ANNESS I

KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

STELFONTA 1 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-klieb

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fih:

Sustanza attiva:
Tigilanol tiglate 1 mg

Ingredjenti oħra:

Għal-lista sħiħa tal-ingredjenti (mhux attivi), ara s-sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.
Soluzzjoni ċara, mingħajr kulur.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Klieb.

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Għall-kura ta' tumuri taċ-ċellola mast mhux metastatiċi u li ma jistgħux jinqatgħu (stadju WHO) tat-tipi li ġejjin fil-klieb:

- Tumuri taċ-ċelluli mast fil-ġilda (li jinsabu fi kwalunkwe parti tal-ġisem fuq il-kelb),
u
- Tumuri taċ-ċelloli mast taħt il-ġilda li jinsabu fil-minkeb jew fil-hock jew f'parti distali għalihom

It-tumuri għandhom ikunu inqas minn jew daqs 8 cm^3 f'volum, u għandhom ikunu aċċessibbli għal injezzjoni ġot-tumur.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sabiex tiġi mminimizzata t-tnixxija mill-wiċċ tat-tumur mal-injezzjoni, tużahx f'tumuri taċ-ċellola mast b'wiċċ imkisser.
Tamministrax il-prodott direttament fil-marġini kirurġiċi wara t-tneħħija kirurġika ta' tumur.

4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

L-effett ta' STELFONTA fuq it-tumuri taċ-ċellola mast huwa ristrett għall-post tal-injezzjoni, minħabba li mhuwiex sistematikament attiv. Għalhekk STELFONTA m'għandux jintuża f'każ ta' mard metastatiku. Il-kura ma tipprevjenix l-iżvilupp ta' tumuri taċ-ċellola mast *de novo*.
Il-kura tikkawża bidla fl-arkitettura tat-tessuti. Għalhekk huwa improbabbli li tista' tinkiseb gradazzjoni tat-tumur istoloġika preċiża wara t-trattament.

4.5 Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

Il-prodott għandu jiġi amministrat strettament ġot-tumur, minħabba li rotot oħra ta' injezzjonijiet huma assoċjati ma' reazzjonijiet avversi. Amministrazzjoni ġol-vini (IV) mhux intenzjonata għandha tiġi evitata f'kull ħin, peress li din hija mistennija li tikkawża effetti sistemiċi severi. Wara l-injezzjoni ta' tigilanol tiglate fit-tessuti ta' taħt il-ġilda, anki f'konċentrazzjonijiet/dożi baxxi, klieb ikkurati wrew aġitazzjoni u vokalizzazzjoni, kif ukoll reazzjonijiet lokali severi fis-siti tal-injezzjoni. Injezzjoni f'tessuti mhux neoplastiċi tista' tikkawża rispons temporanju lokali li jirriżulta f'infjammazzjoni lokalizzata, edema, ħmura u wġigħ. Ġew osservati każijiet ta' formazzjoni ta' feriti wara tilqima taħt il-ġilda ta' tigilanol tiglate.

Il-kura twassal għal reazzjoni infjammatorja lokali sostanzjali, li ġeneralment iddum sa madwar 7 ijiem. Aktar informazzjoni dwar il-feriti tingħata fis-Sezzjonijiet 4.6 u 5.1. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-amministrazzjoni ta' analġeżija addizzjonali jekk tkun meħtieġa, abbażi tal-valutazzjoni klinika mill-veterinarju. Kull faxxa użata għandha tkun maħlula sabiex tippermetti edema lokali antiċipata.

Il-kura tat-tumuri f'postijiet mukokutanji (kpiepel tal-għajnejn, vulva, ftuħ prepuzjali, anus, ħalq) u fl-estremitajiet (eż. saqajn tal-annimali, denb) tista' tfixkel il-funzjonalità, u fl-estremitajiet tista' tirriżulta f'indeboliment lokalizzat taċ-ċirkolazzjoni minħabba rispons infjammatorji lokali fis-sit tat-trattament li jwassal għal telf ta' tessut u l-ħtieġa possibbli għal amputazzjoni.

Il-prodott huwa irritanti; għalhekk, l-użu tal-prodott fil-viċinanza ta' tessuti sensittivi, b'mod partikolari l-għajn, għandu jiġi evitat.

Sabiex titnaqqas l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi lokali u sistemiċi relatati mad-degranulazzjoni taċ-ċellola mast u r-rilaxx tal-istamina, il-klieb ikkurati kollha għandhom jingħataw terapiji ta' sostenn konkomitanti, li jikkonsistu minn kortikosterojdi u aġenti li jimblokkaw ir-riċetturi H1 u H2, kemm qabel kif ukoll wara l-kura (ara sezzjoni 4.9).

Is-sidien għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti għal sinjali ta' reazzjonijiet ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast potenzjali. Dawn jinkludu rimettar, anoressija, uġigħ sever, letarġija, inappetenza jew nefħa estensiva. Jekk jiġu osservati sinjali ta' degranulazzjoni, il-veterinarju li jkun qed jikkura għandu jiġi kkuntattjat minnufih, sabiex tkun tista' tinbeda l-kura xierqa immedjatament.

Wara l-kura, jenħtieġ li dejjem ikun hemm disponibbli l-ilma tax-xorb.

Is-sigurtà tal-prodott ma ġietx stabbilita fi klieb li għandhom inqas minn 12-il xahar.

It-tumuri li jinsabu kompletament fit-tessut ta' taħt il-ġilda mingħajr involviment dermali jista' jkollhom diffikultà biex joħolqu post ta' ħruġ għal tneħħija tat-tessuti nekrotiċi. Dan jista' jeħtieġ inċiżjoni biex tippermetti l-ħruġ ta' fluwidu ta' tessut nekrotiku.

L-inġestjoni ta' fdalijiet tat-tumur għandu jiġi prevenut .

Il-prodott għandu jiġi amministrat biss minn veterinarju.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali:

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-utent professjonali (veterinarju):

Il-veterinarji għandhom jinfurmaw lil sid l-annimal domestiku dwar il-prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu fid-dar.

Nies li huma sensittivi għal tigilanol tiglate jew għal propylene glycol għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott. Il-prodott huwa irritant u potenzjalment sensitizzatur tal-ġilda.

F'każ li tinjetta lilek innifsek b'mod aċċidentali, dan jista' jirriżulta f'reazzjonijiet infjammatorji lokali severi, inkluż uġigħ, nefħa, ħmura u formazzjoni/nekrożi tal-feriti potenzjali, li jistgħu jieħdu diversi xhur biex ifiqu. Hija meħtieġa kawtela waqt il-kura biex tevita milli tinjetta lilek innifsek b'mod aċċidentali. Il-klieb li tingħatalhom kura bil-prodott għandhom jitrażżnu b'mod adegwat, inkluż permezz ta' sedazzjoni jekk ikun meħtieġ. Uża siringa ta' lock Luer biex tamministra l-prodott. F'każ li tinjetta lilek innifsek b'mod aċċidentali, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turi l-fuljett ta' tagħrif lit tabib.

Għandu jiġi evitat esponiment b'mod aċċidentali għall-ġilda, l-għajnejn, jew billi jinbela'. It-tnixxija tal-prodott mis-sit tal-injezzjoni tista' sseħħ direttament wara l-amministrazzjoni. Tagħmir protettiv personali li jikkonsisti f'ingwanti impermeabbli li jintremew u nuċċali tal-ħġieġ protettiv għandu jintlibes waqt li tuża dan il-prodott u/jew meta tmiss is-sit tal-injezzjoni. F'każ ta' esponiment tal-ġilda jew tal-għajnejn, aħsel ripetutament il-ġilda jew l-għajn esposta bl-ilma. Jekk ikun hemm sintomi bħal sinjali lokali ta' ħmura u nefħa, jew jekk kien hemm inġestjoni, fittex il-parir ta' tabib u urih il-fuljett ta' tagħrif.

