

**ANNES 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 fi:

### Sustanzi attivi:

Tigilanol tiglate 1 mg

### Ingredjenti ohra:

Kompożizzjoni kwalitattiva tal-ingredjenti u kostitwenti ohra
Propylene glycol
Sodium acetate trihydrate
Acetic acid, glaċjali
Ilma għall-injezzjonijiet

Soluzzjoni ċara, mingħajr kulur.

## 3. TAGHRIF KLINIKU

### 3.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Klieb.

### 3.2 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-gilda (li jinsabu fi kwalunkwe parti tal-ġisem fuq il-kelb), u
- Tumuri taċ-ċelloli mast taht il-gilda li jinsabu fil-minkeb jew fil-hock jew f'parti distali għalihom

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

### 3.3 Kontraindikazzjonijiet

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

### 3.4 Twissijiet speċjali

L-effett tal-prodott mediċinali veterinarju fuq it-tumuri taċ-ċellola mast huwa ristrett għall-post tal-injezzjoni, minhabba li mhuwiex sistematikament attiv. Għalhekk il-prodott mediċinali veterinarju 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.

### 3.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu sigur fl-ispeċi li fuqhom ser jintuża l-prodott:

Il-prodott mediċinali veterinarju għandu jiġi amministrat strettament got-tumur, minhabba li rotot oħra ta' injezzjonijiet huma assoċjati ma' reazzjonijiet avversi. Amministrazzjoni ġol-vini mhux intenzjonata għandha tiġi evitata f'kull hin, peress li din hija mistennija li tikkawża effetti sistemici severi. Wara l-injezzjoni ta' tigilanol tigate fit-tessuti ta' taħt il-ġilda, anki f'konċentrazzjonijiet/dozi baxxi, klieb ikkurati wrew aġitazzjoni u vokalizzazzjoni, kif ukoll reazzjonijiet lokali severi fis-siti tal-injezzjoni. Injezzjoni f'tessuti mhux neoplastici tista' tikkawża rispons temporanju lokali li jirriżulta f'infjammazzjoni lokalizzata, edema, ħmura u wġiġħ. Ġew osservati każijiet ta' formazzjoni ta' feriti wara tilqima taħt il-ġilda ta' tigilanol tigate.

Il-kura twassal għal reazzjoni infjammatorja lokali sostanzjali, li ġeneralment iddum sa madwar 7 ijiem. Aktar informazzjoni dwar il-feriti tingħata fis-Sezzjonijiet 3.6 u 4.2. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-amministrazzjoni ta' analgeżija addizzjonali jekk tkun meħtieġa, abbażi tal-valutazzjoni klinika mill-veterinarju. Kull faxxa użata għandha tkun mahlula sabiex tippermetti edema lokali antiċipata.

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

Il-prodott mediċinali veterinarju huwa irritanti; għalhekk, l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju fil-viċinanza ta' tessuti sensitivi, b'mod partikolari l-ġhajn, għandu jiġi evitat.

Sabiex titnaqqas l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi lokali u sistemici relatati mad-degranulazzjoni taċ-ċellola mast u r-rilaxx tal-istamina, il-klieb ikkurati kollha għandhom jingħataw terapiji ta' sostenn konkomitanti, li jikkonsistu minn kortikosteroidi u agenti li jimblokkaw ir-riċetturi H1 u H2, kemm qabel kif ukoll wara l-kura (ara sezzjoni 3.9).

Is-sidien għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti għal sinjali ta' reazzjonijiet ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast potenzjali. Dawn jinkludu rimettar, anoressija, uġiġħ sever, letarġija, inappetenzza jew nefha 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 mediċinali veterinarju 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 dermal jista' jkollhom diffikultà biex joħolqu post ta' hrugħ għal tneħħija tat-tessuti nekrotici. Dan jista' jeħtieġ inċiżjoni biex tippermetti l-hrugħ ta' fluwidu ta' tessut nekrotiku.

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

Il-prodott mediċinali veterinarju 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 tiglata jew għal propylene glycol għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott mediċinali veterinarju. Il-prodott mediċinali veterinarju 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 uġiġħ, neffa, ħmura u formazzjoni/nekrozi 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 mediċinali veterinarju għandhom jitrażżnu b'mod adegwat, inkluż permezz ta' sedazzjoni jekk ikun meħtieġ. Uża siringa ta' lock Luer biex tamministra l-prodott mediċinali veterinarju. 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 mediċinali veterinarju 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 mediċinali veterinarju 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 neffa, jew jekk kien hemm iġestjoni, fittex il-parir ta' tabib u urih il-fuljett ta' tagħrif.

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

*Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu minn sid l-annimal:*

Livelli baxxi ta' residwi ta' tigilanol tiglata jistgħu jkunu preżenti fit-tifrik tal-ferita. F'każ ta' tnixxija severa ta' tifrik tal-ferita, li tista' sseħħ fl-ewwel ġimġhat wara l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju, il-ferita għandha titgħatta. Jekk madankollu l-għata tal-ferita huwa kontraindikata minhabba l-fejqaq 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) tinhasel (jinhaslu) sewwa. Partijiet ikkontaminati jew imfierex għandhom jittnaddfu/jinhaslu sew.

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

Prekawzjonijiet speċjali għall-protezzjoni tal-ambjent:

Mhux applikabbli.

