

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STELFONTA 1 mg/ml injektioneste, liuos koiralle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tigilanolitiglaatti 1 mg

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Koira

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Seuraavantyyppisten koiran metastasoimattomien (WHO:n levinneisyysmäärittäminen) syöttösolukasvainten hoitoon tapauksissa, joissa kasvainta ei voida poistaa kirurgisesti:

- ihon syöttösolukasvaimet (missä tahansa kohdassa koirassa)
- ja
- ihonalaiset syöttösolukasvaimet, jotka sijaitsevat kyynär- tai kinnernivelen kohdalla tai niistä distaalisesti.

Kasvaimen tilavuus saa olla enintään 8 cm³, ja siihen on päästävä käsiksi kasvaimensisäistä injektiota varten.

4.3 Vasta-aiheet

Jotta valmisteen vuotaminen kasvaimen pinnalta injektion antamisen jälkeen olisi mahdollisimman vähäistä, sitä ei pidä käyttää syöttösolukasvaimen, jonka pinta ei ole eheä.

Valmistetta ei tule antaa suoraan kirurgiseen marginaaliin kasvaimen kirurgisen poistamisen jälkeen.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

STELFONTAn vaikutus syöttösolukasvaimiin rajoittuu injektiokohtaan, koska se ei vaikuta systeemisesti. Siksi STELFONTAa ei pidä käyttää, jos kyseessä on metastasoitunut sairaus. Hoito ei ehkäise uusien syöttösolukasvainten kehittymistä.

Hoito muuttaa kudusrakennetta. Siksi on epätodennäköistä, että hoidon jälkeen saataisiin täsmällinen histologinen kasvaimen gradeeraus.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Valmistetta täytyy antaa ainoastaan kasvaimensisäisesti, sillä muihin injektioireitteihin liittyy haittavaikutuksia. Vahinkoinjektiota laskimoon täytyy välttää aina, sillä siitä odotetaan aiheutuvan vakavia systeemisiä vaikutuksia. Kun tigilanolitiglaattia injektioitiin ihonalaisiin kudoksiin, koirilla ilmeni levottomuutta ja ääntelyä sekä vakavia paikallisia reaktioita injektiokohdissa, vaikka pitoisuus oli alhainen tai annos oli pieni. Injektio kasvaimen liittymättömään kudokseen voi aiheuttaa ohimenevää paikallista vastetta, josta seuraa paikallinen tulehdus, turvotusta, punoitusta ja kipua. Haavanmuodostusta on havaittu tigilanolitiglaatin ihonalaisen injektion jälkeen.

Hoidosta aiheutuu merkittävä paikallinen tulehdusreaktio, joka kestää yleensä noin seitsemän vuorokautta. Lisätietoja haavoista on kohdissa 4.6 ja 5.1. Lisäkivunlievityksen tarvetta on harkittava eläinlääkärin kliinisen arvioinnin mukaan. Mahdollisten haavasidosten täytyy olla väljiä paikallisen turvotuksen varalta.

Mukokutaanisilla alueilla (silmäluomissa, ulkosynnyttimissä, esinahan aukossa, peräaukossa tai suussa) ja kehon ulokkeissa (kuten tassuissa ja hännässä) sijaitsevien kasvainten hoitaminen voi heikentää toiminnallisuutta, ja kehon ulokkeissa se voi johtaa verenkierron paikalliseen heikkenemiseen johtuen paikallisesta tulehdusreaktiosta hoitokohdassa, ja johtaa kudoksen menettämiseen sekä mahdolliseen amputaatiotarpeeseen.

Valmiste on ärsyttävä. Siksi valmisteen käyttöä herkkien kudosten ja erityisesti silmien läheisyydessä on vältettävä.

Jotta voitaisiin ehkäistä paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät syöttösolujen degranulaatioon ja histamiinin vapautumiseen, kaikille koirille on annettava ennen hoitoa ja sen jälkeen samanaikaista tukihoidoa, joka sisältää kortikosteroideja sekä H1 ja H2-reseptorin salpaajia (ks. kohta 4.9).

Omistajia on neuvottava tarkkailemaan merkkejä mahdollisista syöttösolujen degranulaatioreaktioista. Tällaisia ovat esimerkiksi oksentelu, anoreksia, vaikea kipu, letargia, ruokahaluttomuus ja laaja-alainen turvotus. Jos degranulaatiosta on havaittavissa merkkejä, hoitavaan eläinlääkəriin on otettava välittömästi yhteyttä, jotta asianmukainen hoito voitaisiin aloittaa heti.

Hoidon jälkeen on aina pidettävä juomavettä saatavilla.

Valmisteen turvallisuutta ei ole vahvistettu alle 12 kuukauden ikäisillä koirilla.

Jos kasvain sijaitsee täysin ihonalaisessa kudoksessa eikä ulotu lainkaan verinahkaan, voi olla vaikeaa muodostaa aukko nekroottisen kudoksen poistamiseksi. Tällöin voi olla tarpeen tehdä viilto nekroottisen kudoksen poistamista varten.

Kasvaimen jäämien nieleminen tulee estää.

Valmistetta saavat antaa ainoastaan eläinlääkärit.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Erityiset varotoimenpiteet, joita ammattikäyttäjän (eläinlääkärin) on noudatettava:

Eläinlääkärin on tiedotettava lemmikin omistajalle varotoimista, joita kotona on noudatettava.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tigilanolitiglaatille tai propyleeniglykolille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Valmiste on ärsyttävä ja mahdollisesti ihoa herkistävä.

Itselle annettu vahinkoinjektio voi aiheuttaa vakavia paikallisia tulehdusreaktioita, kuten kipua, turvotusta, punoitusta sekä mahdollisesti haavanmuodostusta tai nekroosia, jonka paraneminen saattaa kestää useita kuukausia. Valmisteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta vahinkoinjektiot voitaisiin välttää. Koira on pidettävä riittävän hyvin paikoillaan valmisteen antamisen aikana, tarpeen mukaan käyttäen sedaatiota. Käytä valmisteen antamiseen ruiskua, jossa on Luer-lukitus. Jos injisoit vahingossa valmistetta itseesi, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste.

Ihon tai silmien vahinkoaltistumista ja valmisteen nielemistä vahingossa on vältettävä. Valmistetta voi vuotaa injektiokohdasta heti injektion jälkeen. Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä ja/tai injektiokohtaa kosketettaessa on käytettävä henkilökohtaisia suojarusteita, kuten kertakäyttöisiä läpäisemättömiä suojakäsineitä ja suojalaseja. Jos iho tai silmät altistuvat valmisteelle, pese altistunut iho tai silmä toistuvasti vedellä. Jos paikallisia punoitus- ja turvotusoireita ilmenee tai jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste.

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Raskaana olevien ja imettävien naisten täytyy välttää huolellisesti injektoimasta vahingossa itseään ja koskemasta injektiokohtaa, vuotavaa valmistetta ja kasvainjätettä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläimen omistajan on noudatettava:

Haavassa oleva kuollut kudoks voi sisältää pieniä määriä tiglianolitiglaatin jäänteitä. Haava on pidettävä peitettynä, jos haavakudos vuotaa paljon, kuten ensimmäisinä viikkoina valmisteen antamisen jälkeen voi tapahtua. Jos haavan peittäminen on vasta-aiheista paranemisen kannalta, koira täytyy pitää poissa lasten ulottuvilta. Haavassa olevaa kuollutta kudosta saa käsitellä vain käyttämällä suojarusteita (kertakäyttöisiä suojakäsineitä).

