

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera:

### Substancja czynna:

Tyglan tigilanolu 1 mg

### Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

### 4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie nieoperacyjnych, nieprzerzutowych (wg klasyfikacji WHO) guzów podskórnych z komórek tucznych umiejscowionych w stawie łokciowym lub stawie skokowym bądź dystalnie w stosunku do nich oraz nieoperacyjnych, nieprzerzutowych guzów skórnych z komórek tucznych u psów. Objętość guza nie może przekraczać 8 cm<sup>3</sup>. Musi istnieć możliwość wykonania wstrzyknięcia produktu doguzowo.

### 4.3 Przeciwwskazania

W celu zminimalizowania wycieku produktu z powierzchni guza po wstrzyknięciu nie należy podawać leku w przypadku guzów z komórek tucznych o uszkodzonej powierzchni.

Nie należy podawać produktu bezpośrednio do marginesu chirurgicznego po resekcji guza.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Wpływ produktu leczniczego weterynaryjnego STELFONTA na guzy z komórek tucznych jest ograniczony do miejsca wstrzyknięcia, ponieważ nie działa on ogólnoustrojowo. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego weterynaryjnego STELFONTA w przypadku choroby z przerzutami. Leczenie nie zapobiega rozwojowi guzów z komórek tucznych *de novo*.

Leczenie powoduje zmianę architektury tkanek. W związku z tym rzetelna ocena stadium histologicznego guza po leczeniu jest mało prawdopodobna.

## 4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

### Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Produkt należy podawać wyłącznie doguzowo, ponieważ inne drogi wstrzyknięcia są związane z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Przez cały czas należy unikać przypadkowego podania dożylnego, ponieważ spowoduje to poważne skutki ogólnoustrojowe. Po wstrzyknięciu tyglanu tigilanolu do tkanek podskórnych, nawet przy niskich stężeniach/dawkach, u leczonych psów obserwowano niepokój i wokalizację oraz ciężkie reakcje miejscowe w miejscach podania. Wstrzyknięcie do tkanek innych niż nowotworowe może powodować przejściową reakcję miejscową powodującą stan zapalny, obrzęk, zaczerwienienie i ból. Po wstrzyknięciu podskórnym tyglanu tigilanolu obserwowano przypadki tworzenia się ran.

Leczenie wywołuje znaczną miejscową reakcję zapalną, która zwykle ustępuje po około 7 dniach. Więcej informacji na temat ran podano w punktach 4.6 i 5.1. W razie potrzeby należy rozważyć zastosowanie dodatkowej analgezji, na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez lekarza weterynarii. Bandaż należy zakładać luźno, mając na uwadze, że wystąpi obrzęk miejscowy.

Leczenie nowotworów w miejscach z błoną śluzową (powieki, srom, napletek, odbył, jama ustna), na kończynach oraz ogonie może mieć niekorzystny wpływ na funkcjonalność z powodu utraty tkanki związanej z leczeniem.

Produkt wywołuje podrażnienie, dlatego nie należy go stosować w okolicach tkanek wrażliwych, w szczególności oka.

W celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z degranulacją komórek tucznych i uwalnianiem histaminy, u wszystkich leczonych psów przed leczeniem i po nim należy jednocześnie stosować leczenie wspomagające, obejmujące kortykosterydy oraz antagonisty receptorów H1 i H2 (patrz punkt 4.9).

Należy poradzić właścicielom, aby obserwowali zwierzę pod kątem objawów ewentualnej degranulacji komórek tucznych. Należą do nich wymioty, jadłowstręt, silny ból, letarg, brak apetytu lub rozległy obrzęk. W przypadku zaobserwowania objawów degranulacji należy natychmiast skontaktować się z lekarzem weterynarii, żeby natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Podczas leczenia zwierzę zawsze powinno mieć dostęp do wody do picia.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego nie zostało ustalone u psów w wieku poniżej 12 miesięcy.

W przypadku guzów znajdujących się wyłącznie w tkance podskórnej, bez zajęcia skóry, mogą wystąpić trudności podczas odsłaniania miejsca do usunięcia tkanki martwiczej. W takiej sytuacji może być konieczne wykonanie nacięcia, aby umożliwić drenaż tkanki martwiczej.

Produkt może być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.

### Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

*Specjalne środki ostrożności, które muszą być podjęte przez personel fachowy (lekarza weterynarii):*

Lekarz weterynarii powinien poinformować właściciela zwierzęcia o specjalnych środkach ostrożności, które należy podjąć w domu.

Osoby, u których rozpoznano nadwrażliwość na tyglan tigilanolu lub glikol propylenowy powinny unikać kontaktu z produktem. Produkt wywołuje podrażnienie i może działać uczulająco na skórę.

Przypadkowe samowstrzyknięcie może powodować ciężkie miejscowe reakcje zapalne, w tym ból, opuchliznę, zaczerwienienie oraz powstawanie rany/martwicy, które mogą ustąpić dopiero po kilku miesiącach. Podczas leczenia należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do samowstrzyknięcia. Psy poddawane leczeniu produktem należy odpowiednio unieruchomić, w tym w razie potrzeby można zastosować sedację. Produkt należy podawać za pomocą strzykawki typu Luer Lock. Po przypadkowym samowstrzyknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę dołączoną do opakowania.

Należy unikać przypadkowego kontaktu ze skórą lub oczami oraz połknięcia. Bezpośrednio po podaniu produktu może dojść do jego wycieku z miejsca wstrzyknięcia. Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego lub dotykania miejsca wstrzyknięcia należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się jednorazowe, nieprzepuszczalne rękawiczki oraz okulary ochronne. W razie kontaktu ze skórą lub oczami należy je wielokrotnie przemyć wodą. Należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza i pokazać mu ulotkę dołączoną do opakowania po spożyciu produktu lub jeśli wystąpią takie objawy jak miejscowe oznaki zaczerwienienia i obrzęku.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny dołożyć starań, by uniknąć przypadkowego samowstrzyknięcia, kontaktu z miejscem wstrzyknięcia, wyciekającym produktem i pozostałościami guza.

#### Specjalne środki ostrożności dla właściciela zwierzęcia:

W ranie mogą być obecnie pozostałości tyglanu tigilanolu w niskim stężeniu. W przypadku znacznego wycieku resztek rany, do którego może dojść w okresie pierwszych tygodni po podaniu produktu, ranę należy zabandażować. Jeżeli jednak bandażowanie rany jest przeciwwskazane ze względu na jej gojenie, pies musi być trzymany z dala od dzieci. Rany można dotykać wyłącznie po założeniu środków ochrony (jednorazowych rękawiczek).