### **3.6 Effetti mhux mixtieqa**

Klieb:

<p>Komuni ħafna (&gt;1 animal / 10 animali ttrattati):</p>	<p>Ugħigh immedjat mal-injezzjoni<sup>3</sup>, Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni<sup>3</sup> Ferita<sup>1,3</sup>, Zappip<sup>2,3</sup>, Rimettar<sup>3</sup>, Takikardija<sup>3</sup></p>
<p>Komuni (1 sa 10 animali / 100 animal ittrattati):</p>	<p>Eritema fis-sit tal-injezzjoni<sup>3,6</sup>, Infezzjoni fis-sit tal-injezzjoni<sup>3</sup>, Nefha fis-sit tal-injezzjoni<sup>3,6</sup>, Tbenġil fis-sit tal-injezzjoni<sup>3</sup>, Edema fis-sit tal-injezzjoni<sup>3</sup>, Ċikatriċi fis-sit tal-applikazzjoni<sup>4</sup>, Ulċerazzjoni tal-ġilda<sup>3</sup> Tibdil fl-imġiba<sup>3</sup>, Tkabbir fil-limfonodu (lokalizzat)<sup>3</sup>, Dijarea<sup>3</sup> Anemija<sup>3</sup>, Newtrofilja<sup>3</sup>, Żieda fil-medda ta' newtrofilij<sup>3</sup>, Ipoalbuminemija<sup>3</sup>, Lewkoċitożi<sup>3</sup>, Monocitożi<sup>3</sup>, Żieda fil-kreatina kinażi<sup>3</sup> Zappip<sup>2,4</sup>, Neoplażja<sup>3</sup>, Rogħda<sup>3</sup>, Ċistite<sup>3</sup>, Takipnea<sup>3</sup>, Ħakk<sup>3</sup>, Letarġija<sup>3,4</sup>, Anoressija<sup>3</sup>, Tnaqqis fl-aptit<sup>3</sup>, Telf ta' piż<sup>3</sup>, Piressija<sup>3</sup></p>
<p>Mhux komuni (1 sa 10 animal / 1,000 animal ittrattati):</p>	<p>Nodulu fis-sit tal-injezzjoni (temporanju)<sup>3</sup>, Amputazzjoni tas-swaba' Amputazzjoni tar-riġlejn; Amputazzjoni tad-denb<sup>5</sup> Defekazzjoni mhux xierqa<sup>3</sup>, Irrekwitezza<sup>3</sup>, Emorragija<sup>3</sup>, Ċirkolazzjoni kompromessa<sup>4,5</sup>, Takikardija<sup>4</sup>, Regurġitazzjoni<sup>3</sup>, Gass<sup>3</sup>, Melena<sup>3</sup>, Kolestazi<sup>3</sup>, Iperkalemija<sup>3</sup>, Proteinurja<sup>3</sup>, Lewkoċitożi<sup>4</sup>, Żieda fil-medda ta' newtrofilij<sup>4</sup>, Tromboċitopenija<sup>4</sup>, Tromboċitożi<sup>3</sup>, Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)<sup>4</sup>, Żieda fl-alkaline phosphatase (ALP) fis-serum<sup>3</sup>, Żieda fil-bilirubina totali<sup>3</sup>, Żieda fil-gamma-glutamyl transferase (GGT)<sup>3</sup>, Żieda fit-trigliceridi<sup>3</sup>, Żieda fin-nitroġenu tal-urea fid-demm (BUN)<sup>3</sup>, Ngħas<sup>4</sup>, Newropatija<sup>4</sup>, Aċċessjonijiet<sup>4</sup>, Poliurja<sup>3</sup>, Inkontinenza urinarja<sup>3</sup>, Ċellulite<sup>4</sup>, Tifrik lokali tal-ġilda (tifrik tal-ferita)<sup>4</sup>, Dermatite<sup>3</sup>, Tlegħiq<sup>3</sup>, Raxx makulopapulari<sup>3</sup>, Prurite<sup>4</sup>, Anoressija<sup>4</sup>, Brix<sup>3</sup>, Tnaqqis fl-aptit<sup>4</sup>, Deidratazzjoni<sup>3</sup>, Polidipsja<sup>3</sup>, Reazzjoni tat-tip anafilattika<sup>6</sup></p>
<p>Frekwenza mhux determinata (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)</p>	<p>Ulċera gastrika<sup>6</sup> Fsada<sup>6</sup>, Xokk ipovolemiku<sup>6</sup></p>

<sup>1</sup> Il-formazzjoni ta' feriti hija reazzjoni intenzjonata għat-trattament u hija mistennija wara l-użu ta' dan il-prodott mediċinali veterinarju fil-każijiet kollha. Fl-istudju pivotali fuq il-post, giet osservata erja massima tal-wiċċ tal-ferita 7 ijiem wara t-trattament għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, għalkemm f'numru żgħir ta' każijiet id-daqs tal-ferita żdied sa 14-il jum wara t-trattament. Il-biċċa l-kbira tal-feriti ġew epitelizzati mill-ġdid kompletament fi żmien 28 sa 42 jum mit-trattament (b'każijiet individwali li fiequ sal-jum 84). Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-erja tal-ferita tiżdied biż-żieda fid-daqs tat-tumur. Madankollu, dan mhuwiex tbassir affidabbli għad-daqs jew is-severità tal-ferita, u t-tul tal-fejqa. Dawn il-feriti jfiku permezz ta' fejqa tat-tieni intenzjoni b'intervent minimu. Jistgħu jkunu meħtieġa miżuri ta' mmaniġġjar tal-feriti kif meqjus neċessarju mill-veterinarju responsabbli. Il-veloċità tal-fejqa hija relatata mad-daqs tal-ferita. Il-feriti jistgħu jevolvu biex ikopru żoni akbar b'mod sinifikanti mid-daqs oriġinali tat-tumur.

<sup>2</sup> f'riġel ittrattat.

<sup>3</sup> hafif għal moderat

<sup>4</sup> severa

<sup>5</sup> u telf ta' tessut essenzjali

<sup>6</sup> bhala riżultat tad-degranulazzjoni taċ-ċelloli tat-tumur permezz tal-manipulazzjoni tat-tumuri taċ-ċelloli mast. Sabiex titnaqqas l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi lokali u sistemici relatati mad-degranulazzjoni taċ-ċelloli mast u r-rilaxx tal-istamina, il-klieb kollha ttrattati għandhom jingħataw terapiji ta' appoġġ konkomitanti, li jikkonsistu minn kortikosteroidi u aġenti li jimblokkaw ir-riċetturi H1 u H2, kemm qabel kif ukoll wara t-trattament.