Jos kosketat vahingossa haavassa olevaa kuollutta kudosta, kosketuskohta on pestävä huolellisesti. Kontaminoituneet alueet ja koiran peti on puhdistettava/pestävä huolellisesti.

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Raskaana olevien ja imettävien naisten on vältettävä huolellisesti koskemasta injektiokohtaa, vuotavaa valmistetta ja kasvainjätettä.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Syöttösolukasvainten käsittely voi aiheuttaa kasvainsolujen degranulaatiota. Degranulaatio voi aiheuttaa turvotusta ja punoitusta kasvaimen kohdalla ja sen ympäristössä sekä systeemisiä kliinisiä oireita, kuten mahahaavoja ja verenvuotoa, sekä mahdollisesti hengenvaarallisia komplikaatioita, kuten hypovoleemisen sokin ja/tai systeemisen tulehduksen. Jotta voitaisiin ehkäistä paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät syöttösolujen degranulaatioon ja histamiinin vapautumiseen, kaikille koirille on annettava ennen hoitoa ja sen jälkeen samanaikaista tukihoitoa, joka sisältää kortikosteroideja sekä H1- ja H2-reseptorin salpaajia.

Haavojen muodostuminen on toivottava reaktio hoidosta, ja sitä voi odottaa tämän eläinlääkevalmisteen käytön jälkeen kaikissa tapauksissa. Kenttätutkimuksessa haavan pinta-ala oli suurin seitsemän päivää hoidon jälkeen useimmilla potilailla; pienellä määrällä potilaita haavan koko kasvoi enintään 14 päivän ajan hoidon jälkeen. Useimmissa haavoissa epiteeli oli täysin muodostunut 28–42 vuorokauden kuluessa hoidosta (yksittäisissä tapauksissa haava parani 84 vuorokauden kuluessa). Useimmissa tapauksissa haavan ala kasvaa, kun kasvaimen koko kasvaa. Tämä ei kuitenkaan ennusta luotettavasti haavan kokoa tai vakavuutta eikä paranemisen kestoa. Tällaiset haavat paranevat granuloitumalla minimaalisin hoitotoimin. Haavanhoitotoimet voivat olla tarpeen hoidosta vastaavan eläinlääkärin harkinnan mukaan. Haavan koko vaikuttaa haavan paranemisnopeuteen.

Yleisesti ilmoitetut paikalliset haittavaikutukset, kuten kipua, injektiokohdan mustelmat/punoitus/turvotus, hoidetun raajan ontuminen ja haavanmuodostus, liittyvät paikalliseen

patologiaan. Haavat voivat kehittyä niin, että niistä tulee kasvaimen alkuperäistä kokoa huomattavasti suurempia.

Hyvin yleinen

Lievä tai kohtalainen:

Kipu injektioon yhteydessä.

Haavanmuodostus injektiokohdassa, mihin liittyy kipu ja ontuminen.

Oksentelu ja takykardia.

Yleinen

Vaikea:

Ontuminen, kipu, haavanmuodostus injektiokohdassa ja arven kuroutuminen.

Letargia.

Lievä tai kohtalainen:

Paikallisen imusolmukkeen suurentuminen, haavan infektio, mustelmat, punoitus ja turvotus.

Ripuli, anoreksia, laihtuminen, tiheä hengitys, letargia, kuume, virtsarakkotulehdus, ruokahalun heikkeneminen, uusi neoplastinen kyhmy, persoonallisuuden/käyttäytymisen muutokset, kutina, vapina ja ihoaavaumat.

Anemia, neutrofilia, lisääntynyt sauvatumaisten neutrofiilien määrä, hypoalbuminemia, leukosytoosi, monosytoosi ja kreatiinikinaasin kohonneet pitoisuudet.

Melko harvinainen

Vaikea:

Infektio/selluliitti, haavakate.

Anoreksia, ruokahalun heikkeneminen, uneliaisuus, takykardia, neuropatia ja kutina.

Leukosytoosi, lisääntynyt sauvatumaisten neutrofiilien määrä, trombositopenia ja kohonnut ALAT.

Kouristuskohtaukset, verenkiertohäiriöt ja olennaisen kudoksen menettäminen.

Lievä tai kohtalainen:

Haavan ympärille muodostuva ohimenevä kyhmy.

Kuivuminen, verenvuoto, sappitukos, polydipsia, polyuria, regurgitointi, mustat veriulosteet, ilmavaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, epäasianmukainen ulostaminen, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, nirhamat, ihotulehdus, nuoleminen, levottomuus.

Proteinuria, trombositosyytti, ALAT:n ja AFOS:n kohoaminen, bilirubiinin nousu, BUN-arvon nousu, GGT-arvon nousu, triglyseridien nousu ja hyperkalemia.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1 / 10 hoidetusta eläimestä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 100 hoidetusta eläimestä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden aikana koirilla tai imetyksen aikana jalostukseen tarkoitetuilla koirilla ei ole selvitetty. Eläinlääkevalmisteen käyttöä ei suositella tällaisilla eläimillä.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

Eläinlääkevalmisteen yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta kenttätutkimuksissa ei havaittu yhteisvaikutuksia, kun valmistetta annettiin yhdessä kortikosteroidien (prednisoni/prednisoloni) ja H1-

ja H2-reseptoreiden estäjien kanssa (esim. difenhydramiini / kloorifeniramiini ja famotidiini) tai huumaavien kipulääkkeiden (esim. tramadolihydrokloridi) kanssa.

Käyttöä yhdessä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa ei ole tutkittu pääasiallisessa kliinisessä tutkimuksessa, sillä niiden samanaikaista käyttöä kortikosteroidien kanssa ei suositella.

4.9 Annostus ja antotapa

Kasvaimensisäiseen käyttöön.

STELFONTA toimitetaan kertakäyttöisessä injektiopullossa kasvaimensisäiseen injektioon.

Käsiteltävän syöttösolukasvaimen pinnan täytyy olla eheä, jotta valmisteen vuotaminen kasvaimen pinnalta kasvaimensisäisen injektion jälkeen voitaisiin minimoida.

Ennen eläinlääkevalmisteen antamista on tärkeää aloittaa samanaikainen hoito (kortikosteroidit, H1- ja H2-reseptorien estäjät), jotta syöttösolujen degranulaation riski voidaan estää. Ks. kohta ”Samanaikainen hoito” jäljempänä.

Eläinlääkevalmiste annetaan kerta-annoksena 0,5 ml kasvaimen tilavuuden kuutiosenttiä (cm³) kohden. Koko määritetään annostelupäivänä (samanaikaisten hoitojen aloittamisen jälkeen) seuraavilla kaavoilla:

Kasvaimen koon laskenta:

Kasvaimen tilavuus (cm³) = ½ (pituus (cm) x leveys (cm) x korkeus (cm))

Annoksen laskenta:

Injektoitava STELFONTAn annostilavuus (ml) = kasvaimen tilavuus (cm³) x 0,5

Eläinlääkevalmisteen **enimmäisannos** on 0,15 ml/painokiloa kohden (mikä vastaa 0,15 mg tigilanolitiglaattia painokiloa kohden). Koiran enimmäisannos on 4 ml riippumatta kasvainten määrästä, kasvaimen tilavuudesta tai koiran painosta.