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma ġietx stabbilita waqt it-tqala jew fit-treddigħ. In-nisa tqal u n-nisa li jreddgħu għandhom joqogħdu attenti biex jevitaw li jinjettaw lilhom infushom b'mod aċċidentali, u jevitaw il-kuntatt mas-sit tal-injezzjoni, ma' prodott li jnixxi u ma' tifrik ta' tumur.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu minn sid l-annimal:

Livelli baxxi ta' residwi ta' tigilanol tiglate jistgħu jkunu preżenti fit-tifrik tal-ferita. F'każ ta' tnixxija severa ta' tifrik tal-ferita, li tista' sseħħ fl-ewwel ġimgħat wara l-amministrazzjoni tal-prodott, il-ferita għandha titgħatta. Jekk madankollu l-għata tal-ferita huwa kontraindikat minħabba l-fejqan tagħha, il-kelb għandu jinżamm' il bogħod mit-tfal. It-tifrik tal-ferita għandu jiġi mmaniġġjat b'tagħmir protettiv (ingwanti li jintremew).

F'każ ta' kwalunkwe kuntatt ma' tifrik tal-ferita, il-parti(jiet) affettwata(i) fuq il-persuna għandha(hom) tinħasel (jinħaslu) sewwa. Partijiet ikkontaminati jew imfierex għandhom jitnaddfu/jinħaslu sew.

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma ġietx stabbilita waqt it-tqala jew fit-treddigħ. In-nisa tqal u n-nisa li jreddgħu għandhom joqogħdu attenti biex jevitaw il-kuntatt mas-sit tal-injezzjoni, ma' prodott li jnixxi u ma' tifrik ta' tumur.

4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Il-manipulazzjoni tat-tumuri taċ-ċellola mast tista' tikkawża d-degranulazzjoni taċ-ċelloli tat-tumur. Id-degranulazzjoni tista' tirriżulta f'nefħa u ħmura fi u madwar is-sit tat-tumur kif ukoll sinjali kliniċi sistemiċi, inkluż ulċeri fl-istonku u fsada u kumplikazzjonijiet potenzjalment ta' periklu għall-ħajja, inkluż xokk ipovolemiku u/jew reazzjoni infjammatorja sistemika. Sabiex titnaqqas l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi lokali u sistemiċi relatati mad-degranulazzjoni taċ-ċellola mast u r-rilaxx tal-istamina, il-klieb ikkurati kollha għandhom jingħataw terapiji ta' sostenn konkomitanti, li jikkonsistu minn kortikosterojdi u aġenti li jimblukkaw ir-riċettur H1 u H2, kemm qabel kif ukoll wara l-kura.

Il-formazzjoni ta' feriti hija reazzjoni intenzjonata għall-kura u hija mistennija wara l-użu ta' dan il-prodott mediċinali veterinarju fil-każijiet kollha. Fl-istudju pivotali fuq il-post, ġiet osservata parti tas-superfiċje tal-ferita massima 7 ijiem wara l-kura għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, għalkemm f'numru żgħir ta' każijiet, id-daqs tal-ferita żdied sa 14-il jum wara l-kura. Il-biċċa l-kbira tal-feriti ġew riepiteljalizzati kompletament fi żmien 28 sa 42 jum ta' kura (b'każijiet individwali li fiequ sa jum 84. F'bosta każijiet, il-parti tal-ferita se tikber biż-żieda fid-daqs tat-tumur. Madankollu, dan mhuwiex tbassir affidabbli għad-daqs jew is-severità tal-ferita, u t-tul tal-fejqan. Dawn il-feriti jfiqu permezz ta'

fejqan tat-tieni intenzjoni b'intervent minimu. Jistgħu jkunu meħtieġa miżuri ta' ġestjoni tal-ferita skont kif iqis meħtieġ il-veterinarju responsabbli. Il-veloċità tal-fejqan hija relatata mad-daqs tal-ferita.

Avvenimenti avversi lokali rrappurtati b'mod komuni, bħal uġigħ, tbenġil/eritema/edema fis-sit tal-injezzjoni, zappip f'riġel/driegħ ikkurat u formazzjoni ta' ferita, huma relatati mal-patoloġija lokalizzata. Il-feriti jistgħu jevolvu biex ikopru partijiet ferm akbar mid-daqs oriġinali tat-tumur.

Komuni ħafna
Ħafif sa moderat:
Uġigħ mal-injezzjoni.
Formazzjoni ta' ferita fis-sit tal-injezzjoni, assoċjata ma' wġigħ u zappip.
Rimettar u takkikardija.

Komuni
Sever:
Zappip, uġigħ, formazzjoni ta' ferita fis-sit tal-injezzjoni u l-kontrazzjoni taċ-ċikatriċi.
Letarġija.

Ħafif sa moderat:
Tkabbir tal-limfonodu tat-tqattir, infezzjoni tal-ferita, tbenġil, eritema u edema.
Dijarea, anoressija, telf fil-piż, takipnea, letarġija, piressija, ċistite, nuqqas ta' aptit, massa ġdida neoplastika, tibdil fil-personalità/fl-imġiba, prurite, tregħid, ulċeri u ulċerazzjoni tal-ġilda.
Anemija, newtrofilija, żieda fil-medda ta' newtrofili, ipoalbuminemija, lewkoċitożi, monoċitożi, u żieda fil-kreatina kinaży.

Mhux komuni
Sever:
Infezzjoni/ċellulite, tqaxxir fil-ferita.
Anoressija, nuqqas ta' aptit, ngħas, takkikardija, newropatija u prurite.
Lewkoċitożi, żieda fil-medda ta' newtrofili, trombożitopenija u żieda fl-ALT.
Aċċessjonijiet, ċirkolazzjoni kompromessa u telf ta' tessut essenzjali.

Ħafif sa moderat:
Formazzjoni ta' nodulu temporanju madwar il-ferita.
Deidratazzjoni, emorraġija, kolestaży, polidipsija, poliurja, reġurġitazzjoni, melena, gass, inkontinenza tal-awrina, ippurgar mhux xieraq, raxx makulopapulari, brix, dermatite, tlegħiq, irrekwitezza.
Proteinurja, trombożitoży, żieda fl-ALT u ALP, żieda fil-bilirubina, żieda fil-BUN, żieda fil-GGT, żieda fit-trigliċeridi, u iperkalimja.

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:
- komuni ħafna (aktar minn wieħed f'10 annimali kkurati li juru effett(i) mhux mixtieqa)
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'100 annimal ikkurat)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'1 000 annimal ikkurat)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'10 000 annimal ikkurat)
- rari ħafna (anqas minn annimal wieħed f'10,000 annimal ikkurat, inklużi rapporti iżolati).

4.7 Użu fit-tqala, fit-treddigħ u fi żmien il-bidien

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma ġietx stabbilita fi klieb waqt it-tqala jew fit-treddigħ jew fi klieb maħsuba għat-tgħammir. Għalhekk, l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju mhuwiex rakkomandat f'dawn l-annimali.

4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

Xejn li hu magħruf.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni speċifika bil-prodott mediċinali veterinarju, iżda fi provi fuq il-post ma ġiet osservata l-ebda interazzjoni meta ġie amministrat flimkien ma' aġenti kortikosterojdi (prednisone / prednisolone) u aġenti li jimblukkaw ir-riċettur H1 u H2 (eż. diphenhydramine / chlorpheniramine u famotidin, jew ma' analġeżiċi opjojdi (eż. tramadol hydrochloride).

L-użu konkomitanti ta' mediċini antinfjammatorji nonsterojdali (NSAIDs) ma ġiex investigat fil-prova klinika pivotali, peress li dawn mhumiex rakkomandati għal użu konkomitanti mal-kortikosterojdi.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Użu ġot-tumur.

STELFONTA huwa pprovdut bħala kunjett ta' użu ta' darba għal injezzjoni ġot-tumur (IT).

Il-wiċċ tat-tumur taċ-ċellola mast (MCT) li jrid jiġi kkurat għandu jkun intatt, sabiex titnaqqas it-tnixxija tal-prodott wara l-injezzjoni IT.

Qabel ma jingħata dan il-prodott mediċinali veterinarju, huwa essenzjali li jingħata bidu għal kuri konkomitanti (kortikosterojdi, aġenti li jimblokkaw ir-riċettur H1 u H2) biex jiġi indirizzat ir-riskju ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast. Ara "kura konkomitanti" hawn taħt.