Ir-rappurtar ta' effetti mhux mixtieqa huwa importanti. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tas-sigurtà ta' prodott mediċinali veterinarju. Ir-rapporti għandhom jintbagħtu, preferibbilment permezz ta' veterinarju, jew lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew ir-rappreżentant lokali tiegħu jew lill-awtorità nazzjonali kompetenti permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali. Ara l-fuljett ta' taġhrif għad-dettalji ta' kuntatt rispettivi.

### **3.7 Użu fit-tqala, fit-treddiġh u fi żmien il-bidien**

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

### **3.8 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 giet osservata l-ebda interazzjoni meta ġie amministrat flimkien ma' aġenti kortikosteroidi (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 nonsteroidali (NSAIDs) ma ġiex investigat fil-prova klinika pivotali, peress li dawn mhumiex rakkomandati għal użu konkomitanti mal-kortikosteroidi.

### **3.9 Metodi ta' amministrazzjoni u dożaġġ**

Użu ġot-tumur.

Il-prodott mediċinali veterinarju huwa pprovdut bhala kunjett ta' użu ta' darba għal injezzjoni ġot-tumur.

Il-wiċċ tat-tumur taċ-ċellola mast (MCT) li jrid jiġi kkurat għandu jkun intatt, sabiex titnaqqas it-

tnixxija tal-prodott mediċinali veterinarju wara l-injezzjoni IT.

Qabel ma jingħata dan il-prodott mediċinali veterinarju, huwa essenzjali li jingħata bidu għal kuri konkomitanti (kortikosteroidi, 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  $\text{cm}^3$  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:

$$\text{Volum tat-Tumur (cm}^3\text{)} = (\text{tul (cm)} \times \text{wisa' (cm)} \times \text{għoli (cm)}) \times \frac{1}{2}$$

Ikkalkula d-doża:

$$\text{Volum ta' doża ta' STELFONTA (ml) għall-injezzjoni} = \text{Volum tat-Tumur (cm}^3\text{)} \times 0.5$$

**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 tiglata/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 iġjenici 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, dahħal il-labra fil-massa tat-tumur permezz ta' sit tal-injezzjoni wiehed. Filwaqt li tapplika pressjoni ndaqs fuq il-plaġer 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 tneħhi 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 mediċinali veterinarju. F'każ ta' tnixxija severa ta' tifrik tal-ferita, li tista' sseħh fl-ewwel ġimgħat wara l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju, 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-għdida għandha tiġi kkalkulata qabel ma tiġi amministrata t-tieni doża.

### **Kura konkomitanti**

Il-prodotti mediċinali li ġejjin għandhom jingħataw fl-istess hin ma' kull kura bil-prodott mediċinali veterinarju biex jiġi indirizzat il-potenzjal ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast:

Kortikosteroidi (prednisone jew prednisolone orali): ibda l-kura jumejn qabel il-kura bil-prodott

medicinali veterinarju b' doża totali ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem, amministrat b' doża ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem mill-halq, darbtejn kuljum (*per os bis in die* (PO BID)), u kompli kuljum sa 4 ijiem wara l-kura (jiġifieri għal 7 ijiem b'kollox). Imbagħad naqqas id-doża tal-kortikosteroidi għal doża waħda ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem mill-halq, darba kuljum (*per os omne in die* (PO OID)) għal 3 ijiem oħra.

Agenti li jimblokkaw ir-riċettur H1 u H2: ibda l-kura fil-jum tal-amministrazzjoni tal-prodott medicinali veterinarju u kompli għal 8 ijiem (ara sezzjoni 4.2).

### **3.10 Sintomi ta' doża eċċessiva (u fejn applikabbli, proċeduri ta' emerġenza u 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 tiglata/kg ta' piż tal-ġisem. Sehħew 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 ta' piż tal-ġisem. Dawn is-sinjali kienu severi, imma li jillimitaw ruħhom. Apatija, mijadrijażi, aċċessjonijiet u finalment il-mewt dehru wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta b'0.225 mg/kg ta' piż tal-ġisem.

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

### **3.11 Restrizzjonijiet speċjali għall-użu u kundizzjonijiet speċjali għall-użu, inklużi restrizzjonijiet dwar l-użu ta' prodotti medicinali veterinarji antimikrobiċi u antiparassitiċi sabiex jiġi limitat ir-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza**

Għall-għoti minn veterinarju biss.

### **3.12 Perjodi ta' tiżmim**

Mhux applikabbli.

## **4. INFORMAZZJONI FARMAKOLOĠIKA**

### **4.1 Kodiċi ATC veterinarja: QL01XX91**

### **4.2 Kwalitajiet farmakodinamiċi**

L-effetti farmakodinamiċi ta' tigilanol tiglata 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 tiglata jattiva l-kaskada ta' sinjalazzjoni tal-proteina kinazi C (PKC). Barra minn hekk, in-nekrozi tiġi indotta f'ċelloli li jiġu f'kuntatt dirett ma' tigilanol tiglata.

Injezzjoni ġot-tumur waħda ta' tigilanol tiglata 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 nekrozi emorraġika u għall-qerda tal-massa tat-tumur.

Fi klieb ikkurati b'tigilanol tiglata, il-kura tirriżulta f'rispons infjammatorju akut b'nefha u eritema li testendi għall-margini 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 tiffurma ferita b'difett bħal but jew kratier. It-tessut tal-granulazzjoni b'saħħtu mbagħad jimla malajr il-baži tal-ferita li tkun għadha kif inħolqot, b'għeluq totali tal-ferita li jsehħ tipikament fi żmien 4 sa 6 ġimgħat.