W razie kontaktu z raną należy dokładnie przemyć obszary, które miały z nią kontakt. Zanieczyszczone miejsca lub legowisko należy dokładnie wyczyścić/wyprać.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny unikać kontaktu z miejscem wstrzyknięcia, wyciekającym produktem i pozostałościami guza.

#### **4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)**

Jakakolwiek ingerencja w guzy z komórek tucznych może prowadzić do degranulacji komórek guza. Degranulacja może powodować obrzęk i zaczerwienienie w miejscu guza i wokół niego, a także ogólnoustrojowe objawy kliniczne, w tym owrzodzenie żołądka i krwawienie z żołądka oraz powikłania, które mogą zagrażać życiu, takie jak wstrząs hipowolemiczny lub ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna. W celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z degranulacją komórek tucznych i uwalnianiem histaminy, u wszystkich leczonych psów przed leczeniem i po nim należy jednocześnie stosować leczenie wspomagające, obejmujące kortykosteroidy oraz antagonistów receptorów H1 i H2.

Powstawanie ran jest zamierzoną odpowiedzią na leczenie. Należy się tego spodziewać w każdym przypadku po zastosowaniu tego produktu leczniczego weterynaryjnego. W kluczowym badaniu terenowym u większości pacjentów zaobserwowano maksymalną powierzchnię rany po 7 dniach leczenia, choć w niewielkiej liczbie przypadków rana powiększała się do 14 dni po zastosowaniu leczenia. Do całkowitego nabłonkowania większości ran doszło po 28-42 dniach po zastosowaniu leczenia (w indywidualnych przypadkach rany całkowicie goiły się w ciągu 84 dni). W większości przypadków powierzchnia rany wzrosła wraz ze wzrostem guza nowotworowego. Nie jest to jednak wiarygodny wskaźnik wielkości lub dotkliwości rany oraz czasu trwania leczenia. Takie rany pozostawiano do wygojenia się bez zamknięcia (do ziarninowania) przy minimalnej interwencji.

Lekarz weterynarii może uznać za konieczne zastosowanie technik leczenia ran. Szybkość gojenia się zależy od wielkości rany.

Często zgłaszane miejscowe działania niepożądane, takie jak ból, zasinienie/rumień/obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, kulawizna w leczonej kończynie i powstawanie ran, są związane z miejscowymi zmianami patologicznymi. Rany mogą zwiększać się i pokrywać obszary znacznie większe niż pierwotna wielkość guza.

#### Bardzo często

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Ból po wstrzyknięciu.

Powstawanie ran w miejscu wstrzyknięcia, co może być przyczyną bólu i kulawizny.

Wymioty i tachykardia.

#### Często

O nasileniu ciężkim:

Kulawizna, ból, powstawanie ran w miejscu wstrzyknięcia oraz ściąganie skóry w miejscu powstawania tkanki bliznowatej.

Ospałość.

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Powiększenie węzła chłonnego drenującego leczone miejsce, zakażenie rany, zasinienie, rumień i obrzęk.

Biegunka, jadłowstręt, utrata masy ciała, tachypnoe, ospałość, gorączka, zapalenie pęcherza moczowego, spadek apetytu, nowa zmiana nowotworowa, zmiany osobowości/zachowania, świąd, drżenie i owrzodzenie skóry.

Niedokrwistość, neutrofilia, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, hypoalbuminemia, leukocytoza, monocytoza i podwyższona aktywność kinazy kreatynowej.

#### Niezbyt często

O nasileniu ciężkim:

Zakażenie/zapalenie tkanki łącznej, złuszczenie się rany.

Jadłowstręt, spadek apetytu, senność, tachykardia, neuropatia i świąd.

Leukocytoza, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, małopłytkowość i podwyższona aktywność ALT.

Drgawki.

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Powstawanie przejściowego guzka naokoło rany.

Odwodnienie, krwotok, cholestaza, polidypsja, wielomocz, zarzucanie treści pokarmowej, smołowate stolce, wzdęcia, nietrzymanie moczu, nieprawidłowe wypróżnianie się, wysypka grudkowo-plamista, otarcia, zapalenie skóry, lizanie się, niepokój.

Białkomocz, trombocytoza, podwyższona aktywność ALT i ALP, podwyższone stężenie bilirubiny, podwyższony poziom mocznika we krwi, podwyższona aktywność GGT, podwyższone stężenie trójglicerydów, hiperkaliemia.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

#### 4.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego u suk w czasie ciąży lub laktacji oraz u psów zarodowych nie zostało określone. W związku z tym nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego u tych zwierząt.

#### 4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących określonych interakcji produktu leczniczego weterynaryjnego, ale w badaniach terenowych nie zaobserwowano interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon), antagonistami receptorów H1 i H2 (np. difenhydramina/chlorfeniramina i famotydyna) bądź opioidowymi lekami przeciwbólowymi (np. chlorowoderek tramadolu).

W głównym badaniu klinicznym nie oceniano jednoczesnego stosowania z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), ponieważ nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami.

#### 4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie doguzowe.

Produkt leczniczy weterynaryjny STELFONTA jest dostarczany w fiolkach jednorazowego użytku, której zawartość należy wstrzykiwać doguzowo.

Leczona powierzchnia guza z komórek tucznych (MCT) musi być nienaruszona, aby zmniejszyć ryzyko wycieku produktu po wstrzyknięciu doguzowym.

Przed podaniem tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy rozpocząć jednoczesne leczenie (kortykosteroidy, antagoniści receptorów H1 i H2) w celu zapobiegania degranulacji komórek tucznych. Patrz punkt „Jednocześnie stosowane leczenie”.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy podawać w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 ml na cm<sup>3</sup> guza, którą określono w dniu podania (po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia) z zastosowaniem poniższych wzorów:

Obliczanie wielkości guza:

Objętość guza (cm<sup>3</sup>) = ½ długości (cm) x szerokość (cm) x grubość (cm))

Obliczanie dawki:

Objętość dawki produktu STELFONTA (ml) do wstrzyknięcia = objętość guza (cm<sup>3</sup>) x 0,5

**Maksymalna dawka** produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 0,15 ml/kg m.c. (co odpowiada 0,15 mg tyglanu tigilanolu na kg m.c.). Nie powinna przekraczać 4 ml u jednego zwierzęcia, niezależnie od liczby leczonych guzów, objętości guza bądź masy ciała psa.

**Minimalna dawka** weterynaryjnego produktu leczniczego wynosi 0,1 ml/kg m.c., niezależnie od objętości guza bądź masy ciała psa.

Przed podaniem produktu należy zastosować właściwe środki higieny (np. przycięcie sierści w leczonym obszarze).