Amministra l-prodott mediċinali veterinarju bħala doża waħda ta' 0.5 ml għal kull cm^3 tal-volum tat-tumur, kif iddeterminat fil-jum tad-dożaġġ (wara l-bidu ta' kuri konkomitanti) bl-ekwazzjonijiet ta' hawn taħt:

Ikkalkula d-daqs tat-tumur: Volum tat-Tumur (cm^3) = ½ (tul (cm) x wisa' (cm) x għoli (cm))
Ikkalkula d-doża: Volum ta' doża ta' STELFONTA (ml) għall-injezzjoni = Volum tat-Tumur (cm^3) x 0.5

Id-**doża massima** tal-prodott mediċinali veterinarju hija ta' 0.15 ml/kg ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondi għal 0.15 mg ta' tigilanol tiglate/kg ta' piż tal-ġisem), b'mhux aktar minn 4 ml amministrati għal kull kelb, irrispettivament mill-għadd ta' tumuri kkurati, il-volum tat-tumur jew il-piż tal-ġisem tal-kelb.

Id-**doża minima** tal-prodott mediċinali veterinarju hija ta' 0.1 ml, irrispettivament mill-volum tat-tumur jew il-piż tal-ġisem tal-kelb.

Għandhom jitwettqu miżuri iġjeniċi xierqa (bħal qtugħ taż-żona kkurata) qabel il-kura.

Ladarba d-doża korretta tal-prodott mediċinali veterinarju tkun ġiet iddeterminata, iġbed il-volum meħtieġ f'siringa sterili ta' lock Luer b'labra ta' 23-27 gauge.

Għandha tintuża kawtela biex tiġi evitata l-manipulazzjoni tat-tumur sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' degranulazzjoni. Biex tinjetta, daħħal il-labra fil-massa tat-tumur permezz ta' sit tal-injezzjoni wieħed. Filwaqt li tapplika pressjoni ndaqs fuq il-planġer tas-siringa, ċaqlaq il-labra 'l quddiem u lura b'moviment ta' meta trewwaħ biex tinjetta l-prodott mediċinali veterinarju f'postijiet differenti fit-tumur. Għandha tingħata attenzjoni biex l-injezzjonijiet jiġu ristretti għall-massa tat-tumur biss (l-ebda injezzjoni fil-marġini jew lil hinn mill-periferija tat-tumur).

Meta d-doża totali tal-prodott mediċinali veterinarju tkun ġiet amministrata, waqqaf sa 5 sekondi biex tippermetti d-dispersjoni tat-tessuti qabel ma tneħħi l-labra mit-tumur.

Is-sit tal-applikazzjoni għandu jkun mgħotti għall-ewwel jum wara l-kura sabiex jiġi evitat kuntatt dirett ma', kif ukoll li jintlagħaq il-prodott residwu jew li jnixxi. Immaniġġja l-għata b'ingwanti biex tevita kuntatt mal-prodott. F'każ ta' tnixxija severa ta' tifrik tal-ferita, li tista' sseħħ fl-ewwel ġimgħat wara l-amministrazzjoni tal-prodott, il-ferita għandha titgħatta.

Jekk it-tessut tat-tumur jibqa' 4 ġimgħat wara l-kura inizjali u l-wiċċ tal-massa residwa jkun intatt, tista' tiġi amministrata t-tieni doża. Id-daqs tat-tumur residwu għandu jitkejjel u d-doża l-ġdida għandha tiġi kkalkulata qabel ma tiġi amministrata t-tieni doża.

<u>Kura konkomitanti</u>

Il-medikazzjonijiet li ġejjin għandhom jingħataw fl-istess ħin ma' kull kura bi STELFONTA biex jiġi indirizzat il-potenzjal ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast:

Kortikosterojdi (prednisone jew prednisolone orali): ibda l-kura jumejn qabel il-kura bi STELFONTA b'doża totali ta' 1 mg/kg, amministrat b'doża ta' 0.5 mg/kg mill-ħalq, darbtejn kuljum (PO BID), u kompli kuljum sa 4 ijiem wara l-kura (jiġifieri għal 7 ijiem b'kollox). Imbagħad naqqas id-doża tal-kortikosterojdi għal doża waħda ta' 0.5 mg/kg mill-ħalq, darba kuljum (PO OID) għal 3 ijiem oħra.

Aġenti li jimblokkaw ir-riċettur H1 u H2: ibda l-kura fil-jum tal-amministrazzjoni ta' STELFONTA u kompli għal 8 ijiem (ara sezzjoni 5.1).

4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Fi studju tas-sigurtà fil-laboratorju li sar fi klieb Beagle rġiel żgħar u f'saħħithom, ġew osservati sinjali ta' doża eċċessiva bħal rimettar wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta ta' 0.05 mg tigilanol tiglate/kg b.w. Seħħew sinjali oħra bħal żeglig, takipnea u pożizzjoni laterali wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta b'rata tad-doża ta' 0.10-0.15 mg/kg b.w. Dawn is-sinjali kienu severi, imma li jillimitaw ruħhom. Apatija, mijadrijaži, aċċessjonijiet u finalment il-mewt dehru wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta b'0.225 mg/kg b.w.

M'hemmx antidotu magħruf għal dożaġġ eċċessiv ta' STELFONTA. F'każ ta' avvenimenti avversi waqt jew wara dożaġġ eċċessiv, jenħtieġ li tingħata kura ta' sostenn fid-diskrezzjoni tal-veterinarju inkarigat.

4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim

Mhux applikabbli.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: Aġent antineoplastiku – Attivatur tal-proteina kinaži C, tigilanol tiglate
Kodiċi ATC Veterinarju: QL01XX91

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta' tigilanol tiglate ġew investigati f'diversi studji *in vitro* u *in vivo* tal-mudell tal-ġurdien; ma sar l-ebda studju farmakodinamiku fi klieb jew fuq ċelloli tat-tumur taċ-ċellola mast. F'dawn l-istudji mhux kliniċi tal-farmakoloġija, intwera li tigilanol tiglate jattiva l-kaskada ta' sinjalazzjoni tal-proteina kinaži C (PKC). Barra minn hekk, in-nekroži tiġi indotta f'ċelloli li jiġu f'kuntatt dirett ma' tigilanol tiglate.

Injezzjoni ġot-tumur waħda ta' tigilanol tiglate ntweriet li tirriżulta f'rispons infjammatorju rapidu u lokalizzat, permezz ta' attivazzjoni ta' PKC, telf ta' integrità ta' vaskulatura tat-tumur u induzzjoni ta' mewt ta' ċelloli tat-tumur. Dawn il-proċessi wasslu għal nekroži emorraġika u għall-qerda tal-massa tat-tumur.

Fi klieb ikkurati b'tigilanol tiglate, il-kura tirriżulta f'rispons infjammatorju akut b'nefħa u eritema li testendi għall-marġini tat-tumur u għall-madwar immedjat. Dan ir-rispons infjammatorju akut ġeneralment jgħaddi fi żmien 48 sa 96 siegħa. Il-qerda nekrotika tat-tumur tidher fi żmien 4 sa 7 ijiem ta' kura iżda kultant iddum aktar. Fil-klieb, din hija kkaratterizzata minn tiswid, tiċkin u "trattib" tat-tumur u minn tnixxija ta' skariku magħqud magħmul mill-fdalijiet tat-tumuri u demm imnixxef. Il-massa tat-tumur nekrotiku ser tibda tinżel 'il bogħod mill-wiċċ iskemiku waqt li tifforma ferita b'difett bħal but jew kratier. It-tessut tal-granulazzjoni b'saħħtu mbagħad jimla malajr il-bażi tal-ferita li tkun għadha kif inħolqot, b'għeluq totali tal-ferita li jseħħ tipikament fi żmien 4 sa 6 ġimgħat.

L-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ġiet evalwata fi studju kliniku u multiċentriku bl-użu ta' 123 kelb li s-sidien tagħhom huma klijenti b'tumur wieħed taċ-ċellola mast li kellu qies sa 10 cm^3 meta nbdiet il-kura.

Klieb li għandhom sena jew aktar kienu inklużi fl-istudju jekk kienu ġew dijanjostikati b'MCT taħt il-ġilda li jinsab fil-minkeb jew fil-hock jew f'parti distali għalihom, jew b'MCT tal-ġilda, fi stadju WHO Ia jew IIIa mingħajr involviment ta' limfonodu reġjonali, jew sinjali kliniċi tal-marda sistemika. Il-klieb kienu jinkludu tumur li jista' jitkejjel ta' inqas minn 10 cm^3 li ma kienx eżorjat jew mibrux, u li ma kienx rikorrenza wara l-kirurġija, terapija ta' radjazzjoni jew terapija sistemika.