Eläinlääkevalmisteen **vähimmäisannos** on 0,1 ml huolimatta kasvaimen tilavuudesta tai koiran painosta.

Ennen hoitoa on tehtävä asianmukaiset hygieniatoimet (kuten karvojen leikkaaminen hoidettavalta alueelta).

Kun eläinlääkevalmisteen oikea annos on määritetty, ota vaadittava tilavuus steriiliin ruiskuun, jossa on Luer-lukitus, 23–27 G:n neulalla.

Kasvaimen manipulaatiota on vältettävä, jotta degranulaatio voidaan välttää. Valmiste injektoidaan työntämällä neula kasvaimeen yhden injektiokohdan läpi. Paina mäntää tasaisesti ja injisoi eläinlääkevalmiste kasvaimen eri kohtiin siirtämällä neulaa edestakaisin viuhkamaisesti. Eläinlääkevalmistetta saa injektoida ainoastaan kasvainmassaan (sitä ei saa injektoida marginaaleihin tai kasvaimen äärirajojen ulkopuolelle).

Kun eläinlääkevalmisteen koko annos on annettu, odota 5 sekunnin ajan että valmiste leviää kudokseen, ennen kuin poistat neulan kasvaimesta.

Hoidettu kohta on pidettävä peitettynä ensimmäisen päivän ajan hoidon jälkeen, jotta suora kosketus valmistejäämiin tai haavasta vuotavaan valmisteeseen sekä niiden nuoleminen estettäisiin. Käytä suojakäsineitä, kun käsittelet sidosta, välttääksesi kosketusta valmisteeseen. Jos haavakudos vuotaa

paljon, kuten ensimmäisinä viikkoina valmisteen antamisen jälkeen voi tapahtua, haava on pidettävä peitettynä.

Jos kasvainkudosta on jäljellä neljän viikon kuluttua ensimmäisen hoidon jälkeen ja jäljellä olevan massan pinta on eheä, voidaan antaa toinen annos. Jäännöskasvaimen koko on mitattava ja uusi annos on laskettava ennen kuin toinen annos annetaan.

Samanaikainen hoito

Seuraavat lääkkeet on annettava jokaisen STELFONTA-hoidon yhteydessä, jotta syöttösolujen mahdollinen degranulaatio voitaisiin ehkäistä:

Kortikosteroidit (suun kautta otettava prednisoni tai prednisoloni): aloita hoito kaksi vuorokautta ennen STELFONTA-hoitoa kokonaisannoksella 1 mg/kg annettuna 0,5 mg/kg suun kautta kahdesti vuorokaudessa, ja jatka saman päivittäisannoksen antamista vielä neljän vuorokauden ajan toimenpiteen jälkeen (eli yhteensä seitsemän vuorokautta). Vähennä annettava kortikosteroidi sen jälkeen kerta-annokseksi 0,5 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa, ja jatka hoitoa vielä kolme vuorokautta.

H1- ja H2-reseptoreiden salpaajat: aloita hoito samana päivänä kuin STELFONTA-hoito ja jatka hoitoa kahdeksan vuorokauden ajan (ks. kohta 5.1).

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Laboratoriokokeessa, jossa tutkittiin turvallisuutta nuorilla terveillä beaglekoirilla, havaittiin yliannostuksen oireita, kuten oksentelua, kun niille annettiin 0,05 mg tigilanolitiglaattia painokiloa kohden 15 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Lisää oireita, kuten hoipertelua, tiheää hengitystä ja kyljellään makaamista, ilmeni, kun koirille annettiin 0,10–0,15 mg tigilanolitiglaattia painokiloa kohden 15 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Nämä oireet olivat vakavia, mutta itsestään rajoittuvia. Apatiaa, mustuaisten laajenemista, kouristuskohtauksia ja lopulta kuolemaa havaittiin, kun koirille annettiin 0,225 mg painokiloa kohden 15 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona.

STELFONTAn yliannokselle ei ole tunnettua vastalääkettä. Jos häirtavaikutuksia ilmenee yliannostuksen yhteydessä tai sen jälkeen, annetaan tukihoidoa hoitavan eläinlääkärin harkinnan mukaan.

4.11 Varoaika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastinen aine – proteiinikinaasi C:n aktivaattori, tigilanolitiglaatti
ATCvet-koodi: QL01XX91

5.1 Farmakodynamiikka

Tigilanolitiglaatin farmakodynaamisia vaikutuksia on tutkittu useissa *in vitro*- ja *in vivo* -hiirimallitutkimuksissa. Farmakodynaamisia tutkimuksia ei ole tehty koirilla eikä syöttösolukasvainsoluilla. Nämä ei-kliiniset farmakologiset tutkimukset osoittivat, että tigilanolitiglaatti aktivoi proteiinikinaasi C:n signaalikaskadin. Lisäksi nekroosia tapahtuu soluissa, jotka ovat suorassa kosketuksessa tigilanolitiglaatin kanssa.

Yhden kasvaimensisäisen tigilanolitiglaatti-injektion osoitettiin aiheuttavan nopean ja paikallisen tulehdusreaktion proteiinikinaasi C:n aktivoitumisen johdosta, kasvaimen verisuonten vaurioitumista

ja kasvainsolujen kuoleman. Nämä prosessit johtavat verenvuotoiseen nekroosiin ja kasvainmassan tuhoutumiseen.

Tigilanolitiglaattihoito aiheutti koirilla akuutin tulehdusreaktion, johon kuului turvotus ja punoitus, jotka ulottuivat kasvaimen marginaaleihin ja lähiympäristöön. Tällaiset akuutit tulehdusreaktiot häviävät yleensä 48–96 tunnissa. Kasvaimen nekroottinen tuhoutuminen tapahtuu 4–7 vuorokauden kuluttua hoidosta, mutta joskus siinä kestää pidempään. Koirilla tämä ilmenee kasvaimen mustumisena, kutistumisena ja pehmenemisenä, sekä paksun eritteen vuotamisena. Erite koostuu kasvaimen jäänteistä ja kuivuneesta verestä. Nekroottinen kasvainmassa alkaa irrota iskeemisestä pinnasta, joka muodostaa taskua tai kraatteria muistuttavan haavan. Sen jälkeen terve granulaatiokudos täyttää nopeasti vastasyntyneen haavan pohjan. Haava umpeutuu kokonaan tavallisesti 4–6 viikossa.

Eläinlääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 123 asiakkaan omistamaa koiraa, joiden yksittäisen syöttösoluk kasvaimen koko oli enintään 10 cm³ ensimmäisen hoidon aikana.

Tutkimukseen otettiin vähintään yhden vuoden ikäisiä koiria, joilla oli diagnosoitu ihoalainen syöttösolukasvain kyynärpäähän tai kinnernivelen kohdalla tai distaalisesti siihen nähden tai ihon syöttösolukasvain, joka oli vaiheessa Ia tai IIIa WHO:n luokituksen mukaan ja joka ei ollut levinnyt paikalliseen imusolmukkeeseen, ja joilla ei ollut systeemisen sairauden oireita. Tutkimukseen osallistuneilla koirilla oli mitattavissa oleva kasvain, jonka tilavuus oli alle 10 cm³, joka ei ollut rikki tai hiertynyt ja joka ei ollut uusiutunut kasvain leikkauksen, sädehoidon tai systeemisen hoidon jälkeen.