L-effikaċġa u s-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju giet evalwata fi studju kliniku u multiċentriku bl-użu ta' 123 kelb li s-sidien tagħhom huma kliġenti b'tumur wiehed taċ-ċellola mast li kellu qies sa 10 cm<sup>3</sup> meta nbdiet il-kura.

Klieb li għandhom sena jew aktar kienu inklużi fl-istudju jekk kienu ġew dijanjostikati b'MCT taht 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<sup>3</sup> li ma kienx eżorjat jew mibrux, u li ma kienx rikorrenza wara l-kirurgija, 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 ta' piż tal-ġisem mill-ħalq darbtejn kuljum għal 7 ijiem (jumejn qabel, fil-jum tal-kura, u 4 ijiem wara l-kura), imbagħad 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem darba kuljum għal 3 ijiem addizzjonali. Famotidine (0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem 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 mkejjejl permezz ta' punteġġi tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (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 doži 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-effikaċġa tal-prodott mediċinali veterinarju f'tumuri ta' grad għoli (kif determinat bi klassifikazzjoni ċitoloġika) giet 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 il-prodott mediċinali veterinarju. 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.

#### 4.3 Kwalitajiet farmakokinetiċi

Parametri farmakokinetiċi ta' tigilanol tigate 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 taht il-ġilda bid-doża tal-kura rakkomandata. Doża ta' 0.5 mg/cm<sup>3</sup> (= 0.5 ml/cm<sup>3</sup>) tal-volum tat-tumur intużat f'annimali b'volumi tat-tumuri li jvarjaw minn 0.1 sa 6.8 cm<sup>3</sup>, 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).

Minhabba rati ta' doża li jvarjaw u limitazzjonijiet f'mument ta' tehid ta' kampjuni, ma setgħetx tinkiseb determinazzjoni affidabbli ta' valuri C<sub>max</sub> u AUC, iżda l-kejl indika C<sub>max</sub> medja ta' 5.86 ng/ml (medda: 0.36–11.1 ng/ml) u AUC<sub>last</sub> medja ta' 14.59 h\*ng/ml (medda: 1.62–28.92 h\*ng/ml). Il-varjabbiltà interindividwali kbira giet osservata meta giet iddeterminata n-nofs haġġa wara injezzjoni ġot-tumur li tvarja minn 1.24–10.8 sigħat. Tigilanol tigate jidher li juri kinetika flip-flop (rata ta' rilaxx sostnuta) peress li giet determinata nofs haġġa konsiderevolment iqsar ta' 0.54 sigħat wara l-infużjoni ġol-vina ta' 0.075 mg/kg ta' piż tal-ġisem fi 12-il kelb.

Skrinjar ta' metaboliti *in vitro* fil-mikrożomi tal-fwied tal-klieb wera nofs hajja ta' tigilanol tiglata f'epatoċiti ta' 21.8 minuti u total ta' tlettax-il metabolit. Il-prodotti metabolici 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 tiglata jew il-metaboliti tiegħu ma ġietx determinata. L-analizi tal-awrina, l-ippurgar u l-kampjuni tal-bżieq minn klieb ikkurati bil-prodott mediċinali veterinarju juru d-dehra ta' tigilanol tiglata f'kampjuni iżolati mingħajr ebda tendenza jew konsistenza f'livelli ta' 11–44 ng/g (ml).

## **5. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **5.1 Inkompatibiltajiet maġġuri**

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

### **5.2 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 4 snin.  
Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mall-prodott: uża immedjatament.

### **5.3 Taghrif speċjali dwar kif ghandu jinħażen**

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

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

### **5.4 In-natura u l-ghamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott**

Kunjett tal-ħġieġ bla kulur b'tapp tal-gomma bil-klorobutil miksi, sigill 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.

### **5.5 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti**

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku.

Uża skemi ta' teħid lura għar-rimi ta' kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż u skont kwalunkwe sistema nazzjonali tal-ġbir applikabbli għall-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat.

## **6. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

QBiotics Netherlands B.V.

## **7. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/2/19/248/001

**8. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI**

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

**9. DATA TAL-AHHAR REVIŻJONI TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOOSR**

{ XX/SSSS }

**10. KLASSIFIKAZZJONI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI**

Prodott mediċinali veterinarju li jingħata bir-ricetta.

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju hija disponibbli fid- '*database*' tal-Prodotti tal-Unjoni (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **ANNEX II**

### **KONDIZZJONIJIET U HTIĠIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Xejn

**ANNEX III**

**TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF**

**A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

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

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA**

tigilanol tiglata 1 mg/ml

**3. DAQS TAL-PAKKETT**

2 ml

**4. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT**

Klieb

**5. INDIKAZZJONIJIET**

**6. MODI TA' AMMINISTRAZZJONI**

Użu got-tumur.

**7. ŻMIEN TA' TIŻMIM**

**8. DATA TA' SKADENZA**

Exp. {xx/ss}

Ladarba jinfetħ uża fil-pront.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg.

Tagħmlux fil-friża.

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

**10. IL-KLIEM "AQRA L-FULJETT TA' TAGHRIF QABEL L-UŻU"**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**11. IL-KLIEM “GHALL-KURA TAL-ANNIMALI BISS”**

Għall-kura tal-annimali biss.

**12. IL-KLIEM “ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL”**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**13. L-ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

QBiotics Netherlands B.V.

**14. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/2/19/248/001

**15. NUMRU TAL-LOTT**

Lot {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻĠHAR TA' IPPAKKJAR LI  
JMISS MAL-PRODOTT**

**KUNJETT 2ML**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

STELFONTA



**2. ID-DETTALJI KWANTITATTIVI TAS-SUSTANZI ATTIVI**

tigilanol tigate 1 mg/ml

**3. NUMRU TAL-LOTT**

Lot {numru}

**4. DATA TA' SKADENZA**

Exp. {xx/ss}

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:

### 1. L-isem tal-prodott mediċinali veterinarju

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

### 2. Kompożizzjoni

Kull ml fih:

**Sustanza attiva:**

Tigilanol tiglata 1 mg

Soluzzjoni ċara, mingħajr kulur.