Ingħatat il-medikazzjoni konkomitanti li ġejja. Prednisone jew prednisolone nbeda jumejn qabel il-kura tal-istudju b'doża ta' 0.5 mg/kg mill-ħalq darbtejn kuljum għal 7 ijiem (jumejn qabel, fil-jum tal-kura, u 4 ijiem wara l-kura), imbagħad 0.5 mg/kg darba kuljum għal 3 ijiem addizzjonali. Famotidine (0.5 mg/kg mill-ħalq darbtejn kuljum) u diphenhydramine (2 mg/kg mill-ħalq darbtejn kuljum) inbdew fil-jum tal-kura tal-istudju u komplew għal 7 ijiem. Il-kura bil-prodott mediċinali veterinarju ngħatat darba fil-jum tal-kura u għal darb'oħra 4 ġimgħat wara, jekk ġie identifikat xi tumur residwu. Ir-rispons tat-tumur ġie mkejjel permezz ta' punteġġi RECIST: rispons sħiħ (CR), rispons parzjali (PR), mard stabbli (SD) jew marda progressiva (PD).

Erba' ġimgħat wara l-ewwel kura, 60/80 (75 %) kisbu rispons sħiħ (CR), u erba' ġimgħat oħra wara ġie osservat CR fi 8/18 (44.4 %) tal-klieb li fadal li ġew ikkurati darbtejn. Għalhekk, b'mod ġenerali 68/78 (87.2 %) tal-klieb kisbu riżultat tas-CR wara doża sa żewġ dożi tal-prodott mediċinali veterinarju. Mill-klieb ikkurati b'CR, li kienu disponibbli għal segwitu 8 u 12-il ġimgħa wara l-aħħar injezzjoni, 59/59 (100 %) u 55/57 (96 %), rispettivament, baqgħu ħielsa mill-marda fis-sit tat-tumur ikkurat.

L-effikaċja tal-prodott f'tumuri ta' grad għoli (kif determinat bi klassifikazzjoni ċitoloġika) ġiet evalwata biss f'numru limitat ta' każijiet. Għaxra minn 13-il tumur fl-istudju li ġew ikkategorizzati bħala jew "ta' grad għoli" jew "ta' grad għoli suspettat" irċevew STELFONTA. Minn dawn, 5 kisbu rispons sħiħ wara kura 1 jew 2 kuri, li erbgħa minnhom kienu għadhom ħielsa mit-tumur wara 84 jum wara l-kura finali tagħhom. Mill-5 każijiet ta' rispons sħiħ, 3 ġew ikkonfermati li kienu "ta' grad għoli", u 2 kienu "ta' grad għoli suspettat".

F'dan l-istudju kliniku multiċentriku, 98 % tal-klieb ikkurati bil-prodott mediċinali veterinarju żviluppaw ferita fis-sit tat-tumur ittrattat (reazzjoni maħsuba għall-kura). 56.5 % ta' dawn il-feriti kienu fiequ kompletament fi 28 jum wara l-kura. Sa 42 jum wara l-kura, 76.5 % tal-feriti kienu fiequ kompletament. Sa 84 jum wara l-kura, 96.5 % tal-feriti kienu fiequ kompletament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Parametri farmakokinetiċi ta' tigilanol tiglate ġew evalwati fi studju li jimmonitorja l-livelli sistemiċi tal-plażma ta' 10 iklieb wara injezzjoni ġot-tumur f'5 MCTs tal-ġilda u 5 taħt il-ġilda bid-doża tal-kura rakkomandata. Doża ta' 0.5 mg/cm^3 (= 0.5 ml/cm^3) tal-volum tat-tumur intużat f'annimali

b'volumi tat-tumuri li jvarjaw minn 0.1 sa 6.8 cm^3, li jirriżultaw f'rati ta' doża li jvarjaw minn 0.002 sa 0.145 mg/kg piż tal-ġisem (medja ta' 0.071 mg/kg piż tal-ġisem).

Minħabba rati ta' doża li jvarjaw u limitazzjonijiet f'mumenti ta' teħid ta' kampjuni, ma setgħetx tinkiseb determinazzjoni affidabbli ta' valuri C_{max} u AUC, iżda l-kejl indika C_{max} medja ta' 5.86 ng/ml (medda: 0.36─11.1 ng/ml) u AUC_{last} medja ta' 14.59 h*ng/ml (medda: 1.62─28.92 h*ng/ml). Il-varjabbiltà interindividwali kbira ġiet osservata meta ġiet iddeterminata n-nofs ħajja wara injezzjoni ġot-tumur li tvarja minn 1.24─10.8 sigħat. Tigilanol tiglate jidher li juri kinetika flip-flop (rata ta' rilaxx sostnuta) peress li ġiet determinata nofs ħajja konsiderevolment iqsar ta' 0.54 sigħat wara l-infużjoni ġol-vina ta' 0.075 mg/kg fi 12-il kelb.

Skrinjar ta' metaboliti *in vitro* fil-mikrożomi tal-fwied tal-klieb wera nofs ħajja ta' tigilanol tiglate f'epatoċiti ta' 21.8 minuti u total ta' tlettax-il metabolit. Il-prodotti metaboliċi kienu aktar polari u ossiġenati mill-kompost ġenitur. L-istudji wrew xi sostituzzjonijiet tal-grupp funzjonali ta' din in-natura, li jirriżultaw f'inqas attività bijoloġika *in vitro* (> 60X tnaqqis fl-attività fuq PKC meta mqabbel mal-kompost ġenitur).

Ir-rotta ta' eskrezzjoni ta' tigilanol tiglate jew il-metaboliti tiegħu ma ġietx determinata. L-analiżi tal-awrina, l-ippurgar u l-kampjuni tal-bżieq minn klieb ikkurati bil-prodott mediċinali veterinarju juru d-dehra ta' tigilanol tiglate f'kampjuni iżolati mingħajr ebda tendenza jew konsistenza f'livelli ta' 11─44 ng/g (ml).

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Propylene glycol
Sodium acetate trihydrate
Acetic acid, glaċjali
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet maġġuri

Fin-nuqqas ta' studji dwar kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 48 xahar.
Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mall-prodott: uża immedjatament.

6.4 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-pakkett ta' barra sabiex ikun protett mid-dawl.

6.5 In-natura u l-għamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Kunjett tal-ħġieġ bla kulur b'tapp tal-gomma bil-klorobutil miksi, siġill tal-aluminju u buttuna ta' fuq tal-polipropilen tat-tip flip-off, li fih 2 ml.

Daqs tal-pakkett:
Kunjett 1 għal kull kaxxa tal-kartun.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi ta' prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti mediċinali veterinarji għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/2/19/248/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Jannar 2020.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{JJ xahar SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju tinstab fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini (http://www.ema.europa.eu/).

PROJBIZZJONI TA' BEJGĦ, PROVVISTA U/JEW UŻU

Mhux applikabbli.

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

C. DIKJARAZZJONI TAL-MRLs

D. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott.

Virbac
1ère avenue
2065m L I D
06516 Carros
Franza

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali veterinarju li jingħata bir-riċetta.

C. DIKJARAZZJONI TAL-MRLs

Mhux applikabbli.

D. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Għall-użu minn kirurgi veterinarji biss.

ANNESS III

TIKKETTA U L-FULJETT TA’ TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

STELFONTA 1 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-klieb
tigilanol tiglate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OĦRA

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4. DAQS TAL-PAKKETT

2 ml

5. SPEĊI GĦAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb

6. INDIKAZZJONI(JIET)

7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu ġot-tumur.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

9. TWISSIJIET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠ

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jekk tinjetta bi żball huwa perikoluż.

10. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}
Ladarba jinfetaħ uża fil-pront.

11. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-pakkett ta' barra sabiex ikun protett mid-dawl.

12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEĦOR GĦAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: aqra l-fuljett ta' tagħrif.

13. IL-KLIEM "GĦALL-KURA TAL-ANNIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Għall-kura tal-annimali biss. Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

15. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

16. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/2/19/248/001

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott {numru}

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGĦAR TA' IPPAKKJAR LI JMISS MAL-PRODOTT

Kunjett 2 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

STELFONTA 1 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-klieb
tigilanol tiglate

2. KWANTITÀ TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

tigilanol tiglate 1 mg/ml

3. KONTENUT BĦALA PIŻ, VOLUM JEW NUMRU TA' DOŻI

2 ml

4. MOD TA' AMMINISTRAZZJONI

Użu ġot-tumur.