Koirille annettiin seuraavaa samanaikaista lääkitystä. Prednisoni tai prednisoloni aloitettiin kaksi päivää ennen tutkimushoitoa annoksella 0,5 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä seitsemän päivän ajan (kaksi päivää ennen hoitoa, hoitopäivänä ja neljä päivää hoidon jälkeen). Sen jälkeen annettiin 0,5 mg/kg kerran päivässä vielä kolmen päivän ajan. Famotidiini (0,5 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä) ja difenhydramiini (2 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä) aloitettiin tutkimushoidon antopäivänä ja niiden antamista jatkettiin seitsemän päivän ajan. Eläinlääkevalmistetta annettiin kerran hoitopäivänä ja toisen kerran neljä viikkoa myöhemmin, jos jäännöskasvainta havaittiin. Kasvainvaste mitattiin RECIST-asteikolla: täydellinen vaste (CR), osittainen vaste (PR), vakaa tautitila (SD) tai etenevä tauti (PD).

Neljä viikkoa ensimmäisen hoidon jälkeen 60/80 koiralla (75 %) saatiin täydellinen vaste (CR). Neljä viikkoa tätä myöhemmin täydellinen vaste todettiin 8/18 jäljellä olevista koirista (44,4 %), jotka hoidettiin kaksi kertaa. Yhteensä 68/78 koiralla (87,2 %) saatiin täydellinen vaste eläinlääkevalmisteen yhden tai kahden annoksen jälkeen. Koirista, joilla saatiin täydellinen vaste ja jotka olivat saatavilla seurantaan varten 8 ja 12 viikkoa viimeisen injektion jälkeen, 59/59 koiraa (100 %) 8 viikon jälkeen ja 55/57 koiraa (96 %) 12 viikon jälkeen olivat taudittomia paikassa, jossa hoidettu kasvain oli.

Valmisteen tehoa kasvaimen, joiden pahanlaatuisuusaste on korkea (sytologisen gradeerauksen eli pahanlaatuisuusluokittelun mukaan), arvioitiin vain muutamassa tapauksessa. STELFONTAa annettiin koirille, joiden kolmestatoista kasvaimesta kymmenen oli luokiteltu korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi tai niitä epäiltiin korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi. Näistä viidellä saatiin täydellinen vaste 1 tai 2 hoitokerran jälkeen ja neljällä ei ollut kasvainta vielä 84 päivää viimeisen hoitokerran jälkeen. Niistä viidestä tapauksesta, joissa saatiin täydellinen vaste, kolme vahvistettiin korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi ja kahta epäiltiin korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi.

Tässä kliinisessä monikeskustutkimuksessa 98 prosentilla eläinlääkevalmisteella hoidetuista koirista muodostui haava hoidetun kasvaimen kohdalle (tavoiteltu hoitovaste). 56,5 prosenttia näistä haavoista

oli parantunut täysin päivänä 28 hoidon jälkeen. 42 päivää hoidon jälkeen 76,5 prosenttia haavoista oli parantunut täysin. 84 päivää hoidon jälkeen 96,5 prosenttia haavoista oli parantunut täysin.

5.2 Farmakokinetiikka

Tigilanolitiglaattia koskevia farmakokineettisiä parametreja arvioitiin tutkimuksessa, jossa seurattiin systeemisiä plasmapitoisuuksia suositellun hoitoannoksen kasvaimensisäisen injektion jälkeen kymmenellä koiralla, joista viidellä oli ihon syöttösolukasvain ja viidellä ihonalainen syöttösolukasvain. Käytetty annos oli 0,5 mg kasvaimen tilavuuden kuutiometriä (cm^3) kohden (= 0,5 ml/ cm^3). Kasvainten tilavuudet olivat välillä 0,1–6,8 cm^3 , joten annokset olivat välillä 0,002–0,145 mg painokiloa kohden (keskiarvo 0,071 mg painokiloa kohden).

Koska annosnopeudet vaihtelivat ja näytteenoton ajankohdissa oli rajoituksia, C_{max} - ja AUC-arvoja ei voitu määrittää luotettavasti, mutta mittausten mukaan C_{max} oli keskimäärin 5,86 ng/ml (vaihteluväli: 0,36–11,1 ng/ml) ja AUC_{last} keskimäärin 14,59 h*ng/ml (vaihteluväli: 1,62–28,92 h*ng/ml). Yksilöiden välistä vaihtelua on havaittu määritettäessä puoliintumisaikaa kasvaimensisäisen injektion jälkeen: 1,24–10,8 tuntia. Tigilanolitiglaatin kinetiikkaan saattaa liittyä ns. flip-flop-ilmiö (pitkäkestoinen vapautumisnopeus), koska merkittävästi lyhyempi puoliintumisaika (0,54 tuntia) määritettiin 12 koiralla 0,075 mg/kg:n laskimonsisäisen infuusion jälkeen.

Metaboliittien seulonta *in vitro* koiran maksan mikrosomeissa osoitti, että tigilanolitiglaatin puoliintumisaika maksasoluissa oli 21,8 minuuttia ja aineenvaihduntatuotteita oli yhteensä kolmelta. Aineenvaihduntatuotteet olivat polaarisempia ja paremmin hapettuneita kuin emoyhdiste. Tutkimusten mukaan joidenkin tämäntyyppisten funktionaaliryhmien substituutio vähensi biologista aktiivisuutta *in vitro* (> 60 X alentunut aktiivisuus proteiinikinaasi C:ssä emoyhdisteeseen verrattuna).

Tigilanolitiglaatin tai sen aineenvaihduntatuotteiden erityisreittiä ei ole määritetty. Eläinlääkevalmisteella hoidettujen koirien virtsa-, uloste- ja sylkinäytteiden analyysin mukaan tigilanolitiglaattia ilmeni eristetyissä näytteissä pitoisuuksina 11–44 ng/g (ml). Mitään trendiä tai johdonmukaisuutta ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Natriumasetaattitrihydraatti
Etikkahappo, väkevä
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 48 kuukautta.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: käytettävä heti.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Ei saa jäätyä.

Säilytä injektio-pullo ulkopakkauksessa valolta suojassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Väritön lasinen injektiopullo, jossa on päällystetty klooributyylidikumitulppa, alumiinisinetti ja polypropeeninuppi. Injektiopullon tilavuus on 2 ml.

Pakkauskoko:

Kartonkirasia sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/2/19/248/001

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15 tammikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{PP kuukausi VVVV}>

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa (<http://www.ema.europa.eu/>).

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**
- D. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Eläinlääkemääräys.

C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ

Ei oleellinen.

D. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

**. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Vain eläinlääkärin annettavaksi.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Kartonkirasia

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STELFONTA 1 mg/ml injektioneste, liuos koiralle
tigilanoli tigras

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

tigilanoli tigras 1 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

2 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Koira

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kasvaimensisäiseen käyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vahinkoinjektio on vaarallinen.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}
Käytä lävistetty pakkaus heti.

11. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojassa.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

16. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/19/248/001

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

Injektiopullo 2 ml

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STELFONTA 1 mg/ml injektioneste, liuos koiralle
tiglanoli tigras



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT

tiglanoli tigras 1 mg/ml

3. SISÄLLÖN PAINO, TILAVUUS TAI ANNOSMÄÄRÄ

2 ml

4. ANTOREITIT

Kasvaimensisäiseen käyttöön.

