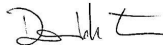







Istruzione Operativa per l'allestimento di preparazioni magistrali contenenti GS-441524 ad uso veterinario per il trattamento della FIP

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	PAG.3
2. INDICAZIONI D'USO	PAG.3
3. CARATTERISTICHE	PAG.3
4. PRODOTTI IN COMMERCIO	PAG.3
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE, INDICAZIONI D'USO, POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE	PAG.3
6. FORMULAZIONI, CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO, STABILITÀ DEL PREPARATO	PAG.4
7. ETICHETTATURA	PAG.4
8. CENNI SULLE PRECAUZIONI PER LA MANIPOLAZIONE	PAG.4
9. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE	PAG.4
ALLEGATO 1 CAPSULE RIGIDE	PAG.5
ALLEGATO 2 SOSPENSIONE OLEOSA	PAG.7
ALLEGATO 3 PASTA APPETIBILE LIPOFILA	PAG.10
ALLEGATO 4 SOLUZIONE INIETTABILE SOTTOCUTANEA	PAG.13

La presente Istruzione Operativa è stata redatta su indicazione del gruppo di lavoro del medicinale galenico (S. Dalfrà, A. Gentile, P. Minghetti, N. Realdon) della Sezione Consultiva del Farmaco Veterinario del Ministero della Salute con i cui componenti è stata condivisa.

STATO DELLE REVISIONI:

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica contenuti e conformità UNI EN ISO 9001 in vigore	Approvazione
00	20/03/2026	Prima emissione	<p><i>Dott. Giuseppe Artuffo</i> <i>Prof.ssa Antonella Casiraghi</i> <i>Dott. Adalberto Fabbriconi</i> <i>Dott. Marco Fortini</i> <i>Dott. Tommaso Furlanello</i> <i>Dott. Giuseppe Gutierrez</i> <i>Dott. Matteo Mantovani</i> <i>Dott. Paolo Minacori</i> <i>Prof.ssa Paola Minghetti</i> <i>Dott.ssa Cristina Porcu</i> <i>Prof.ssa Francesca Selmin</i></p> <p><i>Per SIFO</i> <i>Dott. Davide Zanon</i></p>  <p><i>e l'Area Scientifico-culturale SIFO Galenica*</i></p>	<p>Il Referente Gestione Qualità SIFO Dott. Paolo Serra</p> 	<p>SIFAP Prof.ssa Paola Minghetti</p>  <p>FNOVI Dott. Gaetano Penocchio</p>  <p>FOFI Dott. Andrea Mandelli</p>  <p>SIFO Dott. Arturo Cavaliere</p> 

**Dottori Gabriele Bagaglini (Coordinatore), Paola Cristina Cappelletto, Assunta Colonna, Giulio De Vivo, Ivan Fantini, Michele Favia, Alice Gaioni, Raffaella Valeria Iusco, Giulia Lazzari*

**Questo documento è di proprietà di SIFAP/FNOVI/FOFI/SIFO.
Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata.**

SIFAP-Società Italiana Farmacisti Preparatori - Viale Piceno, 18-20129 Milano - Tel. 02.76115200

FNOVI-Federazione Nazionale Ordini Veterinari Italiani - Via del Tritone, 125-00187 Roma - Tel. 06.99588122

FOFI-Federazione Ordini Farmacisti Italiani - via Palestro 75-00185 Roma - Tel. 06.4450361

SIFO-Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - Via della Giustizia, 10-20125 Milano - Tel. 02.6071934

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente IO si applica alle preparazioni magistrali ad uso veterinario, contenenti la sostanza GS-441524 per il trattamento della FIP, allestite come capsule rigide, sospensioni oleose o paste appetibili lipofile ad uso orale, e a soluzioni iniettabili sottocutanee.

2. INDICAZIONI D'USO

Terapia sistemica della Peritonite Infettiva Felina (Feline Infectious Peritonitis, FIP).