### 3. Speċi li għalihom huwa indikat il-prodott

Klieb.



### 4. Indikazzjonijiet għall-użu

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

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

### 5. Kontraindikazzjonijiet

Sabiex tiġi mminimizzata t-tnixxija tal-prodott mediċinali veterinarju mill-wiċċ tat-tumur mal-injezzjoni, tużahx f' tumuri taċ-ċellola mast b' wiċċ imkisser.

Tamministrax il-prodott mediċinali veterinarju direttament fil-margġini kirurgici wara t-tneħħija kirurgika ta' tumur.

### 6. Twissijiet speċjali

Twissijiet speċjali:

L-effett tal-prodott mediċinali veterinarju fuq it-tumuri taċ-ċellola mast huwa ristrett għall-post tal-injezzjoni, minhabba li mhuwiex sistematikament attiv. Għalhekk il-prodott mediċinali veterinarju 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 improbabli li

tista' tinkiseb gradazzjoni tat-tumur istologika preċiża wara t-trattament.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu sigur fl-ispeċi għal xiex huwa indikat:

Il-prodott mediċinali veterinarju għandu jiġi amministrat strettament got-tumur, minhabba li rotot ohra ta' injezzjonijiet huma assoċjati ma' reazzjonijiet avversi. Amministrazzjoni gol-vini mhux intenzjonata għandha tiġi evitata f'kull hin, peress li din hija mistennija li tikkawża effetti sistemici severi.

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

Il-kura twassal għal reazzjoni infjammatorja lokali sostanzjali, li generalment 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 anticipata.

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

Il-prodott mediċinali veterinarju huwa irritanti; għalhekk, l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju fil-vicinanza ta' tessuti sensitivi, b'mod partikolari l-għajjn, għandu jiġi evitat.

Sabiex titnaqqas l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi lokali u sistemici relatati mad-degranulazzjoni taċ-ċellola mast u r-rilaxx tal-istamina, il-klieb ikkurati kollha għandhom jingħataw terapiji ta' sostenn konkomitanti, li jikkonsistu minn kortikosteroidi 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, uġiġh sever, letarġija, inappetenzza jew nefha estensiva. Jekk jiġu osservati sinjali ta' degranulazzjoni, il-veterinarju li jkun qed jikkura għandu jiġi kkuntattjat minnufih, sabiex tkun tista' tinbeda l-kura xierqa immedjatement.

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

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju 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 dermalni jista' jkollhom diffikultà biex joħolqu post ta' ħruġ għal tneħħija tat-tessuti nekrotici. Dan jista' jeħtieġ inċiżjoni biex tippermetti l-ħruġ ta' fluwidu ta' tessut nekrotiku.

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

Il-prodott mediċinali veterinarju 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-animall domestiku dwar il-prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu fid-dar.

Nies li huma sensitivi għal tiglianol tigliate jew għal propylene glycol għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott mediċinali veterinarju. Il-prodott mediċinali veterinarju 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 uġiġħ, neffa, ħmura u formazzjoni/nekrozi tal-feriti potenzjali, li jistgħu jiehdu 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 mediċinali veterinarju għandhom jitrażżnu b'mod adegwat, inkluż permezz ta' sedazzjoni jekk ikun meħtieġ. Uża siringa ta' lock Luer biex tamministra l-prodott mediċinali veterinarju. 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 mediċinali veterinarju 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 mediċinali veterinarju 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 neffa, jew jekk kien hemm ingestjoni, fittex il-parir ta' tabib u urih il-fuljett ta' tagħrif.

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

*Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu minn sid l-animall:*

Livelli baxxi ta' residwi ta' tiglianol tigliate jistgħu jkunu preżenti fit-tifrik tal-ferita. F'każ ta' tnixxija severa ta' tifrik tal-ferita, li tista' sseħħ fl-ewwel ġimġhat wara l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju, il-ferita għandha titgħatta. Jekk madankollu l-għata tal-ferita huwa kontraindikata minhabba l-fejġan 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) tinhasel (jinhaslu) sewwa. Partijiet ikkontaminati jew imfierex għandhom jittnaddfu/jinhaslu sew.

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

Tqala u treddiġħ:

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma gietx stabbilita waqt it-tqala jew fit-treddiġħ jew fi klieb maħsuba għat-tgħammir. Għalhekk, l-użu tal-prodott mediċinali veterinarju mhux rakkomandat f'dawn l-animalli.

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 giet osservata l-ebda interazzjoni meta ġie amministrat flimkien ma' agenti

kortikosteroidi (prednisone / prednisolone) u aġenti li jimblukaw ir-riċettur H1 u H2 (eż. diphenhydramine / chlorpheniramine u famotidin, jew ma' analġeżiċi opjojdi (eż. tramadol hydrochloride).

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

#### Doża eċċessiva:

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 tiglata/kg ta' piż tal-ġisem. Sehħew sinjali ohra bħal żegħlig, takipnea u pożizzjoni laterali wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta b'rata tad-doża ta' 0.10-0.15 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Dawn is-sinjali kienu severi, imma li jillimitaw ruħhom. Apatija, mijadrijażi, aċċessjonijiet u finalment il-mewt deheru wara infużjoni ġol-vini ta' 15-il minuta b'0.225 mg/kg ta' piż tal-ġisem.