5. VAROAIKA (VAROAJAT)

6. ERÄNUMERO

Erä {numero}

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus heti.

8. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"

Eläimille.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE:
STELFONTA 1 mg/ml injektioneste, liuos koiralle

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

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

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STELFONTA 1 mg/ml injektioneste, liuos koiralle
tigilanolitiglaatti (tigilanoli tiglas)

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tigilanolitiglaatti (tigilanoli tiglas) 1 mg

4. KÄYTTÖAIHEET

Seuraaventyyppisten koiran metastasoimattomien (WHO:n levinneisyysmääritys) syöttösolukasvainten hoitoon tapauksissa, joissa kasvainta ei voida poistaa kirurgisesti:

- ihon syöttösolukasvaimet (missä tahansa kohdassa koirassa)
- ihonalaiset syöttösolukasvaimet, jotka sijaitsevat kyynär- tai kinnernivelen kohdalla tai niistä distaalisesti.

Kasvaimen tilavuus saa olla enintään 8 cm³, ja siihen on päästävä käsiksi kasvaimensisäistä injektiota varten.

5. VASTA-AIHEET

Jotta valmisteen vuotaminen kasvaimen pinnalta injektion antamisen jälkeen olisi mahdollisimman vähäistä, sitä ei pidä käyttää syöttösolukasvaimen, jonka pinta ei ole eheä.

Valmistetta ei tule antaa suoraan kirurgiseen marginaaliin kasvaimen kirurgisen poistamisen jälkeen.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Syöttösolukasvainten käsittely voi aiheuttaa kasvainsolujen degranulaatiota. Degranulaatio voi aiheuttaa turvotusta ja punoitusta kasvaimen kohdalla ja sen ympäristössä sekä yleistyneitä oireita, kuten mahahaavoja ja verenvuotoa, sekä mahdollisesti hengenvaarallisia komplikaatioita, kuten verenvuotosokin ja/tai yleistyneen tulehduksen. Jotta voitaisiin ehkäistä paikallisia ja yleistyneitä haittavaikutuksia, jotka liittyvät syöttösolujen jyvästen vähenemiseen eli degranulaatioon ja histamiinin vapautumiseen, kaikille koirille on annettava ennen hoitoa ja sen jälkeen samanaikaista tukihoitoa, joka sisältää kortikosteroideja sekä H1- ja H2-reseptorin salpaajia.

Haavojen muodostuminen on toivottava reaktio hoidosta, ja sitä voi odottaa tämän eläinlääkevalmisteen käytön jälkeen kaikissa tapauksissa. Kenttätutkimuksessa haavan pinta-ala oli suurin seitsemän päivää hoidon jälkeen useimmilla potilailla; pienellä määrällä potilaita haavan koko kasvoi enintään 14 päivän ajan hoidon jälkeen. Useimmissa haavoissa epiteeli oli täysin muodostunut 28–42 vuorokauden kuluessa hoidosta (yksittäisissä tapauksissa haava parani 84 vuorokauden kuluessa). Useimmissa tapauksissa haavan ala kasvaa, kun kasvaimen koko kasvaa. Tämä ei kuitenkaan ennusta luotettavasti haavan kokoa tai vakavuutta eikä paranemisen kestoa. Tällaiset haavat paranevat granuloitumalla minimaalisin hoitotoimin. Haavanhoitotoimet voivat olla tarpeen hoidosta vastaavan eläinlääkärin harkinnan mukaan. Haavan koko vaikuttaa haavan paranemiskohteeseen.

Yleisesti ilmoitetut paikalliset haittavaikutukset, kuten kipua, injektiokohdan mustelmat/punoiutus/turvotus, hoidetun raajan ontuminen ja haavanmuodostus, liittyvät paikalliseen patologiaan. Haavat voivat kehittyä niin, että niistä tulee kasvaimen alkuperäistä kokoa huomattavasti suurempia.

Hyvin yleinen

Lievä tai kohtalainen:

Kipu injektioon yhteydessä.

Haavanmuodostus injektiokohdassa, mihin liittyy kipua ja ontuminen.

Oksentelu ja sydämen tiheälyöntisyys.

Yleinen

Vaikea:

Ontuminen, kipua, haavanmuodostus injektiokohdassa ja arven kuroutuminen.

Uneliaisuus.

Lievä tai kohtalainen:

Paikallisen imusolmukkeen suurentuminen, haavan infektio, mustelmat, punoiutus ja turvotus.

Ripuli, syömättömyys, laihtuminen, tiheä hengitys, uneliaisuus, kuume, virtsarakkotulehdus, ruokahalun heikkeneminen, uusi kasvainkyhmy, persoonallisuuden/käyttäytymisen muutokset, kutina, vapina ja ihohaavaumat.

Veren punasolujen vähyys, veren valkosolujen runsaus, lisääntynyt sauvatumaisten valkosolujen määrä, veren albumiinin niukkuus ja kreatiinihämöinin kohonnut pitoisuus.

Melko harvinainen

Vaikea:

Infektio/selluliitti (ihonalaisen sidokudoksen etenevä bakteeritulehdus), haavakate.

Syömättömyys, ruokahalun heikkeneminen, uneliaisuus, sydämen tiheälyöntisyys, ääreishermon sairaus ja kutina.

Veren valkosolujen runsaus, lisääntynyt sauvatumaisten valkosolujen määrä, verihiutalekato ja kohonnut ALAT.

Kouristuskohtaukset, verenkiertohäiriöt ja olennaisen kudoksen menettäminen.

Lievä tai kohtalainen:

Haavan ympärille muodostuva ohimenevä kyhmy.

Kuivuminen, verenvuoto, sappitukos, runsasjuontisuus, runsasvirtsaus, ruoan käänteisvirtaus, mustat veriulosteet, ilmavaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, epäasianmukainen ulostaminen, täpläinen ja näppyäinen ihottuma, nirhamat, ihotulehdus, nuoleminen, levottomuus.

Valkuaisvirtsaisuus, verihiutaleiden runsaus, ALAT:n ja AFOS:n kohoaminen, bilirubiinin nousu, BUN-arvon nousu, GGT-arvon nousu, triglyseridien nousu ja veren kaliumarvon nousu.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Koira



8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

STELFONTA toimitetaan kertakäyttöisessä injektio-pullossa kasvaimensisäiseen (IT) injektioon.

Käsiteltävän syöttösolukasvaimen pinnan täytyy olla eheä, jotta valmisteeseen vuotaminen kasvaimensisäiseen injektioon jälkeen kasvaimen pinnalta voitaisiin minimoida.

Ennen eläinlääkevalmisteen antamista on tärkeää aloittaa samanaikainen hoito (kortikosteroidit, H1- ja H2-reseptorien estäjät), jotta syöttösolujen degranulaation riski voidaan estää. Ks. kohta ”Samanaikainen hoito” jäljempänä.