Po określeniu prawidłowej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego należy pobrać wymaganą objętość do jałowej strzykawki typu Luer Lock za pomocą strzykawki o średnicy 23-27 G.

Należy zachować ostrożność, żeby nie dopuścić do ingerencji w guza w celu zmniejszenia ryzyka degranulacji. Żeby wykonać wstrzyknięcie, należy wprowadzić igłę do masy guza przez jedno miejsce wstrzyknięcia. Stosując równomierny nacisk na tłok strzykawki, przesuwać igłę do przodu i do tyłu, wykonując ruch „wachlarzowy”, aby wstrzyknąć produkt leczniczy weterynaryjny w różne miejsca w obrębie guza. Należy uważać, żeby produkt był wstrzykiwany wyłącznie do samego guza (nie wykonywać wstrzyknięć w margines guza lub poza jego granicami).

Po podaniu całkowitej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego i przed wysunięciem igły z guza należy przerwać na maksymalnie 5 sekund, aby mogło dojść do dyspersji tkanki. Miejsce podania leku należy zabandażować pierwszego dnia po zabiegu, aby zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z resztkami produktu lub wyciekającym produktem. Przed dotknięciem bandaża należy założyć rękawiczki, żeby ograniczyć kontakt z produktem. W przypadku znacznego wycieku resztek rany, do którego może dojść w okresie pierwszych tygodni po podaniu produktu, ranę należy zabandażować.

Jeżeli tkanka guza nie zniknie w ciągu 4 tygodni od wstępnego leczenia, a powierzchnia masy resztkowej pozostaje nienaruszona, można podać drugą dawkę. Przed podaniem drugiej dawki należy zmierzyć wielkość guza resztkowego i obliczyć nową dawkę.

### **Jednocześnie stosowane leczenie**

Podczas każdego leczenia produktem leczniczym weterynaryjnym STELFONTA należy jednocześnie podawać następujące leki w celu zapobiegania degranulacji komórek tucznych:

Kortykosteroidy (prednizon lub prednizolon doustnie): leczenie rozpocząć 2 dni przed podaniem produktu STELFONTA, w łącznej dawce 1 mg/kg m.c. podawanej dwa razy dziennie w dawce 0,5 mg/kg m.c. i kontynuować codziennie aż do 4. dnia po leczeniu (tj. łącznie przez 7 dni). Następnie zmniejszyć dawkę kortykosteroidu do pojedynczej dawki 0,5 mg/kg m.c. i podawać ją doustnie raz dziennie przez kolejne 3 dni.

Antagonisty receptorów H1 i H2: rozpocząć leczenie w dniu podania produktu STELFONTA i kontynuować przez 8 dni (patrz punkt 5.1).

### **4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne**

W laboratoryjnym badaniu nad bezpieczeństwem leku przeprowadzonym na młodych zdrowych samcach psów rasy Beagle zaobserwowano objawy przedawkowania, takie jak wymioty, po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,05 mg/kg m.c. Dalsze objawy, takie jak chwiejny chód, tachypnoe i leżenie na boku ciała, wystąpiły po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,10-0,15 mg/kg m.c. Te objawy były poważne, ale nie wymagały leczenia przyczynowego. Apatię, rozszerzenie źrenic, drgawki i ostatecznie zgon obserwowano po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,225 mg/kg m.c.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu STELFONTA. W razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas przedawkowania lub po nim należy rozpocząć leczenie wspomagające według uznania lekarza weterynarii.

### **4.11 Okres(-y) karencji**

Nie dotyczy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy – aktywator kinazy białkowej C, tygłan tigilanolu  
Kod ATC vet: QL01XX91

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne tygłanu tigilanolu oceniano w kilku badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelu mysim. Nie przeprowadzono badań farmakodynamicznych u psów ani na komórkach guzów z komórek tucznych. W tych nieklinicznych badaniach farmakologicznych wykazano, że tygłan tigilanolu aktywuje kaskadę sygnalizacyjną kinazy białkowej C (PKC). Ponadto w komórkach, które są w bezpośrednim kontakcie z tygłanem tigilanolu, dochodzi do indukcji martwicy.

Wykazano, że pojedyncze wstrzyknięcie tygłanu tigilanolu doguzowo wywołuje szybką i miejscową odpowiedź zapalną za pośrednictwem aktywacji PKC, powoduje utratę integralności unaczynienia guza oraz śmierć jego komórek. Te procesy prowadzą do martwicy krwotocznej oraz zniszczenia masy guza.

U psów leczonych tygłanem tigilanolu leczenie powoduje ostrą odpowiedź zapalną z obrzękiem i rumieniem rozciągającym się na margines guza i jego bezpośrednie okolice. Taka ostra odpowiedź zapalna zwykle ustępuje w ciągu od 48 do 96 godzin. Zniszczenie guza w wyniku martwicy jest obserwowane po 4-7 dniach od leczenia, ale czasem proces ten trwa dłużej. U psów objawia się to czernieniem, kurczeniem się i „zmiękczeniem” guza oraz wyciekaniem gęstej wydzieliny składającej się z resztek guza i zaschniętej krwi. Martwicza masa guza zaczyna odpadać przez powierzchnię niedokrwienną, w wyniku czego powstanie rana z wgłębieniem przypominającym kieszonkę lub krater. Zdrowa tkanka ziarninowa szybko wypełnia nowo utworzone łożysko rany, a jej pełne zamknięcie następuje zwykle w ciągu od 4 do 6 tygodni.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego oceniano w wielośrodkowym badaniu klinicznym na 123 psach będących własnością klienta, z pojedynczym guzem z komórek tucznych o objętości do 10 cm<sup>3</sup> w chwili leczenia początkowego.

Do badania włączano psy w wieku od 1 roku, jeżeli rozpoznano u nich podskórny guz z komórek tucznych umiejscowiony w stawie łokciowym lub stawie skokowym bądź dystalnie lub skórny guz z komórek tucznych w stadium Ia lub IIIa wg klasyfikacji WHO bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych bądź objawów klinicznych choroby układowej. U psów włączonych do badania występował mierzalny guz o objętości poniżej 10 cm<sup>3</sup>, który nie był ścierany ani wycinany, jak również nie był nawrotem choroby po operacji, radioterapii lub leczeniu ogólnoustrojowym.

