

**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

Koiran metastasoimattomien (WHO:n levinneisyysmääritys) ihon syöttösolukasvainten ja kyynär- tai kinnernivelen kohdalla tai niistä distaalisesti sijaitsevien ihonalaisten syöttösolukasvainten hoitoon tapauksissa, joissa kasvainta ei voida poistaa kirurgisesti.

Kasvaimen tilavuus saa olla enintään 8 cm<sup>3</sup>, 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 kudoserakennetta. 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.

Kasvainien käsitteleminen limakalvoilla (silmäluomissa, ulkosynnyttimissä, esinahan aukossa, peräaukossa tai suussa) ja kehon kärkiosissa (kuten tassuissa ja hännässä) voi heikentää toiminnallisuutta hoidosta aiheutuvan kudoksen menetyksen takia.

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 tukihoitoa, 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.

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 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 kudoks voi sisältää pieniä määriä tigilanolitiglaatin 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 suojavarusteita (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 kipu, 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 ihohaavaumat.  
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, trombosytopenia ja kohonnut ALAT.  
Kouristuskohtaukset.

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, trombosytoosi, 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 valmistein 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 kuutiometriä (cm<sup>3</sup>) kohden. Koko määritetään annostelupäivänä (samanaikaisten hoitojen aloittamisen jälkeen) seuraavilla kaavoilla:

Kasvaimen koon laskenta:

$$\text{Kasvaimen tilavuus (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{pituus (cm)} \times \text{leveys (cm)} \times \text{korkeus (cm)})$$

Annoksen laskenta:

$$\text{Injektoitava STELFONTAn annostilavuus (ml)} = \text{kasvaimen tilavuus (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

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 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 estettäisiin. Käytä suojakäsineitä, kun käsittelet sidosta, välttääksesi kosketusta valmisteeseen. Jos haavakudos vuotaa paljon, kuten ensimmäisinä viikkoina valmistein 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 haittavaikutuksia ilmenee yliannostuksen yhteydessä tai sen jälkeen, annetaan tukihoidoa hoitavan eläinlääkärin harkinnan mukaan.

#### **4.11 Varo aika**

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 syöttösolukasvaimen koko oli enintään 10 cm<sup>3</sup> ensimmäisen hoidon aikana.

Tutkimukseen otettiin vähintään yhden vuoden ikäisiä koiria, joilla oli diagnosoitu ihoalainen syöttösolukasvain kynnärpään 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 cm<sup>3</sup>, 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 seurantaa 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 ihoalainen syöttösolukasvain. Käytetty annos oli 0,5 mg kasvaimen tilavuuden kuutiometriä (cm<sup>3</sup>) kohden (= 0,5



ml/cm<sup>3</sup>). Kasvainten tilavuudet olivat välillä 0,1–6,8 cm<sup>3</sup>, 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<sub>max</sub>- ja AUC-arvoja ei voitu määrittää luotettavasti, mutta mittausten mukaan C<sub>max</sub> oli keskimäärin 5,86 ng/ml (vaihteluväli: 0,36–11,1 ng/ml) ja AUC<sub>last</sub> 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 kolmetoista. 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 Kesto aika**

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 injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojassa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

Väritön lasinen injektiopullo, jossa on päällystetty klooributyylimuovipulppa, alumiinisinetti ja polypropyleninuppi. Injektiopullon tilavuus on 2 ml.

#### Pakkaus koko:

Kartonkirasia sisältää yhden injektiopullon.

## **6.6 Erityiset varotoimet 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: 15/01/2020

## **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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> avenue  
2065m L I D  
06516 Carros  
Ranska

**2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET**

Yksi ml sisältää:

**Vaikuttava aine:**

Tigilanolitiglaatti (tigilanoli tigras) 1 mg

**4. KÄYTTÖAIHEET**

Koiran ihon syöttösolukasvainten ja kyynär- tai kinnernivelen kohdalla tai niistä ulompana sijaitsevien ihonalaisten syöttösolukasvainten hoitoon tapauksissa, joissa etäpesäkkeitä ei ole (WHO:n levinneisyysmääritys), ja kasvainta ei voida poistaa kirurgisesti.

Kasvaimen tilavuus saa olla enintään 8 cm<sup>3</sup>, 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 paranemisnopeuteen.

Yleisesti ilmoitetut paikalliset haittavaikutukset, kuten kipu, 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 injektioyhteydessä.

Haavanmuodostus injektiokohdassa, mihin liittyy kipua ja ontumista.

Oksentelu ja sydämen tiheälyöntisyys.

#### Yleinen

Vaikea:

Ontuminen, kipua, haavanmuodostus injektiokohdassa ja arven kuroutuminen.

Uneliaisuus.