Eläinlääkevalmiste annetaan kerta-annoksena 0,5 ml kasvaimen tilavuuden kuutiometriä (cm³) kohden. Koko määritetään annostelupäivänä (samanaikaisten hoitojen aloittamisen jälkeen) seuraavilla kaavoilla:

Kasvaimen koon laskenta:

Kasvaimen tilavuus (cm³) = ½ (pituus (cm) x leveys (cm) x korkeus (cm))

Annoksen laskenta:

Injektoitava STELFONTAn annostilavuus (ml) = kasvaimen tilavuus (cm³) x 0,5

Eläinlääkevalmisteen **enimmäisannos** on 0,15 ml/painokiloa kohden (mikä vastaa 0,15 mg tigilanolitiglaattia painokiloa kohden). Koiran enimmäisannos on 4 ml riippumatta kasvainten määrästä, kasvaimen tilavuudesta tai koiran painosta.

Eläinlääkevalmisteen **vähimmäisannos** on 0,1 ml huolimatta kasvaimen tilavuudesta tai koiran painosta.

9. ANNOSTUSOHJEET

Ennen hoitoa on tehtävä asianmukaiset hygieniatoimet (kuten karvojen leikkaaminen hoidettavalta alueelta).

Kun eläinlääkevalmisteen oikea annos on määritetty, ota vaadittava tilavuus steriiliin ruiskuun, jossa on Luer-lukitus, 23–27 G:n neulalla.

Kasvaimen manipulaatiota on vältettävä, jotta degranulaatio voidaan välttää. Valmiste injektoidaan työntämällä neula kasvaimen yhden injektiokohdan läpi. Paina mäntää tasaisesti ja injisoi eläinlääkevalmiste kasvaimen eri kohtiin siirtämällä neulaa edestakaisin viuhkamaisesti. Eläinlääkevalmistetta saa injektoida ainoastaan kasvainmassaan (sitä ei saa injektoida marginaaleihin tai kasvaimen ääri rajojen ulkopuolelle).

Kun eläinlääkevalmisteen koko annos on annettu, odota 5 sekunnin ajan että valmiste leviää kudokseen, ennen kuin poistat neulan kasvaimesta.

Hoidettu kohta on pidettävä peitettynä ensimmäisen päivän ajan hoidon jälkeen, jotta suora kosketus valmistejäämiin tai haavasta vuotavaan valmisteeseen sekä niiden nuoleminen estettäisiin. Käytä suojakäsineitä, kun käsittelet sidosta, välttääksesi kosketusta valmisteeseen. Jos haavakudos vuotaa paljon, kuten ensimmäisinä viikkoina valmisteen antamisen jälkeen voi tapahtua, haava on pidettävä peitettynä.

Jos kasvainkudosta on jäljellä neljän viikon kuluttua ensimmäisen hoidon jälkeen ja jäljellä olevan massan pinta on eheä, voidaan antaa toinen annos. Jäännöskasvaimen koko on mitattava ja uusi annos on laskettava ennen kuin toinen annos annetaan.

Samanaikainen hoito

Seuraavat lääkkeet on annettava jokaisen STELFONTA-hoidon yhteydessä, jotta syöttösolujen mahdollinen degranulaatio voitaisiin ehkäistä:

Kortikosteroidit (suun kautta otettava prednisoni tai prednisoloni): aloita hoito kaksi vuorokautta ennen STELFONTA-hoitoa kokonaisannoksella 1 mg/kg annettuna 0,5 mg/kg suun kautta kahdesti vuorokaudessa, ja jatka saman päivittäisannoksen antamista vielä neljän vuorokauden ajan toimenpiteen jälkeen (eli yhteensä seitsemän vuorokautta). Vähennä annettava kortikosteroidi sen jälkeen kerta-annokseksi 0,5 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa, ja jatka hoitoa vielä kolme vuorokautta.

H1- ja H2-reseptoreiden salpaajat: aloita hoito samana päivänä kuin STELFONTA-hoito ja jatka hoitoa kahdeksan vuorokauden ajan.

10. VAROAIKA (VAROAJAT)

Ei oleellinen.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojassa.

Käytä lävistetty pakkaus heti.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä tai ulkopakkauksessa merkinnän EXP jälkeen. Erääntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

STELFONTAn vaikutus syöttösolukasvaimiin rajoittuu injektiokohtaan, koska se ei vaikuta systeemisesti. Siksi STELFONTAa ei pidä käyttää, jos kyseessä on etäpesäkkeinen sairaus. Hoito ei ehkäise uusien syöttösolukasvainten kehittymistä.

Hoito muuttaa kudusrakennetta. Siksi on epätodennäköistä, että hoidon jälkeen saataisiin täsmällinen histologinen kasvaimen pahanlaatuisuusmäärittäminen.

Eläimiä koskevat erityiset varoitukset:

Valmistetta täytyy antaa ainoastaan kasvaimensisäisesti, sillä muihin injektioireitteihin liittyy haittavaikutuksia. Vahinkoinjektiota laskimoon täytyy välttää aina, sillä siitä odotetaan aiheutuvan vakavia yleistyneitä vaikutuksia.

Kun tigilanolitiglaattia injektioitiin ihonalaisiin kudoksiin, koirilla ilmeni levottomuutta ja ääntelyä sekä vakavia paikallisia reaktioita injektiokohdissa, vaikka pitoisuus oli alhainen tai annos oli pieni. Injektio kasvaimen liittymättömään kudokseen voi aiheuttaa ohimenevää paikallista vastetta, josta seuraa paikallinen tulehdus, turvotusta, punoitusta ja kipua. Haavanmuodostusta on havaittu tigilanolitiglaatin ihonalaisen injektion jälkeen.

Hoidosta aiheutuu merkittävä paikallinen tulehdusreaktio, joka kestää yleensä noin seitsemän vuorokautta. Lisäkivunlievityksen tarvetta on harkittava eläinlääkärin kliinisen arvioinnin mukaan. Mahdollisten haavasidosten täytyy olla väljiä paikallisen turvotuksen varalta.

Limakalvon ja ihon raja-alueilla (silmäluomissa, ulkosynnyttimissä, esinahan aukossa, peräaukossa tai suussa) ja kehon ulokkeissa (kuten tassuissa ja hännässä) sijaitsevien kasvainten hoitaminen voi heikentää toiminnallisuutta, ja kehon ulokkeissa se voi johtaa verenkierron paikalliseen heikkenemiseen johtuen paikallisesta tulehdusreaktiosta hoitokohdassa, ja kudoksen menettämiseen sekä mahdolliseen amputaatiotarpeeseen.

Valmiste on ärsyttävä. Siksi valmisteen käyttöä herkkien kudosten ja erityisesti silmien läheisyydessä on vältettävä.

Jotta voitaisiin ehkäistä paikallisia ja yleistyneitä haittavaikutuksia, jotka liittyvät syöttösolujen jyvästen vähenemiseen eli degranulaatioon ja histamiinin vapautumiseen, kaikille koirille on annettava ennen hoitoa ja sen jälkeen samanaikaista tukihoidoa, joka sisältää kortikosteroideja sekä H1- ja H2-reseptorin salpaajia.

Omistajia on neuvottava tarkkailemaan merkkejä mahdollisista syöttösolujen degranulaatioreaktioista. Tällaisia ovat esimerkiksi oksentelu, syömättömyys, vaikea kipu, uneliaisuus, ruokahaluttomuus ja laaja-alainen turvotus. Jos degranulaatiosta on havaittavissa merkkejä, hoitavaan eläinlääkəriin on otettava välittömästi yhteyttä, jotta asianmukainen hoito voitaisiin aloittaa heti.