Jednocześnie podano następujące leki: Doustne podawanie prednizonu lub prednizolonu w dawce 0,5 mg/kg m.c. rozpoczęto 2 dni przed badaniem leczeniem i kontynuowano przez 7 dni (2 dni przed leczeniem, w jego dniu oraz 4 dni po nim). Następnie prednizon lub prednizolon podawano raz dziennie w dawce 0,5 mg/kg m.c. przez dodatkowe 3 dni. Podawanie famotydyny (doustnie, w dawce 0,5 mg/kg m.c., dwa razy dziennie) i difenhydraminy (doustnie, 2 mg/kg m.c., dwa razy dziennie) rozpoczęto w dniu badanego leczenia i kontynuowano przez 7 dni. Leczenie weterynaryjnym produktem leczniczym przeprowadzono raz w dniu leczenia i ponownie 4 tygodnie później, jeżeli wykryto resztkową masę guza. Odpowiedź na leczenie określano za pomocą kryteriów RECIST: odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD).

Cztery tygodnie po pierwszym leczeniu odpowiedzią całkowitą (CR) uzyskano u 60/80 (75%) psów, a po kolejnych czterech tygodniach CR obserwowano u 8/18 (44,4%) pozostałych psów, które otrzymały leczenie dwukrotnie. Tym samym CR uzyskano ogółem u 68/78 (87,2%) psów po podaniu jednej dawki lub dwóch dawek produktu leczniczego weterynaryjnego. U 59/59 (100%) i 55/57 (96%)



leczonych psów z CR, którą obserwowano odpowiednio po 8 i 12 tygodniach od ostatniego wstrzyknięcia, w miejscu leczonego guza nie występowała choroba.

Skuteczność produktów podczas leczenia guzów o wysokim stopniu złośliwości (co określano według wyników badania cytologicznego) oceniano jedynie w ograniczonej liczbie przypadków. Podczas badania produkt STELFONTA podano do 10 z 13 guzów zaklasyfikowanych jako „guzy o wysokim stopniu złośliwości” lub „guzy o podejrzanym wysokim stopniu złośliwości”. U 5 psów z takimi guzami uzyskano odpowiedź całkowitą po jednym leczeniu lub dwóch leczeniach. U czterech z nich nie obserwowano guza po 84 dniach od ostatniego leczenia. Trzy spośród 5 przypadków z całkowitą odpowiedzią potwierdzono jako „guzy o wysokim stopniu złośliwości”, a 2 z nich były „guzami o podejrzanym wysokim stopniu złośliwości”.

W tym wielośrodkowym badaniu klinicznym u 98% psów leczonych weterynaryjnym produktem leczniczym rozwinęła się rana w miejscu leczonego guza (zamierzona odpowiedź na leczenie). Po 28 dniach od leczenia doszło do całkowitego zagojenia się 56,5% ran. W ciągu 42 dni od leczenia doszło do całkowitego zagojenia się 76,5% ran. Z kolei w ciągu 84 dni od leczenia 96,5% ran zagoiło się całkowicie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne tyglanu tigilanolu oceniano w badaniu, w którym kontrolowano układowe stężenie tego związku w osoczu u 10 psów po doguzowym wstrzyknięciu zalecanej dawki produktu do 5 skórnych i 5 podskórnych guzów z komórek tucznych. Dawkę wynoszącą 0,5 mg/cm<sup>3</sup> (=0,5 ml/cm<sup>3</sup>) podawano zwierzętom z guzem o objętości od 0,1 do 6,8<sup>3</sup>, co odpowiadało dawkowaniu od 0,002 do 0,145 mg/kg m.c. (średnia dawka wynosiła 0,071 mg/kg m.c.).

Ze względu na różne dawki i ograniczenia podczas pobierania próbek nie określono w wiarygodny sposób wartości C<sub>maks.</sub> i AUC, ale wyniki oznaczeń sugerowały, że średnie C<sub>maks.</sub> wynosiło 5,86 ng/ml (zakres: 0,36–11,1 ng/ml), a średnie AUC<sub>wynosiło</sub> 14,59 godz.\*ng/ml (zakres: 1,62–28,92 godz.\*ng/ml). Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą podczas określania okresu półtrwania po wstrzyknięciu doguzowym, który wynosił 1,24–10,8 godziny. Wydaje się, że tyglan tigilanolu wykazuje właściwości kinetyczne typu flip-flop (przedłużone uwalnianie), ponieważ po wlewie dożylnym dawki 0,075 mg/kg m.c. u 12 psów stwierdzono znacznie krótszy okres półtrwania, który wynosił 0,54 godziny.

W przesiewowych badaniach metabolitów *in vitro* w mikrosomach wątroby psów wykazano, że okres półtrwania tyglanu tigilanolu w hepatocytach wynosi 21,8 minuty. Zaobserwowano w nich łącznie 13 metabolitów. Były one bardziej polarne i utlenowane niż związek macierzysty. W badaniach zaobserwowano, że niektóre podstawienia grup funkcyjnych tego rodzaju skutkują zmniejszoną aktywnością biologiczną *in vitro* (>60-krotny spadek aktywności PKC w porównaniu ze związkiem macierzystym).

Nie określono drogi wydalania tyglanu tigilanolu ani jego metabolitów. Podczas analizy próbek moczu, kału i śliny psów leczonych weterynaryjnym produktem leczniczym w pojedynczych próbkach obserwowano tyglan tigilanolu w ilości 11–44 ng/g (ml), ale zjawisko to nie było stałe.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy  
Trójwodny octan sodu (trihydrat octanu sodu)  
Kwas octowy lodowaty  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

## **6.3 Okres ważności**

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 42 miesiące.  
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).  
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego**

Fiolka ze szkła bezbarwnego z korkiem z powlekanej gumy chlorobutylowej, aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym kapslem, zawierająca 2 ml produktu.

### Wielkość opakowania:

1 fiolka w pudełku tekturowym.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów**

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

QBiotics Netherlands B.V.  
Prinses Margrietplantsoen 33  
2595 AM Haga  
Holandia

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/2/19/248/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: <{DD miesiąc RRRR}>

## **10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

<{DD miesiąc RRRR}>

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu/>).

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA**

Nie dotyczy.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**
- D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Virbac  
1ere avenue  
2065m L I D  
06516 Carros  
Francja

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

**C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**

Nie dotyczy.

**D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**· WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM****Pudelko kartonowe****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów  
tigilanol tiglalte

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

tigilanol tiglalte 1 mg/ml

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań

**4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA**

2 ml

**5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT**

Psy

**6. WSKAZANIA LECZNICZE****7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA**

Podanie doguzowe.  
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

**8. OKRES(-Y) KARENCJI****9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE**

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.  
Przypadkowe wstrzyknięcie jest niebezpieczne.

**10. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {miesiąc/rok}  
Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu.