5. ŻMIEN TA' TIŻMIM

6. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

7. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}
Ladarba jinfetaħ uża fil-pront.

8. IL-KLIEM "GĦALL-KURA TAL-ANNIMALI BISS"

Għall-kura tal-annimali biss.

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

FULJETT TA' TAGĦRIF GĦAL:
STELFONTA 1 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-klieb

1. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:
QBiotics Netherlands B.V.
Prinses Margrietplantsoen 33
2595 AM The Hague
In-Netherlands

Manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott:
Virbac
1ère avenue
2065m L I D
06516 Carros
Franza

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

STELFONTA 1 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-klieb
Tigilanol tiglate

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OĦRA

Kull ml fih:

Sustanza attiva:
Tigilanol tiglate 1 mg

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Għall-kura ta' tumuri taċ-ċellola mast mhux metastatiċi u li ma jistgħux jinqatgħu (stadju WHO) tat-tipi li ġejjin fil-klieb:

- Tumuri taċ-ċelluli mast fil-ġilda (li jinsabu fi kwalunkwe parti tal-ġisem fuq il-kelb), u
- Tumuri taċ-ċelloli mast taħt il-ġilda li jinsabu fil-minkeb jew fil-hock jew f'parti distali għalihom.

It-tumuri għandhom ikunu inqas minn jew daqs 8 cm^3 f'volum, u għandhom ikunu aċċessibbli għal injezzjoni ġot-tumur.

5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Sabiex tiġi mminimizzata t-tnixxija mill-wiċċ tat-tumur mal-injezzjoni, tużahx f'tumuri taċ-ċellola mast b'wiċċ imkisser.
Tamministrax il-prodott direttament fil-marġini kirurġiċi wara t-tneħħija kirurġika ta' tumur.

6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

Il-manipulazzjoni tat-tumuri taċ-ċellola mast tista' tikkawża d-degranulazzjoni taċ-ċelloli tat-tumur. Id-degranulazzjoni tista' tirriżulta f'nefħa u ħmura fi u madwar is-sit tat-tumur kif ukoll sinjali kliniċi sistemiċi, inkluż ulċeri fl-istonku u fsada u kumplikazzjonijiet potenzjalment ta' periklu għall-ħajja, inkluż xokk ipovolemiku u/jew reazzjoni infjammatorja sistemika. Sabiex titnaqqas l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi lokali u sistemiċi relatati mad-degranulazzjoni taċ-ċellola mast u r-rilaxx tal-istamina, il-klieb ikkurati kollha għandhom jingħataw terapiji ta' sostenn konkomitanti, li jikkonsistu minn kortikosterojdi u aġenti li jimblukkaw ir-riċettur H1 u H2, kemm qabel kif ukoll wara l-kura.

Il-formazzjoni ta' feriti hija reazzjoni intenzjonata għall-kura u hija mistennija wara l-użu ta' dan il-prodott mediċinali veterinarju fil-każijiet kollha. Fl-istudju pivotali fuq il-post, ġiet osservata parti tas-superfiċje tal-ferita massima 7 ijiem wara l-kura għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, għalkemm f'numru żgħir ta' każijiet, id-daqs tal-ferita żdied sa 14-il jum wara l-kura. Il-biċċa l-kbira tal-feriti ġew riepiteljalizzati kompletament fi żmien 28 sa 42 jum ta' kura (b'każijiet individwali li fiequ sa jum 84. F'bosta każijiet, il-parti tal-ferita se tikber biż-żieda fid-daqs tat-tumur. Madankollu, dan mhuwiex tbassir affidabbli għad-daqs jew is-severità tal-ferita, u t-tul tal-fejqan. Dawn il-feriti jfiqu permezz ta' fejqan tat-tieni intenzjoni b'intervent minimu. Jistgħu jkunu meħtieġa miżuri ta' ġestjoni tal-ferita skont kif iqis meħtieġ il-veterinarju responsabbli. Il-veloċità tal-fejqan hija relatata mad-daqs tal-ferita.

Avvenimenti avversi lokali rrappurtati b'mod komuni, bħal uġigħ, tbenġil/eritema/edema fis-sit tal-injezzjoni, zappip f'riġel/driegħ ikkurat u formazzjoni ta' ferita, huma relatati mal-patoloġija lokalizzata. Il-feriti jistgħu jevolvu biex ikopru partijiet ferm akbar mid-daqs oriġinali tat-tumur.

Komuni ħafna
Ħafif sa moderat:
Uġigħ mal-injezzjoni.
Formazzjoni ta' ferita fis-sit tal-injezzjoni, assoċjata ma' wġigħ u zappip.
Rimettar u takkikardija.

Komuni
Sever:
Zappip, uġigħ, formazzjoni ta' ferita fis-sit tal-injezzjoni u l-kontrazzjoni taċ-ċikatriċi.
Letarġija.

Ħafif sa moderat:
Tkabbir ta' nodulu limfatiku tat-tqattir, infezzjoni fil-ferita, tbenġil, eritema u edema.
Dijarea, anoressija, telf fil-piż, takipnea, letarġija, piressija, ċistite, nuqqas ta' aptit, massa ġdida neoplastika, tibdil fil-personalità/fl-imġiba, prurite, tregħid, ulċeri u ulċerazzjoni tal-ġilda.
Anemija, newtrofilija, żieda fil-medda ta' newtrofili, ipoalbuminemija, lewkoċitożi, monoċitożi, u żieda fil-kreatina kinaži.

Mhux komuni
Sever:
Infezzjoni/ċellulite, tqaxxir fil-ferita.
Anoressija, nuqqas ta' aptit, ngħas, takkikardija, newropatija u prurite.
Lewkoċitożi, żieda fil-medda ta' newtrofili, trombożitopenija u żieda fl-ALT.
Aċċessjonijiet, ċirkolazzjoni kompromessa u telf ta' tessut essenzjali.

Ħafif sa moderat:
Formazzjoni ta' nodulu temporanju madwar il-ferita.
Deidratazzjoni, emorraġija, kolestaži, polidipsija, poliurja, reġurġitazzjoni, melena, gass, inkontinenza tal-awrina, ippurgar mhux xieraq, raxx makulopapulari, brix, dermatite, tlegħiq, irrekwitezza.
Proteinurja, trombożitożi, żieda fl-ALT u ALP, żieda fil-bilirubina, żieda fil-BUN, żieda fil-GGT, żieda fit-trigliċeridi, u iperkalimja.

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:
- komuni ħafna (aktar minn annimal wieħed minn kull 10 annimali kkurati li juru reazzjoni(jiet) avversa(i))

- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'100 annimal)
- mhux komuni (aktar minn annimal wieħed iżda inqas minn 10 annimali minn kull 1,000 annimal ikkurat)
- rari (aktar minn annimal wieħed iżda inqas minn 10 annimali minn kull 10,000 annimal ikkurat)
- rari ħafna (inqas minn annimal wieħed f'10,000 annimal ikkurat, inklużi rapporti iżolati).

Jekk tinnota xi effetti serji anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-mediċina ma ħadmitx, jekk jogħġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPEĊI GĦAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb

8. DOŻAĠĠ GĦAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

STELFONTA huwa pprovdut bħala kunjett ta' użu ta' darba għal injezzjoni ġot-tumur (IT).

Il-wiċċ tat-tumur taċ-ċellola mast (MCT) li jrid jiġi kkurat għandu jkun intatt, bi stennija ta' tnixxija tal-prodott minima mill-wiċċ tat-tumur wara l-injezzjoni IT.

Qabel ma jingħata dan il-prodott mediċinali veterinarju, huwa essenzjali li jingħata bidu għal kuri konkomitanti (kortikosterojdi, aġenti li jimblokkaw ir-riċettur H1 u H2) biex jiġi indirizzat ir-riskju ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast. Ara "kura konkomitanti" hawn taħt.