Hoidon jälkeen on aina pidettävä juomavettä saatavilla.

Valmisteen turvallisuutta ei ole vahvistettu alle 12 kuukauden ikäisillä koirilla.

Jos kasvain sijaitsee täysin ihonalaisessa kudoksessa eikä ulotu lainkaan verinahkaan, voi olla vaikeaa muodostaa aukko kuolioituneen kudoksen poistamiseksi. Tällöin voi olla tarpeen tehdä viilto kuolioituneen kudoksen poistamista varten.

Kasvaimen jäämien nieleminen tulee estää.

Valmistetta saavat antaa ainoastaan eläinlääkärit.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Erityiset varotoimenpiteet, joita ammattikäyttäjän (eläinlääkärin) on noudatettava:

Eläinlääkärin on tiedotettava lemmikin omistajalle varotoimista, joita kotona on noudatettava.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tigilanolitiglaatille tai propyleeniglykolille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Valmiste on ärsyttävä ja mahdollisesti ihoa herkistävä.

Itselle annettu vahinkoinjektio voi aiheuttaa vakavia paikallisia tulehdusreaktioita, kuten kipua, turvotusta, punoitusta sekä mahdollisesti haavanmuodostusta tai kuoliota, jonka paraneminen saattaa kestää useita kuukausia. Valmisteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta vahinkoinjektiot voitaisiin välttää. Koira on pidettävä riittävän hyvin paikoillaan valmisteen antamisen aikana, tarpeen mukaan käyttäen lääkinnällistä rauhoitusta. Käytä valmisteen antamiseen ruiskua, jossa on Luer-lukitus. Jos injisoit vahingossa valmistetta itseesi, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste.

Ihon tai silmien vahinkoaltistumista ja valmisteen nielemistä vahingossa on vältettävä. Valmistetta voi vuotaa injektiokohdasta heti injektion jälkeen. Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä ja/tai injektiokohtaa kosketettaessa on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita, kuten kertakäyttöisiä läpäisemättömiä suojakäsineitä ja suojalaseja. Jos iho tai silmät altistuvat valmisteelle, pese altistunut iho tai silmä toistuvasti vedellä. Jos paikallisia punoitus- ja turvotusoireita ilmenee tai jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste.

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Raskaana olevien ja imettävien naisten täytyy välttää huolellisesti injektioimasta vahingossa itseään ja koskemasta injektiokohtaa, vuotavaa valmistetta ja kasvainjätettä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläimen omistajan on noudatettava:

Haavassa oleva kuollut kudokse voi sisältää pieniä määriä tigilanolitiglaatin jäänteitä. Jos haavakudos vuotaa paljon, kuten ensimmäisinä viikkoina valmisteen antamisen jälkeen voi tapahtua, haava on pidettävä peitettynä. Jos haavan peittäminen on vasta-aiheista paranemisen kannalta, koira täytyy pitää poissa lasten ulottuvilta. Haavassa olevaa kuollutta kudosta saa käsitellä vain käyttämällä suojavarusteita (kertakäyttöisiä suojakäsineitä)

Jos kosketat vahingossa haavassa olevaa kuollutta kudosta, kosketuskohta on pestävä huolellisesti. Saastuneet alueet ja koiran peti on puhdistettava/pestävä huolellisesti.

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Raskaana olevien ja imettävien naisten on vältettävä huolellisesti koskemasta injektiokohtaa, vuotavaa valmistetta ja kasvainjätettä.

Tiineys, imetys ja hedelmällisyys:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden aikana tai imetyksen aikana jalostukseen tarkoitetuilla koirilla ei ole selvitetty. Eläinlääkevalmisteen käyttöä ei suositella tällaisilla eläimillä.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei tunneta.

Eläinlääkevalmisteen yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta kenttätutkimuksissa ei havaittu yhteisvaikutuksia, kun eläinlääkevalmistetta annettiin yhdessä kortikosteroidien (prednisoni/prednisoloni) ja H1- ja H2-reseptoreiden estäjien kanssa (esim. difenhydramiini / kloorifeniramiini ja famotidiini) tai huumaavien kipulääkkeiden (esim. tramadolihydrokloridi) kanssa.

Käyttöä yhdessä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa ei ole tutkittu pääasiallisessa kliinisessä tutkimuksessa, sillä niiden samanaikaista käyttöä kortikosteroidien kanssa ei suositella.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Laboratoriokokeessa, jossa tutkittiin turvallisuutta nuorilla terveillä beaglekoirilla, havaittiin yliannostuksen oireita, kuten oksentelua, kun niille annettiin 0,05 mg tigilanolitiglaattia painokiloa kohden 15 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Lisää oireita, kuten hoipertelua, tiheää hengitystä ja kyljellään makaamista, ilmeni, kun koirille annettiin 0,10–0,15 mg tigilanolitiglaattia painokiloa kohden 15 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Nämä oireet olivat vakavia mutta itsestään rajoittuvia. Apatiaa, mustuaisten laajenemista, kouristuskohauksia ja lopulta kuolemaa havaittiin, kun koirille annettiin 0,225 mg painokiloa kohden 15 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona.

STELFONTAn yliannokselle ei ole tunnettua vastalääkettä. Jos haittavaikutuksia ilmenee yliannostuksen yhteydessä tai sen jälkeen, annetaan tukihoidoa hoitavan eläinlääkärin harkinnan mukaan.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoko: 2 ml:n injektiopullo

Vaikutusmekanismi

Tigilanolitiglaatin farmakodynaamisia vaikutuksia on tutkittu useissa *in vitro*- ja *in vivo* -hiirimallitutkimuksissa. Farmakodynaamisia tutkimuksia ei ole tehty koirilla eikä syöttösolukasvainsoluilla. Nämä ei-kliiniset farmakologiset tutkimukset osoittivat, että tigilanolitiglaatti aktivoi proteiinikinaasi C:n signaalikaskadin. Lisäksi nekroosia tapahtuu soluissa, jotka ovat suorassa kosketuksessa tigilanolitiglaatin kanssa.

Yhden kasvaimensisäisen tigilanolitiglaatti-injektion osoitettiin aiheuttavan nopean ja paikallisen tulehdusreaktion proteiinikinaasi C:n aktivoitumisen johdosta, kasvaimen verisuonten vaurioitumista ja kasvainsolujen kuoleman. Nämä prosessit johtavat verenvuotoiseen nekroosiin ja kasvainmassan tuhoutumiseen.

Tigilanolitiglaattihoito aiheutti koirilla akuutin tulehdusreaktion, johon kuului turvotus ja punoitus, jotka ulottuivat kasvaimen marginaaleihin ja lähiympäristöön. Tällaiset akuutit tulehdusreaktiot häviävät yleensä 48–96 tunnissa. Kasvaimen nekroottinen tuhoutuminen tapahtuu 4–7 vuorokauden kuluttua hoidosta mutta on joskus hitaampaa. Koirilla tämä ilmenee kasvaimen mustumisena, kutistumisena ja pehmenemisenä, sekä paksun eritteen vuotamisena. Erite koostuu kasvaimen jäänteistä ja kuivuneesta verestä. Nekroottinen kasvainmassa alkaa irrota iskeemisestä pinnasta, joka muodostaa taskua tai kraatteria muistuttavan haavan. Sen jälkeen terve granulaatiokudos täyttää nopeasti vastasyntyneen haavan pohjan. Haava umpeutuu kokonaan tavallisesti 4–6 viikossa.