Lievä tai kohtalainen:

Paikallisen imusolmukkeen suurentuminen, haavan infektio, mustelmat, punoitus 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 kreatiinihämöniin kohonneet pitoisuudet.

#### 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.

Kouristuskohdaukset.

Lievä tai kohtalainen:

Haavan ympärille muodostuva ohimenevä kyhmy.

Kuivuminen, verenvuoto, sappitukos, runsasjuontisyys, runsasvirtsaisyys, ruoan käänteisvirtaus, mustat veriulosteet, ilmavaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, epäasianmukainen ulostaminen, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, nirhamat, ihotulehdus, nuoleminen, levottomuus.

Valkuaisvirtsaisyys, 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 valmisteen vuotaminen kasvaimensisäisen injektion 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 (cm<sup>3</sup>) kohden. Koko määritetään annostelupäivänä (samanaikaisten hoitojen aloittamisen jälkeen) seuraavilla kaavoilla:

Kasvaimen koon laskenta:

$$\text{Kasvaimen tilavuus (cm}^3\text{)} = \frac{1}{2} (\text{pituus (cm)} \times \text{leveys (cm)} \times \text{korkeus (cm)})$$

Annoksen laskenta:

$$\text{Injektoitava STELFONTAn annostilavuus (ml)} = \text{kasvaimen tilavuus (cm}^3\text{)} \times 0,5$$

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 eläinlääkevalmisteen 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 estettäisiin. Käytä suojakäsineitä, kun käsittelet sidosta, välttääksesi kosketusta valmisteeseen. Jos haavakudus 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. Jännöskasvaimen 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 varotoimet:

Valmistetta täytyy antaa ainoastaan kasvaimensisäisesti, sillä muihin injektioireitteihin liittyy haittavaikutuksia. Vahkoinjektiota 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.

Kasvainten käsitteleminen limakalvoilla (silmäluomissa, ulkosynnyttimissä, esinahan aukossa, peräaukossa tai suussa) ja kehon kärkeissä (kuten tassuissa ja hännässä) voi heikentää toiminnallisuutta hoidosta aiheutuvan kudoksen menetyksen takia.

Valmiste on ärsyttävä. Siksi valmisteeseen 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 tukihoitoa, 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 eläinlääkäriin on otettava välittömästi yhteyttä, jotta asianmukainen hoito voitaisiin aloittaa heti.

Hoidon jälkeen on aina pidettävä juomavettä saatavilla.

Valmisteeseen 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.

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 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 injektioimasta vahingossa itseään ja koskemasta injektiokohtaa, vuotavaa valmistetta ja kasvainjätettä.

*Erityiset varotoimenpiteet, joita eläimen omistajan on noudatettava:*

Haavassa oleva kuollut kudos 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 suojarusteita (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 tunnetta.

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, kouristuskohhtauksia 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 koiraa, joiden yksittäisen syöttösolukasvaimen koko oli enintään 10 cm<sup>3</sup> ensimmäisen hoidon aikana.

Tutkimukseen otettiin vähintään yhden vuoden ikäisiä koiria, joilla oli diagnosoitu ihoalainen syöttösolukasvain kyynärpään 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 cm<sup>3</sup>, 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 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 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 (cm<sup>3</sup>) kohden (= 0,5 ml/cm<sup>3</sup>). Kasvain tilavuudet olivat välillä 0,1–6,8 cm<sup>3</sup>, 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<sub>max</sub>- ja AUC-arvoja ei voitu määrittää luotettavasti, mutta mittauksen mukaan C<sub>max</sub> oli keskimäärin 5,86 ng/ml (vaihteluväli:

0,36–11,1 ng/ml) ja AUC<sub>last</sub> 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 polaarimpia ja paremmin hapettuneita kuin emoyhdiste. Tutkimusten mukaan joidenkin tämän tyyppisten 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 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<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prancūzija  
Puh: +33-(0)4 92 08 73 00

**Република България**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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

**Nederland**

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

**Eesti**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prantsusmaa  
Puh: +33-(0)4 92 08 73 00

**Ελλάδα**

VIRBAC HELLAS SA  
13<sup>ο</sup> 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<sup>e</sup> rue LID  
FR-06517 Carros  
Tél : +33 805 05 55 55

**Hrvatska**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francuska  
Puh: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Irlanti**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
France  
Tel: + 33 (0) 4 92 08 73 00

**Ísland**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> 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  
Puh: + 39 02 40 92 47 1

**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<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Franța  
Puh: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Slovenija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francija  
Puh: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Slovenská republika**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francúzsko  
Puh: + 33-(0)4 92 08 73 00

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

VIRBAC HELLAS SA  
13<sup>ο</sup> χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,  
EL-14452, Μεταμόρφωση  
Ελλάδα  
Τηλ. : +30 2106219520

**Latvija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> 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

**Yhdistynyt kuningaskunta**

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