naviko tūris svyravo nuo 0,1 iki 6,8 cm³, vaistas švirkštas po 0,5 mg/cm³ naviko tūrio (= 0,5 ml/cm³), taigi gyvūnams sušvirkšta nuo 0,002 iki 0,145 mg/kg kūno svorio (vidutiniškai 0,071 mg/kg kūno svorio) dozės.

Dėl sušvirkštų skirtingų dozių ir ėminių ėmimo laiko momentų apribojimų nebuvo galimybės patikimai nustatyti C_{max} ir AUC verčių, bet pagal matavimus vidutinė C_{max} siekė 5,86 ng/ml (svyravo nuo 0,36 iki 11,1 ng/ml), o vidutinis AUC_{paskutinis} – 14,59 h*ng/ml (svyravo nuo 1,62 iki 28,92 h*ng/ml). Vertinant pusinės vaisto eliminacijos laiką jo sušvirkštus į naviką, tarp individų

išryškėjo dideli skirtumai – pusinės eliminacijos laikas svyravo nuo 1,24 iki 10,8 valandos. Tigilanolio tiglato kinetika turi vadinamojo flip-flop reiškinio (angl. flip-flop kinetics) požymių (ilgalaikis atpalaidavimas), kadangi 12 šunų į veną sulašinus 0,075 mg/kg dozę, buvo nustatytas daug trumpesnis 0,54 val. pusinės eliminacijos laikas.

In vitro ištyrus metabolitus šunų kepenų mikrosomose, nustatyta, kad tigilanolio tiglato pusinės eliminacijos laikas hepatocituose yra 21,8 minutės ir kad susidarė iš viso 13 metabolitų. Metabolizmo produktai buvo labiau poliški ir deguoninti nei pirminis junginys. Atliekant tyrimus, nustatyta tam tikrų tokio pobūdžio funkcinių grupių pakaitų reakcija, dėl kurių *in vitro* biologinis aktyvumas buvo mažesnis (palyginti su pirminiu junginiu, >60X mažesnis poveikis PKC).

Per kur pašalinamas tigilanolio tiglatas arba jo metabolitai, nenustatyta. Atlikus šiuo veterinariniu vaistu gydytų šunų šlapimo, išmatų ir seilių ėminių analizę, tigilanolio tiglato rasta pavieniuose mėginiuose (koncentracija svyravo nuo 11 iki 44 ng/g (ml), bet jokios tendencijos ar nuoseklumo nenustatyta.

Norint gauti informacijos apie šį veterinarinį vaistą, reikia susisiekti su registruotojo vietiniu atstovu.

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
France
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

Malta

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

Deutschland

VIRBAC Tierarzneimittel GmbH
Rögen 20
DE-23843 Bad Oldesloe
Tel. +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
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

Prancūzijoje

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

Airija

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

VIRBAC Danmark A/S
Profilvervej 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

Portugalija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Sverige

VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige
SE-171 21 Solna
Švedija
Tel. +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