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

#### Inkompatibilitajiet maġġuri:

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

### **7. Effetti mhux mixtieqa**

Klieb:

<b>Komuni hafna (&gt;1 animal / 10 animali ttrattati):</b>
Uġiġh immedjat mal-injezzjoni <sup>3</sup> , Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni <sup>3</sup> Ferita <sup>1,3</sup> , Zappip <sup>2,3</sup> , Rimettar <sup>3</sup> , Takikardija <sup>3</sup>
<b>Komuni (1 sa 10 animali / 100 animal ittrattati):</b>
Eritema fis-sit tal-injezzjoni <sup>3,6</sup> , Infezzjoni fis-sit tal-injezzjoni <sup>3</sup> , Tbenġil fis-sit tal-injezzjoni <sup>2,3</sup> , Edema fis-sit tal-injezzjoni <sup>2,3</sup> , Ċikatriċi fis-sit tal-applikazzjoni <sup>4</sup> , Ulcerazzjoni tal-ġilda <sup>3</sup> Tibdil fl-imġiba <sup>3</sup> , Tkabbir fil-limfonodu (lokalizzat) <sup>3</sup> , Dijarea <sup>3</sup> Anemija <sup>3</sup> , Newtrofilja <sup>3</sup> , Żieda fil-medda ta' newtrofilji <sup>3</sup> , Ipoalbuminemia <sup>3</sup> , Lewkoċitozi <sup>3</sup> , Monoċitozi <sup>3</sup> , Żieda fil-kreatina kinażi <sup>3</sup> Zappip <sup>2,4</sup> , Neoplażja <sup>3</sup> , Rogħda <sup>3</sup> , Ċistite <sup>3</sup> , Takipnea <sup>3</sup> , Ħakk <sup>3</sup> , Letarġija <sup>3,4</sup> , Anoressija <sup>3</sup> , Tnaqqis fl-aptit <sup>3</sup> , Telf ta' piż <sup>3</sup> , Piressija <sup>3</sup>
<b>Mhux komuni (1 sa 10 animal / 1,000 animal ittrattati):</b>
Nodulu fis-sit tal-injezzjoni (temporanju) <sup>3</sup> , Amputazzjoni tas-swaba <sup>1</sup> Amputazzjoni tar-riġlejn; Amputazzjoni tad-denb <sup>5</sup> Defekazzjoni mhux xierqa <sup>3</sup> , Irrekwitezza <sup>3</sup> , Emorraġija <sup>3</sup> ,

<p>Ċirkolazzjoni kompromessa <sup>4,5</sup>, Takikardija <sup>4</sup>,  Regurġitazzjoni <sup>3</sup>, Gass<sup>3</sup>, Melena <sup>3</sup>,  Kolestazi <sup>3</sup>,  Iperkalemija <sup>3</sup>, Proteinurja <sup>3</sup>, Lewkoċitozi <sup>4</sup>, Żieda fil-medda ta' newtrofili <sup>4</sup>, Tromboċitopenja <sup>4</sup>,  Tromboċitozi <sup>3</sup>, Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) <sup>3,4</sup>,  Żieda fl-alkaline phosphatase (ALP) <sup>3</sup> fis-serum <sup>3</sup>, Żieda fil-bilirubina totali <sup>3</sup>, Żieda fil-gamma-glutamyl transferase (GGT) <sup>3</sup>, Żieda fit-trigliceridi <sup>3</sup>, Żieda fin-nitroġenu tal-urea fid-demm (BUN) <sup>3</sup>,  Nġhas <sup>4</sup>, Newropatija <sup>4</sup>, Aċċessjonijiet <sup>4</sup>,  Poliurja <sup>3</sup>, Inkontinenza urinarja <sup>3</sup>,  Ċellulite <sup>4</sup>, Tifrik lokali tal-ġilda (tifrik tal-ferita) <sup>4</sup>, Dermatite <sup>3</sup>,  Tlegħiq <sup>3</sup>, Raxx makululopulari <sup>3</sup>, Prurite <sup>4</sup>,  Anoressija <sup>4</sup>, Brix <sup>3</sup>, Tnaqqis fl-aptit <sup>4</sup>, Deidratazzjoni <sup>3</sup>, Polidipsja <sup>3</sup>, Reazzjoni tat-tip anafilattika <sup>6</sup></p>
<p><b>Frekwenza mhux determinata (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):</b></p>
<p>Ulċera gastrika <sup>6</sup>, Fsada<sup>6</sup>, Xokk ipovolemiku <sup>6</sup></p>

<sup>1</sup> Il-formazzjoni ta' feriti hija reazzjoni intenzjonata għat-trattament u hija mistennija wara l-użu ta' dan il-prodott mediċinali veterinarju fil-każijiet kollha. Fl-istudju pivotali fuq il-post, giet osservata erja massima tal-wiċċ tal-ferita 7 ijiem wara t-trattament għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, għalkemm f'numru żgħir ta' każijiet id-daqs tal-ferita żdied sa 14-il jum wara t-trattament. Il-biċċa l-kbira tal-feriti ġew epitelizzati mill-ġdid kompletament fi żmien 28 sa 42 jum mit-trattament (b'każijiet individwali li fiequ sal-jum 84). Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-erja tal-ferita tiżdied biż-żieda fid-daqs tat-tumur. Madankollu, dan mhuwiex tbassir affidabbli għad-daqs jew is-severità tal-ferita, u t-tul tal-fejqa. Dawn il-feriti jfiqu permezz ta' fejqa tat-tieni intenzjoni b'intervent minimu. Jistgħu jkunu meħtieġa miżuri ta' mmaniġġjar tal-feriti kif meqjus neċessarju mill-veterinarju responsabbli. Il-veloċità tal-fejqa hija relatata mad-daqs tal-ferita. Il-feriti jistgħu jevolvu biex ikopru żoni akbar b'mod sinifikanti mid-daqs oriġinali tat-tumur.

<sup>2</sup> f'riġel ittrattat.