**11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE**

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

**13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY**

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

**14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

QBiotics Netherlands B.V.  
Prinses Margrietplantsoen 33  
2595 AM Haga  
Holandia

**16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/2/19/248/001

**17. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka 2 ml**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów  
tigilanol tiglata



**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)**

tigilanol tiglata 1 mg/ml

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
DAWEK**

2 ml

**4. DROGA(-I) PODANIA**

Podanie doustne.

**5. OKRES(-Y) KARENCJI**

**6. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

**7. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {miesiąc/rok}  
Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu.

**8. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”**

Wyłącznie dla zwierząt.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**ULOTKA INFORMACYJNA**  
**STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów**

**1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY**

Podmiot odpowiedzialny:  
QBiotics Netherlands B.V.  
Prinses Margrietplantsoen 33  
2595 AM Haga  
Holandia

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Virbac  
Iere avenue  
2065m L I D  
06516 Carros  
Francja

**2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

STELFONTA 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów  
Tyglan tigilanolu

**3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-CH) I INNYCH SUBSTANCJI**

Jeden ml zawiera:

**Substancja czynna:**

Tyglan tigilanolu            1 mg

**4. WSKAZANIA LECZNICZE**

Leczenie nieoperacyjnych, nieprzerzutowych (wg klasyfikacji WHO) guzów podskórnych z komórek tucznych umiejscowionych w stawie łokciowym lub stawie skokowym bądź dystalnie w stosunku do nich oraz nieoperacyjnych, nieprzerzutowych guzów skórnych z komórek tucznych u psów. Objętość guza nie może przekraczać 8 cm<sup>3</sup>. Musi istnieć możliwość wykonania wstrzyknięcia produktu doguzowo.

**5. PRZECIWWSKAZANIA**

W celu zminimalizowania wycieku produktu z powierzchni guza po wstrzyknięciu nie należy podawać leku w przypadku guzów z komórek tucznych o uszkodzonej powierzchni. Nie należy podawać produktu bezpośrednio do marginesu chirurgicznego po resekcji guza.

**6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jakakolwiek ingerencja w guzy z komórek tucznych może prowadzić do degranulacji komórek guza. Degranulacja może powodować obrzęk i zaczerwienienie w miejscu guza i wokół niego, a także ogólnoustrojowe objawy kliniczne, w tym owrzodzenie żołądka i krwawienie z żołądka oraz powikłania, które mogą zagrażać życiu, takie jak wstrząs hipowolemiczny lub ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna. W celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych

działań niepożądanych związanych z degranulacją komórek tucznych i uwalnianiem histaminy, u wszystkich leczonych psów przed leczeniem i po nim należy jednocześnie stosować leczenie wspomagające, obejmujące kortykosteroidy oraz antagonistów receptorów H1 i H2.

Powstawanie ran jest zamierzoną odpowiedzią na leczenie. Należy się tego spodziewać w każdym przypadku po zastosowaniu tego produktu leczniczego weterynaryjnego. W kluczowym badaniu terenowym u większości pacjentów zaobserwowano maksymalną powierzchnię rany po 7 dniach leczenia, choć w niewielkiej liczbie przypadków rana powiększała się do 14 dni po zastosowaniu leczenia. Do całkowitego nabłonkowania większości ran doszło po 28-42 dniach po zastosowaniu leczenia (w indywidualnych przypadkach rany całkowicie goiły się w ciągu 84 dni). W większości przypadków powierzchnia rany wzrosła wraz ze wzrostem guza nowotworowego. Nie jest to jednak wiarygodny wskaźnik wielkości lub dotkliwości rany oraz czasu trwania leczenia. Takie rany pozostawiano do wygojenia się bez zamknięcia (do ziarninowania) przy minimalnej interwencji. Lekarz weterynarii może uznać za konieczne zastosowanie technik leczenia ran. Szybkość gojenia się zależy od wielkości rany.

Często zgłaszane miejscowe działania niepożądane, takie jak ból, zasinienie/rumień/obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, kulawizna w leczonej kończynie i powstawanie ran, są związane z miejscowymi zmianami patologicznymi. Rany mogą zwiększać się i pokrywać obszary znacznie większe niż pierwotna wielkość guza.

Bardzo często

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Ból po wstrzyknięciu.

Powstawanie ran w miejscu wstrzyknięcia, co może być przyczyną bólu i kulawizny.

Wymioty i tachykardia.

Często

O nasileniu ciężkim:

Kulawizna, ból, powstawanie ran w miejscu wstrzyknięcia oraz ściąganie skóry w miejscu powstawania tkanki bliznowatej.

Ospałość.

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Powiększenie węzła chłonnego drenażującego leczone miejsce, zakażenie rany, zasinienie, rumień i obrzęk.

Biegunka, jadłowstręt, utrata masy ciała, tachypnoe, ospałość, gorączka, zapalenie pęcherza moczowego, spadek apetytu, nowa zmiana nowotworowa, zmiany osobowości/zachowania, świąd, drżenie i owrzodzenie skóry.

Niedokrwistość, neutrofilia, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, hipoalbuminemia, leukocytoza, monocytoza i podwyższona aktywność kinazy kreatynowej.

Niezbyt często

O nasileniu ciężkim:

Zakażenie/zapalenie tkanki łącznej, złuszczenie się rany.

Jadłowstręt, spadek apetytu, senność, tachykardia, neuropatia i świąd.

Leukocytoza, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, małopłytkowość i podwyższona aktywność ALT.

Drgawki.

O nasileniu łagodnym do umiarkowanego:

Powstawanie przejściowego guzka naokoło rany.

Odwodnienie, krwotok, cholestaza, polidypsja, wielomocz, zarzucanie treści pokarmowej, smołowate stolce, wzdęcia, nietrzymanie moczu, nieprawidłowe wypróżnianie się, wysypka grudkowo-plamista, otarcia, zapalenie skóry, lizanie się, niepokój.

Białkomocz, trombocytoza, podwyższona aktywność ALT i ALP, podwyższone stężenie bilirubiny, podwyższony poziom mocznika we krwi, podwyższona aktywność GGT, podwyższone stężenie trójglicerydów, hiperkaliemia.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(-a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 zwierzę na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

## 7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy



## 8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Produkt leczniczy weterynaryjny STELFONTA jest dostarczany w fiolkach jednorazowego użytku, której zawartość należy wstrzykiwać doguzowo.

Leczona powierzchnia guza z komórek tucznych (MCT) musi być nienaruszona. Należy spodziewać się minimalnego wycieku produktu z jego powierzchni po wstrzyknięciu doguzowo.