3. CARATTERISTICHE

GS-441524 ad oggi non è descritto in alcuna monografia individuale di farmacopea e non sono facilmente accessibili le informazioni sulle sue proprietà chimico-fisiche.

- Alla luce dello studio della documentazione disponibile (certificato di analisi, scheda tecnica e scheda di sicurezza), considerando le impurezze e il titolo della sostanza disponibile per la preparazione, si ritiene che la sostanza stessa soddisfi le specifiche della monografia della Farmacopea Ufficiale "Sostanze per uso farmaceutico". Se disponibile si utilizzerà la materia prima prodotta in GMP. Nel sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS) il GS-441524 prudenzialmente si colloca nella quarta classe, in considerazione della bassa solubilità in acqua e della bassa permeazione di membrana.
- La valutazione se sia più rischioso lasciare il paziente senza farmaco o assicurargli la terapia con un preparato magistrale e l'analisi dell'Albero decisionale, dimostrano che il medicinale ha un valore aggiunto e si può procedere alla preparazione dopo opportuna valutazione del rischio. Il preparato può essere classificato ad alto rischio e quindi richiede l'adozione di un SAQ appropriato per l'allestimento (Position paper SIFAP-SIFO Formule Magistrali).
- È stata redatta una procedura di allestimento *ad hoc*, riducendo la complessità delle operazioni tecnologiche.
- Si ritiene sia necessario formare in modo appropriato il personale dedicato all'allestimento e valutare accuratamente il rischio chimico per gli operatori e l'ambiente.

4. PRODOTTI IN COMMERCIO

Allo stato attuale non esistono medicinali con Autorizzazione all'Immissione in Commercio disponibili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE, INDICAZIONI D'USO, POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE

Il GS-441524 è un analogo nucleotidico dell'adenosina (trifosfato nucleosidico). Agisce come un analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) e compete con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione nelle catene di RNA nascente da parte della RNA-polimerasi RNA-dipendente del Coronavirus, agente eziologico della FIP, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale. Inoltre, può inibire la sintesi dell'RNA virale dopo la sua incorporazione nell'RNA virale stampo, come conseguenza della lettura da parte della polimerasi virale che può verificarsi in presenza di concentrazioni di nucleotidi più elevate. Quando nell'RNA virale stampo è presente il GS-441524, l'efficienza dell'incorporazione del nucleotide naturale complementare è compromessa, con conseguente inibizione della sintesi dell'RNA virale.

L'utilizzo di questa molecola è limitato alla terapia sistemica della FIP, anche se ne è segnalato l'uso per la terapia della infezione enterica da Coronavirus (al momento non ammesso dal punto di vista normativo e sconsigliato da molti Specialisti).

Il protocollo d'utilizzo più comune prevede un trattamento di 12 settimane consecutive, come periodo minimo. Nelle ultime due settimane è previsto un attento monitoraggio delle condizioni cliniche e dei parametri infiammatori e -solo in caso di

remissione- la terapia è sospesa, altrimenti può essere proseguita a discrezione del Medico Veterinario. In base a prove cliniche è probabile che possano essere proposti anche protocolli di differente durata. Ad esempio, nella letteratura sono presenti una serie di casi trattati per un periodo più breve, con risultati simili, rispetto al protocollo da 12 settimane.

Il GS-441524 può essere somministrato per via orale (preferibile), oppure, in gatti in gravi condizioni cliniche, la terapia può essere iniziata per via parenterale (sottocutanea) e poi portata alla somministrazione orale appena il gatto sia in grado di alimentarsi. Le posologie hanno subito numerose variazioni a partire dai primi studi. Le dosi consigliate sono di 15-20 mg/kg/die, preferibilmente in due somministrazioni, per la via orale. Il farmaco è somministrato al mattino, dopo un digiuno notturno e con poco cibo. Per via sottocutanea si utilizza una dose più bassa (7-12 mg/kg, 1 volta al dì), perché la biodisponibilità è più elevata. In uno studio del 2026 sono state riscontrate ampie variazioni di farmacocinetica nei singoli pazienti; pertanto, si suggerisce di utilizzare routinariamente il Therapeutic Drug Monitoring (TDM, monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche del farmaco) per ottimizzare la terapia e ridurre i casi di mancata risposta (ad oggi circa il 15% dei gatti non risponde adeguatamente, con esiti potenzialmente letali).