<sup>3</sup> hafif għal moderat

<sup>4</sup> severa

<sup>5</sup> u telf ta' tessut essenzjali

<sup>6</sup> bħala riżultat tad-degranulazzjoni taċ-ċelloli tat-tumur permezz tal-manipulazzjoni tat-tumuri taċ-ċelloli mast. Sabiex titnaqqas l-okkorrenza ta' avvenimenti avversi lokali u sistemiċi relatati mad-degranulazzjoni taċ-ċelloli mast u r-rilaxx tal-istamina, il-klieb kollha ttrattati għandhom jingħataw terapiji ta' appoġġ konkomitanti, li jikkonsistu minn kortikosteroidi u aġenti li jimblokkaw ir-riċetturi H1 u H2, kemm qabel kif ukoll wara t-trattament.

Ir-rappurtar ta' effetti mhux mixtieqa huwa importanti. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tas-sigurtà ta' prodott. Jekk tinnota xi effetti serji anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-mediċina ma ħadmitx, jekk jogħġbok ikkuntattja, mal-ewwel, lill-verinarju tiegħek. Tista' tirrapporta wkoll kwalunkwe effett mhux mixtieq lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew lir-rappreżentant lokali tiegħu billi tuża d-dettalji ta' kuntatt fit-tmiem ta' dan il-fuljett, jew permezz tas-sistema ta' rapportaġġ nazjonali: {dettalji tas-sistema nazjonali}.

## **8. Doża għal kull speċi, mod u metodu ta' amministrazzjoni**

Il-prodott mediċinali veterinarju huwa pprovdut bħala kunjett ta' użu ta' darba għal injezzjoni got-tumur.

Il-wiċċ tat-tumur taċ-ċellola mast (MCT) li jrid jiġi kkurat għandu jkun intatt, bi stennija ta' tnixxija tal-prodott mediċinali veterinarju 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 (kortikosteroidi, aġenti li jimblokkaw ir-riċettur H1 u H2) biex jiġi indirizzat ir-riskju ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast. Ara "kura konkomitanti" hawn taht.

Amministra l-prodott mediċinali veterinarju b'hała doża waħda ta' 0.5 ml għal kull  $\text{cm}^3$  tal-volum tat-tumur, kif iddeterminat fil-jum tad-dożaġġ (wara l-bidu ta' kura konkomitanti) bl-ekwazzjonijiet ta' hawn taht:

Ikkalkula d-daqs tat-tumur:

$$\text{Volum tat-Tumur (cm}^3\text{)} = (\text{tul (cm)} \times \text{wisa' (cm)} \times \text{għoli (cm)}) \times \frac{1}{2}$$

Ikkalkula d-doża:

$$\text{Volum ta' doża ta' STELFONTA (ml) għall-injezzjoni} = \text{Volum tat-Tumur (cm}^3\text{)} \times 0.5$$

**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 tigate/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. Parir sabiex tamministra b'mod korrett

Għandhom jitwettqu miżuri iġjenici xierqa (b'hał 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-planger 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-margini 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 tneħhi 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 mediċinali veterinarju residwu jew li jnixxi. Immaniġġja l-għata b'ingwanti biex tevita kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju. F'każ ta' tnixxija severa ta' tifrik tal-ferita, li tista' sseħħ fl-ewwel ġimgħat wara l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju, 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.

### Kura konkomitanti

Il-medikazzjonijiet li ġejjin għandhom jingħataw fl-istess ħin ma' kull kura bil-prodott mediċinali veterinarjubix jiġi indirizzat il-potenzjal ta' degranulazzjoni taċ-ċellola mast:

**Kortikosteroidi (prednisone jew prednisolone orali):** ibda l-kura jumejn qabel il-kura bil-

prodott mediċinali veterinarju b' doża totali ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem, amministrat b' doża ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem mill-halq, darbtejn kuljum (*per os bis in die* (PO BID)), u kompli kuljum sa 4 ijiem wara l-kura (jiġifieri, għal 7 ijiem b'kollox). Imbagħad naqqas id-doża tal-kortikosteroidi għal doża waħda ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem mill-halq, darba kuljum (*per os omne in die* (PO OID)) għal 3 ijiem oħra.

**Aġenti li jimblokkaw ir-riċettur H1 u H2:** ibda l-kura fil-jum tal-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju u kompli għal 8 ijiem.

#### **10. Perjodi ta' tiżmim**

Mhux applikabbli.

#### **11. Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Iż-żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ il-pakkett li jmiss mal-prodott għall-ewwel darba: uża fil-pront.

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

#### **12. Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku.

Uża skemi ta' teħid lura għar-rimi ta' kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż u skont kwalunkwe sistema nazzjonali tal-ġbir applikabbli. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jipproteġu l-ambjent.

#### **13. Klassifikazzjoni tal-prodotti mediċinali veterinarji**

Prodott mediċinali veterinarju li jingħata bir-riċetta.

#### **14. Numri tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u d-daqsijiet tal-pakkett**

EU/2/19/248/001

Daqs tal-pakkett: Kunjett ta' 2 ml

#### **15. Id-data li fiha ġie rivedut l-aħħar il-fuljett ta' tagħrif**

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju hija disponibbli fid-*'database'* tal-prodotti tal-Unjoni (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **16. Dettalji ta' kuntatt**

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  
1<sup>ère</sup> avenue  
2065m L I D  
06516 Carros  
Franza

Rappreżentanti lokali u d-detalji ta' kuntatt biex jiġu rrapportati avvenimenti mhux mixtieqa:

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju, jekk joghġbok 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

### **Lietuva**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Prancūzija  
Tel: +372 56480207

### **Република България**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Франция  
Тел: +359 2 810 0173

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

VIRBAC Czech Republic s.r.o.  
Žitavského 496  
CZ-156 00  
Praha 5  
Tel.: +420 608 836 529

### **Magyarország**

VIRBAC HUNGARY KFT  
Dózsa György út 84. B épület  
HU-1068 Budapest  
Tel: +36703387177