Przed podaniem tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy rozpocząć jednoczesne leczenie (kortykosteroidy, antagoniści receptorów H1 i H2) w celu zapobiegania degranulacji komórek tucznych. Patrz punkt „Jednocześnie stosowane leczenie”.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy podawać w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 ml na cm<sup>3</sup> guza, którą określono w dniu podania (po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia) z zastosowaniem poniższych wzorów:

Obliczanie wielkości guza:

Objętość guza (cm<sup>3</sup>) = ½ długości (cm) x szerokość (cm) x grubość (cm))

Obliczanie dawki:

Objętość dawki produktu STELFONTA (ml) do wstrzyknięcia = objętość guza (cm<sup>3</sup>) x 0,5

**Maksymalna dawka** produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 0,15 ml/kg m.c. (co odpowiada 0,15 mg tyglanu tigilanolu na kg m.c.). Nie powinna przekraczać 4 ml u jednego zwierzęcia, niezależnie od liczby leczonych guzów, objętości guza bądź masy ciała psa.

**Minimalna dawka** produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 0,1 ml/kg m.c., niezależnie od objętości guza bądź masy ciała psa.

## **9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA**

Przed podaniem produktu należy zastosować właściwe środki higieny (np. przycięcie sierści w leczonym obszarze).

Po określeniu prawidłowej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego należy pobrać wymaganą objętość do jałowej strzykawki typu Luer Lock za pomocą strzykawki o średnicy 23-27 G.

Należy zachować ostrożność, żeby nie dopuścić do ingerencji w guza w celu zmniejszenia ryzyka degranulacji. Żeby wykonać wstrzyknięcie, należy wprowadzić igłę do masy guza przez jedno miejsce wstrzyknięcia. Stosując równomierny nacisk na tłok strzykawki, przesuwać igłę do przodu i do tyłu, wykonując ruch „wachlarzowy”, aby wstrzyknąć weterynaryjny produkt leczniczy w różne miejsca w obrębie guza. Należy uważać, żeby produkt był wstrzykiwany wyłącznie do samego guza (nie wykonywać wstrzyknięć w margines guza lub poza jego granicami).

Po podaniu całkowitej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego i przed wysunięciem igły z guza należy przerwać na maksymalnie 5 sekund, aby mogło dojść do dyspersji tkanki.

Miejsce podania leku należy zabandażować pierwszego dnia po zabiegu, aby zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z resztkami produktu lub wyciekającym produktem. Przed dotknięciem bandaża należy założyć rękawiczki, żeby ograniczyć kontakt z produktem. W przypadku znacznego wycieku resztek rany, do którego może dojść w okresie pierwszych tygodni po podaniu produktu, ranę należy zabandażować.

Jeżeli tkanka guza nie zniknie w ciągu 4 tygodni od wstępnego leczenia, a powierzchnia masy resztkowej pozostaje nienaruszona, można podać drugą dawkę. Przed podaniem drugiej dawki należy zmierzyć wielkość guza resztkowego i obliczyć nową dawkę.

### **Jednocześnie stosowane leczenie**

Podczas każdego leczenia produktem leczniczym weterynaryjnym STELFONTA należy jednocześnie podawać następujące leki w celu zapobiegania degranulacji komórek tucznych:

**Kortykosteroidy (prednizon lub prednizolon doustnie):** leczenie rozpocząć 2 dni przed podaniem produktu STELFONTA, w łącznej dawce 1 mg/kg m.c. podawanej dwa razy dziennie w dawce 0,5 mg/kg m.c. i kontynuować codziennie aż do 4. dnia po leczeniu (tj. łącznie przez 7 dni). Następnie zmniejszyć dawkę kortykosteroidu do pojedynczej dawki 0,5 mg/kg m.c. i podawać ją doustnie raz dziennie przez kolejne 3 dni.

**Antagoniści receptorów H1 i H2:** rozpocząć leczenie w dniu podania produktu STELFONTA i kontynuować przez 8 dni.

## **10. OKRES(-Y) KARENCJI**

Nie dotyczy.

## **11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie lub pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

## **12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA**

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

Wpływ produktu leczniczego weterynaryjnego STELFONTA na guzy z komórek tłuszczowych jest ograniczony do miejsca wstrzyknięcia, ponieważ nie działa on ogólnoustrojowo. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego STELFONTA w przypadku choroby z przerzutami. Leczenie nie zapobiega rozwojowi guzów z komórek tłuszczowych *de novo*.

Leczenie powoduje zmianę architektury tkanek. W związku z tym rzetelna ocena stadium histologicznego guza po leczeniu jest mało prawdopodobna.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Produkt należy podawać wyłącznie doguzowo, ponieważ inne drogi wstrzyknięcia są związane z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Przez cały czas należy unikać przypadkowego podania dożylnego, ponieważ spowoduje to poważne skutki ogólnoustrojowe.

Po wstrzyknięciu tyglanu tigidanolu do tkanek podskórnych, nawet przy niskich stężeniach/dawkach, u leczonych psów obserwowano niepokój i wokalizację oraz ciężkie reakcje miejscowe w miejscach podania. Wstrzyknięcie do tkanek innych niż nowotworowe może powodować przejściową reakcję miejscową powodującą miejscowy stan zapalny, obrzęk, zaczerwienienie i ból. Po wstrzyknięciu podskórnym tyglanu tigidanolu obserwowano przypadki tworzenia się ran.

Leczenie wywołuje znaczną miejscową reakcję zapalną, która zwykle ustępuje po około 7 dniach. W razie potrzeby należy rozważyć zastosowanie dodatkowej analgezji, na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez lekarza weterynarii. Bandaż należy zakładać luźno, mając na uwadze, że wystąpi obrzęk miejscowy.

Leczenie nowotworów w miejscach z błoną śluzową (powieki, srom, napletek, odbył, jama ustna), na kończynach oraz ogonie może mieć niekorzystny wpływ na funkcjonalność z powodu utraty tkanki związanej z leczeniem.

Produkt wywołuje podrażnienie, dlatego nie należy go stosować w okolicach tkanek wrażliwych, w szczególności oka.

W celu zmniejszenia częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych związanych z degranulacją komórek tłuszczowych i uwalnianiem histaminy, u wszystkich leczonych psów przed leczeniem i po nim należy jednocześnie stosować leczenie wspomagające, obejmujące kortykosteroidy oraz antagonistów receptorów H1 i H2.

Należy poradzić właścicielom, aby obserwowali zwierzę pod kątem objawów ewentualnej degranulacji komórek tłuszczowych. Należą do nich wymioty, jadłowstręt, silny ból, letarg, brak apetytu lub rozległy obrzęk. W przypadku zaobserwowania objawów degranulacji należy natychmiast skontaktować się z weterynarzem, żeby natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Podczas leczenia zwierzę zawsze powinno mieć dostęp do wody do picia.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego nie zostało ustalone u psów w wieku poniżej 12 miesięcy.