6. FORMULAZIONI, CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO, STABILITÀ DEL PREPARATO

Capsule rigide

Sospensione oleosa

Pasta appetibile lipofila

Soluzione iniettabile sottocutanea

Allegato 1

Allegato 2

Allegato 3

Allegato 4

7. ETICHETTATURA

Etichettare secondo NBP, paragrafo 9, pag. 1422: in mancanza di spazio, le indicazioni potranno essere riportate su un'etichetta aggiuntiva applicata sul contenitore o, qualora ciò non fosse possibile, fornite su un foglio opportunamente allegato al contenitore stesso, anche ricorrendo all'uso di pittogrammi.

8. CENNI SULLE PRECAUZIONI PER LA MANIPOLAZIONE

All'attività di allestimento di preparazioni estemporanee in farmacia si applicano le disposizioni del DLvo n.81 del 2008 in materia di salvaguardia e tutela della salute dei lavoratori nei luoghi di lavoro.

Il decreto prevede che la valutazione del rischio debba essere effettuata dal datore di lavoro ed inclusa nel DVR tenendo conto della pericolosità intrinseca delle sostanze utilizzate, senza prescindere dall'analisi di altri parametri, quali i quantitativi e/o volumi impiegati per le preparazioni e il rischio di esposizione degli operatori.

Ricade quindi sul datore di lavoro l'obbligo di includere nel DVR la valutazione dei rischi connessi alla manipolazione del GS-441524 sulla base delle SDS disponibili.

Si raccomanda di aggiornare il DVR in caso di future integrazioni delle SDS, anche sulla base di quelle pubblicate sul portale EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare).

9. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE

L'allestimento è possibile in base alla Circolare a firma del Sottosegretario alla Salute on. Marcello Gemmato N.0028467-23/10/2025-GAB-GAB-P.

Le preparazioni sono dispensabili dietro presentazione di REV per galenico, uso in deroga, validità 5 giorni compresa la data di emissione.

FORMULAZIONE

Forma farmaceutica: capsule rigide

Composizione quali-quantitativa

Ingredienti	Quantità
GS-441524	In base a prescrizione medica
Cellulosa microcristallina PH200	A riempimento, in funzione del volume della capsula
Croscarmellosa sodica	10% volume della capsula
Silice colloidale	1% m/m

NB: In funzione del volume apparente degli eccipienti e del volume reale della capsula, la quantità totale degli stessi potrebbe dover essere adattata, mantenendone il rapporto percentuale.

Per il primo allestimento la quantità di principio attivo pesata è versata a cascata in un cilindro graduato e se ne osserva il volume, dopo opportuni scuotimenti. Prima di versare la polvere nel cilindro, si ambienta lo stesso con un po' di eccipiente che andrà poi eliminato. In questo modo la polvere scorre meglio e si evitano errori di dosaggio dell'eccipiente e di scelta del formato della capsula. Generalmente si predilige l'uso di capsule di formato 2 o 3 in funzione del peso del gatto.

Per gli allestimenti successivi si può determinare per differenza (peso totale delle polveri meno peso del principio attivo) la quantità in peso dell'eccipiente in modo da evitare di ripetere l'operazione, qualora si ripresenti una identica preparazione.