Amministra l-prodott mediċinali veterinarju bħala doża waħda ta' 0.5 ml għal kull cm^3 tal-volum tat-tumur, kif iddeterminat fil-jum tad-dożaġġ (wara l-bidu ta' kuri konkomitanti) bl-ekwazzjonijiet ta' hawn taħt:

Ikkalkula d-daqs tat-tumur: Volum tat-Tumur (cm^3) = ½ (tul (cm) x wisa' (cm) x għoli (cm))
Ikkalkula d-doża: Volum ta' doża ta' STELFONTA (ml) għall-injezzjoni = Volum tat-Tumur (cm^3) x 0.5

Id-**doża massima** tal-prodott mediċinali veterinarju hija ta' 0.15 ml/kg ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondi għal 0.15 mg ta' tigilanol tiglate/kg ta' piż tal-ġisem), b'mhux aktar minn 4 ml amministrati għal kull kelb, irrispettivament mill-għadd ta' tumuri kkurati, il-volum tat-tumur jew il-piż tal-ġisem tal-kelb.

Id-**doża minima** tal-prodott mediċinali veterinarju hija ta' 0.1 ml, irrispettivament mill-volum tat-tumur jew il-piż tal-ġisem tal-kelb.

9. PARIRI SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Għandhom jitwettqu miżuri iġjeniċi xierqa (bħal qtugħ taż-żona kkurata) qabel il-kura.

Ladarba d-doża korretta tal-prodott mediċinali veterinarju tkun ġiet iddeterminata, iġbed il-volum meħtieġ f'siringa sterili ta' lock Luer b'labra ta' 23-27 gauge.

Għandha tintuża kawtela biex tiġi evitata l-manipulazzjoni tat-tumur sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' degranulazzjoni. Biex tinjetta, daħħal il-labra fil-massa tat-tumur permezz ta' sit tal-injezzjoni wieħed. Filwaqt li tapplika pressjoni ndaqs fuq il-planġer tas-siringa, ċaqlaq il-labra 'l quddiem u lura b'moviment ta' meta trewwaħ biex tinjetta l-prodott mediċinali veterinarju f'postijiet differenti fit-tumur. Għandha tingħata attenzjoni biex l-injezzjonijiet jiġu ristretti għall-massa tat-tumur biss (l-ebda injezzjoni fil-marġini jew lil hinn mill-periferija tat-tumur).

Meta d-doża totali tal-prodott mediċinali veterinarju tkun ġiet amministrata, waqqaf sa 5 sekondi biex tippermetti d-dispersjoni tat-tessuti qabel ma tneħħi l-labra mit-tumur.

Is-sit tal-applikazzjoni għandu jkun mgħotti għall-ewwel jum wara l-kura sabiex jiġi evitat kuntatt dirett ma', kif ukoll li jintlagħaq il-prodott residwu jew li jnixxi. Immaniġġja l-għata b'ingwanti biex tevita kuntatt mal-prodott. F'każ ta' tnixxija severa ta' tifrik tal-ferita, li tista' sseħħ fl-ewwel ġimgħat wara l-amministrazzjoni tal-prodott, il-ferita għandha titgħatta.

Jekk it-tessut tat-tumur jibqa' 4 ġimgħat wara l-kura inizjali u l-wiċċ tal-massa residwa jkun intatt, tista' tiġi amministrata t-tieni doża. Id-daqs tat-tumur residwu għandu jitkejjel u d-doża l-ġdida għandha tiġi kkalkulata qabel ma tiġi amministrata t-tieni doża.

<u>Kura konkomitanti</u>

Il-medikazzjonijiet li ġejjin għandhom jingħataw fl-istess ħin ma' kull kura bi STELFONTA biex jiġi indirizzat il-potenzjal ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast:

Kortikosterojdi (prednisone jew prednisolone orali): ibda l-kura jumejn qabel il-kura bi STELFONTA b'doża totali ta' 1 mg/kg, amministrat b'doża ta' 0.5 mg/kg mill-ħalq, darbtejn kuljum (PO BID), u kompli kuljum sa 4 ijiem wara l-kura (jiġifieri, għal 7 ijiem b'kollox). Imbagħad naqqas id-doża tal-kortikosterojdi għal doża waħda ta' 0.5 mg/kg mill-ħalq, darba kuljum (PO OID) għal 3 ijiem oħra.

Aġenti li jimblokkaw ir-riċettur H1 u H2: ibda l-kura fil-jum tal-amministrazzjoni ta' STELFONTA u kompli għal 8 ijiem.

10. ŻMIEN TA' TIŻMIM

Mhux applikabbli.

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦALL-ĦAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).
Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-pakkett ta' barra sabiex ikun protett mid-dawl.

Ladarba jinfetaħ, uża fil-pront.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq it-tikketta jew fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

12. TWISSIJA(TWISSIJIET) SPEĊJALI

Twissijiet speċjali għal kull speċi għal xiex huwa indikat:

L-effett ta' STELFONTA fuq it-tumuri taċ-ċellola mast huwa ristrett għall-post tal-injezzjoni, minħabba li mhuwiex sistematikament attiv. Għalhekk STELFONTA m'għandux jintuża f'każ ta' mard metastatiku. Il-kura ma tipprevjenix l-iżvilupp ta' tumuri taċ-ċellola mast *de novo*. Il-kura tikkawża bidla fl-arkitettura tat-tessuti. Għalhekk huwa improbabbli li tista' tinkiseb gradazzjoni tat-tumur istoloġika preċiża wara t-trattament.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

Il-prodott għandu jiġi amministrat strettament ġot-tumur, minħabba li rotot oħra ta' injezzjonijiet huma assoċjati ma' reazzjonijiet avversi. Amministrazzjoni ġol-vini (IV) mhux intenzjonata għandha tiġi evitata f'kull ħin, peress li din hija mistennija li tikkawża effetti sistemiċi severi.

Wara l-injezzjoni ta' tigilanol tiglate fit-tessuti ta' taħt il-ġilda, anki f'konċentrazzjonijiet/dożi baxxi, klieb ikkurati wrew aġitazzjoni u vokalizzazzjoni, kif ukoll reazzjonijiet lokali severi fis-siti tal-injezzjoni. Injezzjoni f'tessuti mhux neoplastiċi tista' tikkawża rispons temporanju lokali li jirriżulta f'infjammazzjoni lokalizzata, edema, ħmura u wġigħ. Ġew osservati każijiet ta' formazzjoni ta' feriti wara tilqima taħt il-ġilda ta' tigilanol tiglate.

Il-kura twassal għal reazzjoni infjammatorja lokali sostanzjali, li ġeneralment iddum sa madwar 7 ijiem. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-amministrazzjoni ta' analġeżija addizzjonali jekk tkun meħtieġa, abbażi tal-valutazzjoni klinika mill-veterinarju. Kull faxxa użata għandha tkun maħlula sabiex tippermetti edema lokali antiċipata.

Il-kura tat-tumuri f'postijiet mukokutanji (kpiepel tal-għajnejn, vulva, ftuħ prepuzjali, anus, ħalq) u fl-estremitajiet (eż. saqajn tal-annimali, denb) tista' tfixkel il-funzjonalità, u fl-estremitajiet tista' tirriżulta f'indeboliment lokalizzat taċ-ċirkolazzjoni minħabba rispons infjammatorji lokali fis-sit tat-trattament li jwassal għal telf ta' tessut u l-ħtieġa possibbli għal amputazzjoni.

Il-prodott huwa irritanti; għalhekk, l-użu tal-prodott fil-viċinanza ta' tessuti sensittivi, b'mod partikolari l-għajn, għandu jiġi evitat.

Sabiex titnaqqas l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi lokali u sistemiċi relatati mad-degranulazzjoni taċ-ċellola mast u r-rilaxx tal-istamina, il-klieb ikkurati kollha għandhom jingħataw terapiji ta' sostenn konkomitanti, li jikkonsistu minn kortikosterojdi u aġenti li jimblukkaw ir-riċettur H1 u H2, kemm qabel kif ukoll wara l-kura.

Is-sidien għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti għal sinjali ta' reazzjonijiet ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast potenzjali. Dawn jinkludu rimettar, anoressija, uġigħ sever, letarġija, inappetenza jew nefħa estensiva. Jekk jiġu osservati sinjali ta' degranulazzjoni, il-veterinarju li jkun qed jikkura għandu jiġi kkuntattjat minnufih, sabiex tkun tista' tinbeda l-kura xierqa immedjatament.

Wara l-kura, jenħtieġ li dejjem ikun hemm disponibbli l-ilma tax-xorb.

Is-sigurtà tal-prodott ma ġietx stabbilita fi klieb li għandhom inqas minn 12-il xahar.