W przypadku guzów znajdujących się wyłącznie w tkance podskórnej, bez zajęcia skóry, mogą wystąpić trudności podczas odsłaniania miejsca do usunięcia tkanki martwiczej. W takiej sytuacji może być konieczne wykonanie nacięcia, aby umożliwić drenaż tkanki martwiczej.

Produkt może być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.

#### Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

*Specjalne środki ostrożności, które muszą być podjęte przez personel fachowy (lekarza weterynarii):*

Lekarz weterynarii powinien poinformować właściciela zwierzęcia o szczególnych środkach ostrożności, które należy podjąć w domu.

Osoby, u których rozpoznano nadwrażliwość na tyglan tigilanolu lub glikol propylenowy powinny unikać kontaktu z produktem. Produkt wywołuje podrażnienie i może działać uczulająco na skórę.

Przypadkowe samowstrzyknięcie może powodować ciężkie miejscowe reakcje zapalne, w tym ból, opuchliznę, zaczerwienienie oraz powstawanie rany/martwicy, które mogą ustąpić dopiero po kilku miesiącach. Podczas leczenia należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do samowstrzyknięcia. Psy poddawane leczeniu produktem należy odpowiednio unieruchomić, w tym w razie potrzeby można zastosować sedację. Produkt należy podawać za pomocą strzykawki typu Luer Lock. Po przypadkowym samowstrzyknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę dołączoną do opakowania.

Należy unikać przypadkowego kontaktu ze skórą lub oczami oraz połknięcia. Bezpośrednio po podaniu produktu może dojść do jego wycieku z miejsca wstrzyknięcia. Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego lub dotykania miejsca wstrzyknięcia należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się jednorazowe, nieprzepuszczalne rękawiczki oraz okulary ochronne. W razie kontaktu ze skórą lub oczami należy je wielokrotnie przemyć wodą. Należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza i pokazać mu ulotkę dołączoną do opakowania po spożyciu produktu lub jeśli wystąpią takie objawy jak miejscowe oznaki zaczerwienienia i obrzęku.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny dołożyć starań, by uniknąć przypadkowego samowstrzyknięcia, kontaktu z miejscem wstrzyknięcia, wyciekającym produktem i pozostałościami guza.

#### Specjalne środki ostrożności dla właściciela zwierzęcia:

W ranie mogą być obecnie pozostałości tyglanu tigilanolu w niskim stężeniu. W przypadku znacznego wycieku resztek rany, do którego może dojść w okresie pierwszych tygodni po podaniu produktu, ranę należy zabandażować. Jeżeli jednak bandażowanie rany jest przeciwwskazane ze względu na jej gojenie, pies musi być trzymany z dala od dzieci. Rany można dotykać wyłącznie po założeniu środków ochrony (jednorazowych rękawiczek).

W razie kontaktu z raną należy dokładnie przemyć obszary, które miały z nią kontakt. Zanieczyszczone miejsca lub legowisko należy dokładnie wyczyścić/wyprać.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny unikać kontaktu z miejscem wstrzyknięcia, wyciekającym produktem i pozostałościami guza.

#### Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży lub laktacji oraz u psów zarodkowych nie zostało określone. W związku z tym nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego u tych zwierząt.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji:

Nieznane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących określonych interakcji weterynaryjnego produktu leczniczego, ale w badaniach terenowych nie zaobserwowano interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon), antagonistami receptorów H1 i H2 (np. difenhydramina/chlorfeniramina i famotydyna) bądź opioidowymi lekami przeciwbólowymi (np. chlorowoderek tramadolu).

W głównym badaniu klinicznym nie oceniano jednoczesnego stosowania z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), ponieważ nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami.

#### Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

W laboratoryjnym badaniu nad bezpieczeństwem leku przeprowadzonym na młodych zdrowych samcach psów rasy Beagle zaobserwowano objawy przedawkowania, takie jak wymioty, po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,05 mg/kg m.c. Dalsze objawy, takie jak chwiejny chód, tachypnoe i leżenie na boku ciała, wystąpiły po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,10-0,15 mg/kg m.c. Te objawy były poważne, ale nie wymagały leczenia przyczynowego. Apatię, rozszerzenie źrenic, drgawki i ostatecznie zgon obserwowano po 15-minutowym wlewie dożylnym tyglanu tigilanolu w dawce 0,225 mg/kg m.c.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu STELFONTA. W razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas przedawkowania lub po nim należy rozpocząć leczenie wspomagające według uznania lekarza weterynarii.

### **13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE**

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

### **14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI**

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu/>).

### **15. INNE INFORMACJE**

Wielkość opakowania: fiolka 2 ml

#### **Mechanizm działania**

Działanie farmakodynamiczne tyglanu tigilanolu oceniano w kilku badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelu mysim. Nie przeprowadzono badań farmakodynamicznych u psów ani na komórkach guzów z komórek tucznych. W tych nieklinicznych badaniach farmakologicznych wykazano, że tygłan tigilanolu aktywuje kaskadę sygnalizacyjną kinazy białkowej C (PKC). Ponadto w komórkach, które są w bezpośrednim kontakcie z tygłanem tigilanolu, dochodzi do indukcji martwicy.

Wykazano, że pojedyncze wstrzyknięcie tyglanu tigilanolu doguzowo wywołuje szybką i miejscową odpowiedź zapalną za pośrednictwem aktywacji PKC, powoduje utratę integralności unaczynienia guza oraz śmierć jego komórek. Te procesy prowadzą do martwicy krwotocznej oraz zniszczenia masy guza.

U psów leczonych tyglanem tigilanolu leczenie powoduje ostrą odpowiedź zapalną z obrzękiem i rumieniem rozciągającym się na margines guza i jego bezpośrednie okolice. Taka ostra odpowiedź zapalna zwykle ustępuje w ciągu od 48 do 96 godzin. Zniszczenie guza w wyniku martwicy jest obserwowane po 4-7 dniach od leczenia, ale czasem proces ten trwa dłużej. U psów objawia się to czernieniem, kurczeniem się i „zmiękczeniem” guza oraz wyciekaniem gęstej wydzieliny składającej się z resztek guza i zaschniętej krwi. Martwicza masa guza zaczyna odpadać przez powierzchnię niedokrwioną, w wyniku czego powstanie rana z wgłębieniem przypominającym kieszonkę lub krater. Zdrowa tkanka ziarninowa szybko wypełnia nowo utworzone łożysko rany, a jej pełne zamknięcie następuje zwykle w ciągu od 4 do 6 tygodni.