### **Danmark**

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

### **Malta**

QBiotics Netherlands B.V.  
Prinses Margrietplantsoen 33  
2595 AM The Hague  
Netherlands  
Tel: (+61) 7 3870 8933

**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: +372 56480207

**Ελλάδα**

VIRBAC Hellas Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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

**France**

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

**Hrvatska**

Centralna Veterinarska Agencija d.o.o. (CVA)  
Prve Ravnice 2e  
HR-10000 Zagreb

Tel: + 385 91 46 55 115

**Ireland**

McInerney & Saunders  
38, Main Street  
Swords, Co Dublin  
K67 E0A2  
Ireland  
Tel: 44 (0)-1359 243243

**Ísland**

QBiotics Netherlands B.V.  
Prinses Margrietplantsoen 33  
2595 AM The Hague  
Netherlands  
Sími: (+61) 7 3870 8933

**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.  
Ruado Centro Empresarial  
Edif.13-Piso 1- Escrit.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: +40 21 310 88 80

**Slovenija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francija  
Tel: +386 1 2529 113

**Slovenská republika**

VIRBAC Czech Republic s.r.o.  
Žitavského 496  
156 00 Praha 5  
Česká republika  
Tel.: +420 608 836 529

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR 06516 Carros  
Ranska  
Puh/Tel: +358-9-225 2560

**Κύπρος**

Virbac Hellas Μονοπρωσωπη SA  
13ο χλμ Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας  
EL-14452, Μεταμόρφωση  
Ελλάδα  
Τηλ. : +30 2106219520

**Sverige**

Box 1027  
VIRBAC Danmark A/S Filial Sverige  
SE-171 21 Solna  
Sverige  
Tel: +45 75521244

**Latvija**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065 m LID  
FR-06516 Carros  
Francija  
Tel: +372 56480207

**United Kingdom (Northern Ireland)**

McInerney & Saunders  
38, Main Street  
Swords, Co Dublin  
K67 E0A2  
Ireland  
Tel: 44 (0)-1359 243243

**17. Taghrif iehor****Mekkaniżmu ta' azzjoni**

L-effetti farmakodinamiċi ta' tigilanol tiglata 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 tiglata jattiva l-kaskada ta' sinjalazzjoni tal-proteina kinażi C (PKC). Barra minn hekk, in-nekrozi tiġi indotta f'ċelloli li jiġu f'kuntatt dirett ma' tigilanol tiglata.

Injezzjoni ġot-tumur waħda ta' tigilanol tiglata 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 nekrozi emorragika u għall-qerda tal-massa tat-tumur.

Fi klieb ikkurati b'tigilanol tiglata, il-kura tirriżulta f'rispons infjammatorju akut b'nefha u eritema li testendi għall-margini 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 immixxef. Il-massa tat-tumur nekrotiku ser tibda tinżel 'il bogħod mill-wiċċ iskemiku waqt li tiffirma ferita b'difett bħal but jew kratier. It-tessut tal-granulazzjoni b'saħħtu mbagħad jimla malajr il-baži tal-ferita li tkun għadha kif inħolqot, b'għeluq totali tal-ferita li jseħh tipikament fi żmien 4 sa 6 ġimghat.

**Effettività**

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

Klieb li għandhom sena jew aktar kienu inkluzi 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 minghajr involviment ta' limfonodu reġjonali, jew sinjali kliniċi tal-marda sistemika. Il-klieb kienu jinkludu tumur li jista' jitkejjel ta' inqas minn 10 cm<sup>3</sup> li ma kienx eżorjat jew mibrux, u li ma kienx rikorrenza wara l-kirurgija, terapija ta' radjazzjoni jew terapija sistemika.

Inġhatat il-medikazzjoni konkomitanti li ġejja. Prednisone jew prednisolone nbeda jumejn qabel il-kura tal-istudju b'doża ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem mill-ħalq darbtejn kuljum għal 7 ijiem (jumejn qabel, fil-jum tal-kura, u 4 ijiem wara l-kura), imbagħad 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisemdarba kuljum għal 3 ijiem addizzjonali. Famotidine (0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem 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'ohra 4 ġimgħat wara, jekk ġie identifikat xi tumur residwu. Ir- rispons tat-tumur ġie mkejjel permezz ta' punteġġi tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST): rispons shiħ (CR), rispons parzjali (PR), mard stabbli (SD) jew marda progressiva (PD).

Erba' ġimgħat wara l-ewwel kura, 60/80 (75 %) kisbu rispons shiħ (CR), u erba' ġimgħat ohra 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 doži 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 mediċinali veterinarju 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 il-prodott mediċinali veterinarju. Minn dawn, 5 kisbu rispons shiħ 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 shiħ, 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 tiglata 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 taht il-ġilda bid-doża tal-kura rakkomandata. Doża ta' 0.5 mg/cm<sup>3</sup> (= 0.5 ml/cm<sup>3</sup>) tal-volum tat-tumur intużat f'animali b'volumi tat-tumuri li jvarjaw minn 0.1 sa 6.8 cm<sup>3</sup>, 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'mument ta' tehid ta' kampjuni, ma setgħetx tinkiseb determinazzjoni affidabbli ta' valuri C<sub>max</sub> u AUC, iżda l-kejl indika C<sub>max</sub> medja ta' 5.86 ng/ml (medda: 0.36-11.1 ng/ml) u AUC<sub>last</sub> 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 tiglata 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 ta' piż tal-ġisem fi 12-il kelb.

Skrinjar ta' metaboliti *in vitro* fil-mikrożomi tal-fwied tal-klieb wera nofs ħajja ta' tigilanol tiglata f'epatoċiti ta' 21.8 minuti u total ta' tlettax-il metabolit. Il-prodotti metabolici 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 tigate 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 tigate f'kampjuni iżolati mingħajr ebda tendenza jew konsistenza f'livelli ta' 11–44 ng/g (ml).