It-tumuri li jinsabu kompletament fit-tessut ta' taħt il-ġilda mingħajr involviment dermali jista' jkollhom diffikultà biex joħolqu post ta' ħruġ għal tneħħija tat-tessuti nekrotiċi. Dan jista' jeħtieġ inċiżjoni biex tippermetti l-ħruġ ta' fluwidu ta' tessut nekrotiku.

L-inġestjoni ta' fdalijiet tat-tumur għandu jiġi prevenut

Il-prodott għandu jiġi amministrat biss minn veterinarju.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali:

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-utent professjonali (veterinarju):

Il-veterinarji għandhom jinfurmaw lil sid l-annimal domestiku dwar il-prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu fid-dar.

Nies li huma sensittivi għal tigilanol tiglate jew għal propylene glycol għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott. Il-prodott huwa irritant u potenzjalment sensitizzatur tal-ġilda.

F'każ li tinjetta lilek innifsek b'mod aċċidentali, dan jista' jirriżulta f'reazzjonijiet infjammatorji lokali severi, inkluż uġigħ, nefħa, ħmura u formazzjoni/nekrożi tal-feriti potenzjali, li jistgħu jieħdu diversi xhur biex ifiqu. Hija meħtieġa kawtela waqt il-kura biex tevita milli tinjetta lilek innifsek b'mod aċċidentali. Il-klieb li tingħatalhom kura bil-prodott għandhom jitrażżnu b'mod adegwat, inkluż permezz ta' sedazzjoni jekk ikun meħtieġ. Uża siringa ta' lock Luer biex tamministra l-prodott. F'każ li tinjetta lilek innifsek b'mod aċċidentali, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turi l-fuljett ta' tagħrif lit tabib.

Għandu jiġi evitat esponiment b'mod aċċidentali għall-ġilda, l-għajnejn, jew billi jinbela'. It-tnixxija tal-prodott mis-sit tal-injezzjoni tista' sseħħ direttament wara l-amministrazzjoni. Tagħmir protettiv personali li jikkonsisti f'ingwanti impermeabbli li jintremew u nuċċali tal-ħġieġ protettiv għandu jintlibes waqt li tuża dan il-prodott u/jew meta tmiss is-sit tal-injezzjoni. F'każ ta' esponiment tal-ġilda jew tal-għajnejn, aħsel ripetutament il-ġilda jew l-għajn esposta bl-ilma. Jekk ikun hemm sintomi bħal sinjali lokali ta' ħmura u nefħa, jew jekk kien hemm inġestjoni, fittex il-parir ta' tabib u urih il-fuljett ta' tagħrif.

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma ġietx stabbilita waqt it-tqala jew fit-treddigħ. In-nisa tqal u n-nisa li jreddgħu għandhom joqogħdu attenti biex jevitaw li jinjettaw lilhom infushom b'mod aċċidentali, u jevitaw il-kuntatt mas-sit tal-injezzjoni, ma' prodott li jnixxi u ma' tifrik ta' tumur.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu minn sid l-annimal:

Livelli baxxi ta' residwi ta' tigilanol tiglate jistgħu jkunu preżenti fit-tifrik tal-ferita. F'każ ta' tnixxija severa ta' tifrik tal-ferita, li tista' sseħħ fl-ewwel ġimgħat wara l-amministrazzjoni tal-prodott, il-ferita għandha titgħatta. Jekk madankollu l-għata tal-ferita huwa kontraindikat minħabba l-fejqan tagħha, il-kelb għandu jinżamm' il bogħod mit-tfal. It-tifrik tal-ferita għandu jiġi mmaniġġjat b'tagħmir protettiv (ingwanti li jintremew).

F'każ ta' kwalunkwe kuntatt ma' tifrik tal-ferita, il-parti(jiet) affettwata(i) fuq il-persuna għandha(hom) tinħasel (jinħaslu) sewwa. Partijiet ikkontaminati jew imfierex għandhom jitnaddfu/jinħaslu sew.

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma ġietx stabbilita waqt it-tqala jew fit-treddigħ. In-nisa tqal u n-nisa li jreddgħu għandhom joqogħdu attenti biex jevitaw il-kuntatt mas-sit tal-injezzjoni, ma' prodott li jnixxi u ma' tifrik ta' tumur.

Tqala, treddigħ u fertilità:

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma ġietx stabbilita waqt it-tqala jew fit-treddigħ jew fi klieb maħsuba għat-tgħammir. Għalhekk, l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju mhuwiex rakkomandat f'dawn l-annimali.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni:

Xejn li hu magħruf.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni speċifika bil-prodott mediċinali veterinarju, iżda fi provi fuq il-post ma ġiet osservata l-ebda interazzjoni meta ġie amministrat flimkien ma' aġenti kortikosterojdi (prednisone / prednisolone) u aġenti li jimblukkaw ir-riċettur H1 u H2 (eż. diphenhydramine / chlorpheniramine u famotidin, jew ma' analġeżiċi opjojdi (eż. tramadol hydrochloride).

L-użu konkomitanti ta' mediċini antinfjammatorji nonsterojdali (NSAIDs) ma ġiex investigat fil-prova klinika pivotali, peress li dawn mhumiex rakkomandati għal użu konkomitanti mal-kortikosterojdi.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti):

Fi studju tas-sigurtà fil-laboratorju li sar fi klieb Beagle rġiel żgħar u f'saħħithom, ġew osservati sinjali ta' doża eċċessiva bħal rimettar wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta ta' 0.05 mg tigilanol tiglate/kg b.w. Seħħew sinjali oħra bħal żeglig, takipnea u pożizzjoni laterali wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta b'rata tad-doża ta' 0.10-0.15 mg/kg b.w. Dawn is-sinjali kienu severi, imma li jillimitaw ruħhom. Apatija, mijadrijaži, aċċessjonijiet u finalment il-mewt dehru wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta b'0.225 mg/kg b.w.

M'hemmx antidotu magħruf għal dożaġġ eċċessiv ta' STELFONTA. F'każ ta' avvenimenti avversi waqt jew wara dożaġġ eċċessiv, jenħtieġ li tingħata kura ta' sostenn fid-diskrezzjoni tal-veterinarju inkarigat.

13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEĦOR GĦAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti mediċinali veterinarji għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AĦĦAR IL-FULJETT TA' TAGĦRIF

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju tinstab fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini (http://www.ema.europa.eu/).

15. TAGĦRIF IEĦOR

Daqs tal-pakkett: Kunjett ta' 2 ml

Mekkaniżmu ta' azzjoni
L-effetti farmakodinamiċi ta' tigilanol tiglate ġew investigati f'diversi studji *in vitro* u *in vivo* tal-mudell tal-ġurdien; ma sar l-ebda studju farmakodinamiku fi klieb jew fuq ċelloli tat-tumur taċ-ċellola mast. F'dawn l-istudji mhux kliniċi tal-farmakoloġija, intwera li tigilanol tiglate jattiva l-kaskada ta' sinjalazzjoni tal-proteina kinaži C (PKC). Barra minn hekk, in-nekroži tiġi indotta f'ċelloli li jiġu f'kuntatt dirett ma' tigilanol tiglate.

Injezzjoni ġot-tumur waħda ta' tigilanol tiglate ntweriet li tirriżulta f'rispons infjammatorju rapidu u lokalizzat, permezz ta' attivazzjoni ta' PKC, telf ta' integrità ta' vaskulatura tat-tumur u induzzjoni ta' mewt ta' ċelloli tat-tumur. Dawn il-proċessi wasslu għal nekroži emorraġika u għall-qerda tal-massa tat-tumur.

Fi klieb ikkurati b'tigilanol tiglate, il-kura tirriżulta f'rispons infjammatorju akut b'nefħa u eritema li testendi għall-marġini tat-tumur u għall-madwar immedjat. Dan ir-rispons infjammatorju akut ġeneralment jgħaddi fi żmien 48 sa 96 siegħa. Il-qerda nekrotika tat-tumur tidher fi żmien 4 sa 7 ijiem ta' kura iżda kultant iddum aktar. Fil-klieb, din hija kkaratterizzata minn tiswid, tiċkin u "trattib" tat-

tumur u minn tnixxija ta' skariku magħqud magħmul mill-fdalijiet tat-tumuri u demm imnixxef. Il-massa tat-tumur nekrotiku ser tibda tinżel 'il bogħod mill-wiċċ iskemiku waqt li tifforma ferita b'difett bħal but jew kratier. It-tessut tal-granulazzjoni b'saħħtu mbagħad jimla malajr il-bażi tal-ferita li tkun għadha kif inħolqot, b'għeluq totali tal-ferita li jseħħ tipikament fi żmien 4 sa 6 ġimgħat.