### **Skuteczność**

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego oceniano w wielośrodkowym badaniu klinicznym na 123 psach będących własnością klienta, z pojedynczym guzem z komórek tucznych o objętości do 10 cm<sup>3</sup> w chwili leczenia początkowego.

Do badania włączano psy w wieku od 1 roku, jeżeli rozpoznano u nich podskórny guz z komórek tucznych umiejscowiony w stawie łokciowym lub stawie skokowym bądź dystalnie lub skórny guz z komórek tucznych w stadium Ia lub IIIa wg klasyfikacji WHO bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych bądź objawów klinicznych choroby układowej. U psów włączonych do badania występował mierzalny guz o objętości poniżej 10 cm<sup>3</sup>, który nie był ścierany ani wycinany, jak również nie był nawrotem choroby po operacji, radioterapii lub leczeniu ogólnoustrojowym.

Jednocześnie podano następujące leki: Doustne podawanie prednizonu lub prednizolonu w dawce 0,5 mg/kg m.c. rozpoczęto 2 dni przed badaniem leczeniem i kontynuowano przez 7 dni (2 dni przed leczeniem, w jego dniu oraz 4 dni po nim). Następnie prednizon lub prednizolon podawano raz dziennie w dawce 0,5 mg/kg m.c. przez dodatkowe 3 dni. Podawanie famotydy (doustnie, w dawce 0,5 mg/kg m.c., dwa razy dziennie) i difenhydraminy (doustnie, 2 mg/kg m.c., dwa razy dziennie) rozpoczęto w dniu badanego leczenia i kontynuowano przez 7 dni. Leczenie weterynaryjnym produktem leczniczym przeprowadzono raz w dniu leczenia i ponownie 4 tygodnie później, jeżeli wykryto resztkową masę guza. Odpowiedź na leczenie określano za pomocą kryteriów RECIST: odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD).

Cztery tygodnie po pierwszym leczeniu odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u 60/80 (75%) psów, a po kolejnych czterech tygodniach CR obserwowano u 8/18 (44,4%) pozostałych psów, które otrzymały leczenie dwukrotnie. Tym samym CR uzyskano ogółem u 68/78 (87,2%) psów po podaniu jednej dawki lub dwóch dawek weterynaryjnego produktu leczniczego. U 59/59 (100%) i 55/57 (96%) leczonych psów z CR, którą obserwowano odpowiednio po 8 i 12 tygodniach od ostatniego wstrzyknięcia, w miejscu leczonego guza nie występowała choroba.

Skuteczność produktów podczas leczenia guzów o wysokim stopniu złośliwości (co określano według wyników badania cytologicznego) oceniano jedynie w ograniczonej liczbie przypadków. Podczas badania produkt STELFONTA podano do 10 z 13 guzów zaklasyfikowanych jako „guzy o wysokim stopniu złośliwości” lub „guzy o podejrzanym wysokim stopniu złośliwości”. U 5 psów z takimi guzami uzyskano odpowiedź całkowitą po jednym leczeniu lub dwóch leczeniach. U czterech z nich nie obserwowano guza po 84 dniach od ostatniego leczenia. Trzy spośród 5 przypadków z całkowitą odpowiedzią potwierdzono jako „guzy o wysokim stopniu złośliwości”, a 2 z nich były „guzami o podejrzanym wysokim stopniu złośliwości”.

W tym wielośrodowym badaniu klinicznym u 98% psów leczonych weterynaryjnym produktem leczniczym rozwinęła się rana w miejscu leczonego guza (zamierzona odpowiedź na leczenie). Po 28 dniach od leczenia doszło do całkowitego zagojenia się 56,5% ran. W ciągu 42 dni od leczenia doszło do całkowitego zagojenia się 76,5% ran. Z kolei w ciągu 84 dni od leczenia 96,5% ran zagoiło się całkowicie.

### **Farmakokinetyka**

Parametry farmakokinetyczne tyglanu tigilanolu oceniano w badaniu, w którym kontrolowano układowe stężenie tego związku w osoczu u 10 psów po doguzowym wstrzyknięciu zalecanej dawki produktu do 5 skórnych i 5 podskórnych guzów z komórek tłuszczowych. Dawkę wynoszącą 0,5 mg/cm<sup>3</sup> (=0,5 ml/cm<sup>3</sup>) podawano zwierzętom z guzem o objętości od 0,1 do 6,8<sup>3</sup>, co odpowiadało dawkowaniu od 0,002 do 0,145 mg/kg m.c. (średnia dawka wynosiła 0,071 mg/kg m.c.).

Ze względu na różne dawki i ograniczenia podczas pobierania próbek nie określono w wiarygodny sposób wartości C<sub>maks.</sub> i AUC, ale wyniki oznaczeń sugerowały, że średnie C<sub>maks.</sub> wynosiło 5,86 ng/ml (zakres: 0,36-11,1 ng/ml), a średnie AUC<sub>last</sub> – 14,59 godz.\*ng/ml (zakres: 1,62-28,92 godz.\*ng/ml). Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą podczas określania okresu półtrwania po wstrzyknięciu doguzowym, który wynosił 1,24-10,8 godziny. Wydaje się, że tygłan tigilanolu wykazuje właściwości kinetyczne typu flip-flop (przedłużone uwalnianie), ponieważ po wlewie dożylnym dawki 0,075 mg/kg m.c. u 12 psów stwierdzono znacznie krótszy okres półtrwania, który wynosił 0,54 godziny.

W przesiewowych badaniach metabolitów *in vitro* w mikrosomach wątroby psów wykazano, że okres półtrwania tyglanu tigilanolu w hepatocytach wynosi 21,8 minuty. Zaobserwowano w nich łącznie 13 metabolitów. Były one bardziej polarne i utlenowane niż związek macierzysty. W badaniach zaobserwowano, że niektóre podstawienia grup funkcyjnych tego rodzaju skutkują zmniejszoną aktywnością biologiczną *in vitro* (>60-krotny spadek aktywności PKC w porównaniu ze związkiem macierzystym).

Nie określono drogi wydalania tyglanu tigilanolu ani jego metabolitów. Podczas analizy próbek moczu, kału i śliny psów leczonych weterynaryjnym produktem leczniczym w pojedynczych próbkach obserwowano tygłan tigilanolu w ilości 11-44 ng/g (ml), ale zjawisko to nie było stałe.

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prancūzija  
Tel: +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  
Tel: +32-(0)16 387 260

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prantsusmaa  
Tel: +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

**Francja**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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  
Tel: + 39 02 40 92 47 1

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francúzsko  
Tel: + 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

**Sverige**

VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige  
SE-171 21 Solna  
Sweden  
Tel: +45 75521244

**United Kingdom**

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