Teho

Eläinlääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 123 asiakkaan omistamaa koira, joiden yksittäisen syöttösolukasvaimen koko oli enintään 10 cm³ ensimmäisen hoidon aikana.

Tutkimukseen otettiin vähintään yhden vuoden ikäisiä koiria, joilla oli diagnosoitu ihoalainen syöttösolukasvain kyynärpäähän tai kinnernivelen kohdalla tai distaalisesti niihin nähden tai ihon syöttösolukasvain, joka oli vaiheessa Ia tai IIIa WHO:n luokituksen mukaan ja joka ei ollut levinnyt paikalliseen imusolmukkeeseen, tai joilla ei ollut yleistyneen sairauden kliinisiä merkkejä. Tutkimukseen osallistuneilla koirilla oli mitattavissa oleva kasvain, jonka tilavuus oli alle 10 cm³, joka ei ollut rikki tai hiertynyt ja joka ei ollut uusiutunut kasvain leikkauksen, sädehoidon tai systeemisen hoidon jälkeen.

Koirille annettiin seuraavaa samanaikaista lääkitystä. Prednisoni tai prednisoloni aloitettiin kaksi päivää ennen tutkimushoitoa annoksella 0,5 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä seitsemän päivän ajan (kaksi päivää ennen hoitoa, hoitopäivänä ja neljä päivää hoidon jälkeen). Sen jälkeen annettiin 0,5 mg/kg kerran päivässä vielä kolmen päivän ajan. Famotidiini (0,5 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä) ja difenhydramiini (2 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä) aloitettiin tutkimushoidon antopäivänä ja niiden antamista jatkettiin seitsemän päivän ajan. Eläinlääkevalmistetta annettiin kerran hoitopäivänä ja toisen kerran neljä viikkoa myöhemmin, jos jäännöskasvainta havaittiin. Kasvainvaste mitattiin RECIST-asteikolla: täydellinen vaste, osittainen vaste, vakaa tautitila tai etenevä tauti.

Neljä viikkoa ensimmäisen hoidon jälkeen 60/80 koiralla (75 %) saatiin täydellinen vaste. Neljä viikkoa tätä myöhemmin täydellinen vaste todettiin 8/18 jäljellä olevista koirista (44,4 %), jotka hoidettiin kaksi kertaa. Yhteensä 68/78 koiralla (87,2 %) saatiin täydellinen vaste eläinlääkevalmisteen yhden tai kahden annoksen jälkeen. Koirista, joilla saatiin täydellinen vaste ja jotka olivat saatavilla seurantaa varten 8 ja 12 viikkoa viimeisen injektion jälkeen, 59/59 koira (100 %) 8 viikon jälkeen ja 55/57 koira (96 %) 12 viikon jälkeen olivat taudittomia paikassa, jossa hoidettu kasvain oli.

Valmisteen tehoa kasvaimen, joiden pahanlaatuisuusaste on korkea (sytologisen pahanlaatuisuusluokittelun mukaan), arvioitiin vain muutamassa tapauksessa. STELFONTAa annettiin koirille, joiden kolmestatoista kasvaimesta kymmenen oli luokiteltu korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi tai niitä epäiltiin korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi. Näistä viidellä saatiin täydellinen vaste 1 tai 2 hoitokerran jälkeen ja neljällä ei ollut kasvainta vielä 84 päivää viimeisen hoitokerran jälkeen. Niistä viidestä tapauksesta, joissa saatiin täydellinen vaste, kolme vahvistettiin korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi ja kahta epäiltiin korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi.

Tässä kliinisessä monikeskustutkimuksessa 98 prosentilla eläinlääkevalmisteella hoidetuista koirista muodostui haava hoidetun kasvaimen kohdalle (tavoiteltu hoitovaste). 56,5 prosenttia näistä haavoista oli parantunut täysin päivänä 28 hoidon jälkeen. 42 päivää hoidon jälkeen 76,5 prosenttia haavoista oli parantunut täysin. 84 päivää hoidon jälkeen 96,5 prosenttia haavoista oli parantunut täysin.

Farmakokinetiikka

Tigilanolitiglaattia koskevia farmakokineettisiä parametreja arvioitiin tutkimuksessa, jossa seurattiin systeemisiä plasmapitoisuuksia suositellun hoitoannoksen kasvaimensisäisen injektion jälkeen kymmenellä koiralla, joista viidellä oli ihon syöttösolukasvain ja viidellä ihonalainen syöttösolukasvain. Käytetty annos oli 0,5 mg kasvaimen tilavuuden kuutiometriä (cm³) kohden (= 0,5 ml/cm³). Kasvainten tilavuudet olivat välillä 0,1–6,8 cm³, joten annokset olivat välillä 0,002–0,145 mg painokiloa kohden (keskiarvo 0,071 mg painokiloa kohden).

Koska annosnopeudet vaihtelivat ja näytteenoton ajankohdissa oli rajoituksia, C_{max}- ja AUC-arvoja ei voitu määrittää luotettavasti, mutta mittausten mukaan C_{max} oli keskimäärin 5,86 ng/ml (vaihteluväli: 0,36–11,1 ng/ml) ja AUC_{last} keskimäärin 14,59 h*ng/ml (vaihteluväli: 1,62–28,92 h*ng/ml). Yksilöiden välistä vaihtelua on havaittu määritettäessä puoliintumisaikaa kasvaimensisäisen injektion jälkeen: 1,24–10,8 tuntia. Tigilanolitiglaatin kinetiikkaan saattaa liittyä ns. flip-flop-ilmiö (pitkäkestoinen vapautumisnopeus), koska merkittävästi lyhyempi puoliintumisaika (0,54 tuntia) määritettiin 12 koiralla 0,075 mg/kg:n laskimonsisäisen infuusion jälkeen.

Metaboliittien seulonta *in vitro* koiran maksan mikrosomeissa osoitti, että tigilanolitiglaatin puoliintumisaika maksasoluissa oli 21,8 minuuttia ja aineenvaihduntatuotteita oli yhteensä kolmelta. Aineenvaihduntatuotteet olivat polaaraisempia ja paremmin hapettuneita kuin emoyhdiste. Tutkimusten mukaan joidenkin tämän tyyppisten funktionaaliyryhmien substituutio vähensi biologista aktiivisuutta *in vitro* (> 60 X alentunut aktiivisuus proteiinikinaasi C:ssä emoyhdisteeseen verrattuna).

Tigilanolitiglaatin tai sen aineenvaihduntatuotteiden erityisreittiä ei ole määritetty. Eläinlääkevalmisteella hoidettujen koirien virtsa-, uloste- ja sylkinäytteiden analyysin perusteella tigilanolitiglaattia esiintyi eristetyissä näytteissä pitoisuuksina 11–44 ng/g (ml). Mitään trendiä tai johdonmukaisuutta ei havaittu.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prantsusmaa
Puh: +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

Ranska

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

Irlanti

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugali

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

VIRBAC

Via Ettore Bugatti, 15
IT-20142 Milano
Puh: + 39 02 40 92 47 1

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

Sverige

VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige
SE-171 21 Solna
Ruotsi
Puh: +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