Effettività
L-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ġiet evalwata fi studju kliniku u multiċentriku bl-użu ta' 123 kelb li s-sidien tagħhom huma klijenti b'tumur wieħed taċ-ċellola mast li kellu qies sa 10 cm^3 meta nbdiet il-kura.

Klieb li għandhom sena jew aktar kienu inklużi fl-istudju jekk kienu ġew dijanjostikati b'MCT taħt il-ġilda li jinsab fil-minkeb jew fil-hock jew f'parti distali għalihom, jew b'MCT tal-ġilda, fi stadju WHO Ia jew IIIa mingħajr involviment ta' limfonodu reġjonali, jew sinjali kliniċi tal-marda sistemika. Il-klieb kienu jinkludu tumur li jista' jitkejjel ta' inqas minn 10 cm^3 li ma kienx eżorjat jew mibrux, u li ma kienx rikorrenza wara l-kirurġija, terapija ta' radjazzjoni jew terapija sistemika.

Ingħatat il-medikazzjoni konkomitanti li ġejja. Prednisone jew prednisolone nbeda jumejn qabel il-kura tal-istudju b'doża ta' 0.5 mg/kg mill-ħalq darbtejn kuljum għal 7 ijiem (jumejn qabel, fil-jum tal-kura, u 4 ijiem wara l-kura), imbagħad 0.5 mg/kg darba kuljum għal 3 ijiem addizzjonali. Famotidine (0.5 mg/kg mill-ħalq darbtejn kuljum) u diphenhydramine (2 mg/kg mill-ħalq darbtejn kuljum) inbdew fil-jum tal-kura tal-istudju u komplew għal 7 ijiem. Il-kura bil-prodott mediċinali veterinarju ngħatat darba fil-jum tal-kura u għal darb'oħra 4 ġimgħat wara, jekk ġie identifikat xi tumur residwu. Ir-rispons tat-tumur ġie mkejjel permezz ta' punteġġi RECIST: rispons sħiħ (CR), rispons parzjali (PR), mard stabbli (SD) jew marda progressiva (PD).

Erba' ġimgħat wara l-ewwel kura, 60/80 (75 %) kisbu rispons sħiħ (CR), u erba' ġimgħat oħra wara ġie osservat CR fi 8/18 (44.4 %) tal-klieb li fadal li ġew ikkurati darbtejn. Għalhekk, b'mod ġenerali 68/78 (87.2 %) tal-klieb kisbu riżultat tas-CR wara doża sa żewġ dożi tal-prodott mediċinali veterinarju. Mill-klieb ikkurati b'CR, li kienu disponibbli għal segwitu 8 u 12-il ġimgħa wara l-aħħar injezzjoni, 59/59 (100 %) u 55/57 (96 %), rispettivament, baqgħu ħielsa mill-marda fis-sit tat-tumur ikkurat.

L-effikaċja tal-prodott f'tumuri ta' grad għoli (kif determinat bi klassifikazzjoni ċitoloġika) ġiet evalwata biss f'numru limitat ta' każijiet. Għaxra minn 13-il tumur fl-istudju li ġew ikkategorizzati bħala jew "ta' grad għoli" jew "ta' grad għoli suspettat" irċevew STELFONTA. Minn dawn, 5 kisbu rispons sħiħ wara kura 1 jew 2 kuri, li erbgħa minnhom kienu għadhom ħielsa mit-tumur wara 84 jum wara l-kura finali tagħhom. Mill-5 każijiet ta' rispons sħiħ, 3 ġew ikkonfermati li kienu "ta' grad għoli", u 2 kienu "ta' grad għoli suspettat".

F'dan l-istudju kliniku multiċentriku, 98 % tal-klieb ikkurati bil-prodott mediċinali veterinarju żviluppaw ferita fis-sit tat-tumur ittrattat (reazzjoni maħsuba għall-kura). 56.5 % ta' dawn il-feriti kienu fiequ kompletament fi 28 jum wara l-kura. Sa 42 jum wara l-kura, 76.5 % tal-feriti kienu fiequ kompletament. Sa 84 jum wara l-kura, 96.5 % tal-feriti kienu fiequ kompletament.

Farmakokinetika
Parametri farmakokinetiċi ta' tigilanol tiglate ġew evalwati fi studju li jimmonitorja l-livelli sistemiċi tal-plażma ta' 10 iklieb wara injezzjoni ġot-tumur f'5 MCTs tal-ġilda u 5 taħt il-ġilda bid-doża tal-kura rakkomandata. Doża ta' 0.5 mg/cm^3 (= 0.5 ml/cm^3) tal-volum tat-tumur intużat f'annimali b'volumi tat-tumuri li jvarjaw minn 0.1 sa 6.8 cm^3, li jirriżultaw f'rati ta' doża li jvarjaw minn 0.002 sa 0.145 mg/kg piż tal-ġisem (medja ta' 0.071 mg/kg piż tal-ġisem).

Minħabba rati ta' doża li jvarjaw u limitazzjonijiet f'mumenti ta' teħid ta' kampjuni, ma setgħetx tinkiseb determinazzjoni affidabbli ta' valuri C_{max} u AUC, iżda l-kejl indika C_{max} medja ta' 5.86 ng/ml (medda: 0.36-11.1 ng/ml) u AUC_{last} medja ta' 14.59 h*ng/ml (medda: 1.62-28.92 h*ng/ml). Il-

varjabbiltà interindividwali kbira ġiet osservata meta ġiet iddeterminata n-nofs ħajja wara injezzjoni ġot-tumur li tvarja minn 1.24─10.8 sigħat. Tigilanol tiglate jidher li juri kinetika flip-flop (rata ta' rilaxx sostnuta) peress li ġiet determinata nofs ħajja konsiderevolment iqsar ta' 0.54 sigħat wara l-infużjoni ġol-vina ta' 0.075 mg/kg fi 12-il kelb.

Skrinjar ta' metaboliti *in vitro* fil-mikrożomi tal-fwied tal-klieb wera nofs ħajja ta' tigilanol tiglate f'epatoċiti ta' 21.8 minuti u total ta' tlettax-il metabolit. Il-prodotti metaboliċi kienu aktar polari u ossiġenati mill-kompost ġenitur. L-istudji wrew xi sostituzzjonijiet tal-grupp funzjonali ta' din in-natura, li jirriżultaw f'inqas attività bijoloġika *in vitro* (> 60X tnaqqis fl-attività fuq PKC meta mqabbel mal-kompost ġenitur).

Ir-rotta ta' eskrezzjoni ta' tigilanol tiglate jew il-metaboliti tiegħu ma ġietx determinata. L-analiżi tal-awrina, l-ippurgar u l-kampjuni tal-bżieq minn klieb ikkurati bil-prodott mediċinali veterinarju juru d-dehra ta' tigilanol tiglate f'kampjuni iżolati mingħajr ebda tendenza jew konsistenza f'livelli ta' 11─44 ng/g (ml).

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

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

Република България
VIRBAC
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Франция
Тел: +33-(0)4 92 08 73 00

Česká republika
VIRBAC
1ère 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

Lietuva
VIRBAC
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prancūzija
Tel: +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

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

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

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

Eesti
VIRBAC
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Prantsusmaa
Tel: +33-(0)4 92 08 73 00

Ελλάδα
VIRBAC HELLAS SA
13ο 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

Franza
VIRBAC France
13e rue LID
FR-06517 Carros
Tél : +33 805 05 55 55

Hrvatska
VIRBAC
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francuska
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

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

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

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

Norge
VIRBAC Danmark A/S
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

Il-Portugall
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
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Franţa
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

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

Slovenská republika
VIRBAC
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
Francúzsko
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00

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

Κύπρος
VIRBAC HELLAS SA
13^{o} χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας,
EL-14452, Μεταμόρφωση
Ελλάδα
Τηλ. : +30 2106219520

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
VIRBAC
1ère avenue 2065 m LID
FR-06516 Carros
France
Tel: + 33-(0)4 92 08 73 00