Scelta degli eccipienti

- **Cellulosa microcristallina PH200:** svolge la funzione di diluente in quanto la sostanza attiva è bassodosata.
- **Croscarmellosa sodica:** è utilizzata come disgregante. Generalmente la quantità è pari al 10% del volume apparente della capsula. In alternativa è possibile utilizzare del sodio amido glicolato.
- **Silice colloidale anidra:** svolge la funzione di glidante, cioè favorire la scorrevolezza delle polveri e, conseguentemente, l'uniformità di massa. In caso di utilizzo della cellulosa microcristallina silicificata, si può omettere.

Modalità di preparazione

- Pesare il GS-441524 e gli eccipienti in funzione del formato e del numero di capsule da allestire.
- Trasferire in mortaio un piccolo volume di diluente prima di aggiungere la quantità esattamente pesata di principio attivo.
- Aggiungere ulteriore eccipiente in ugual volume del principio attivo secondo il metodo delle diluizioni geometriche e completare la miscelazione.
- Caricare l'opercolatrice con il numero di capsule da allestire e procedere al riempimento volumetrico.
- Riporre le capsule nel confezionamento primario.
- Etichettare ed eseguire i controlli secondo NBP.

Dispositivi e attrezzature necessari all'operazione di allestimento

Data la scarsità di indicazioni presenti nelle SDS, si raccomanda di manipolare GS-441524 esclusivamente all'interno di una cappa aspirante di sicurezza chimica, evitando qualsiasi dispersione della sostanza nell'ambiente o negli scarichi. Al termine della preparazione, pulire accuratamente le superfici di lavoro utilizzando materiale monouso (ad esempio carta assorbente) e detergenti/disinfettanti idonei. Tutti i residui e il materiale impiegato per la pulizia devono essere smaltiti nel contenitore dedicato ai rifiuti speciali. Indossare guanti monouso, mascherina FFP3 e adeguati indumenti protettivi. Una volta concluso il lavoro, rimuovere i dispositivi di protezione individuale e smaltirli come rifiuti speciali.

Quindi, per procedere all'allestimento della preparazione sono necessari:

- DPI indicati in scheda di sicurezza;
- DPC indicati in scheda di sicurezza;
- bilancia analitica;
- cartine o navicelle di pesata;
- mortaio;
- cilindro graduato;
- incapsulatrice.

CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Uniformità di massa
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta

CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA

I preparati a base di GS-441524 capsule devono essere conservati a temperatura ambiente in contenitori adatti con chiusura a prova di bambino. In etichetta: **Conservare a temperatura ambiente. Tenere lontano dalla portata dei bambini.**

USO VETERINARIO. Eventuali indicazioni per il corretto smaltimento.

STABILITÀ DEL PREPARATO

Da conservare a temperatura ambiente al riparo dalla luce e dall'umidità.

Stabilità 6 mesi dal momento della preparazione e comunque non oltre il 25 per cento del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati.

ALLEGATO 2

FORMULAZIONE

Forma farmaceutica: *SOSPENSIONE OLEOSA GS-441524*, 50 mg/mL

DISCUSSIONE: si è scelta una sospensione oleosa poiché non sono presenti in letteratura al momento studi di stabilità chimico-fisica della molecola in ambiente acquoso

Composizione quali-quantitativa

Ingredienti	Quantità (%m/V)	Quantità per 100 mL
GS-441524	5%	5 g
BASE-sospendente oleosa	qb a 100 (mL)	qb a 100 mL

Composizione quali-quantitativa e modalità di preparazione della BASE-sospendente oleosa

- Preparare preliminarmente la quantità richiesta di BASE-sospendente oleosa in un quantitativo sufficiente alla preparazione, attenendosi alla formula riportata in seguito:

Composizione quali-quantitativa per BASE-sospendente oleosa		
Ingredienti	Quantità (%m/m)	Quantità per 100 g
Polisorbato 20 o 60	2%	2 g
Tocoferolo acetato	0,5%	0,5 g
Silice colloidale anidra	1,5-2%	1,5-2 g
Aroma	5%	5 g
Olio trigliceridi media catena (MCT)	qb a 100%	qb a 100 g

- In un becher pesare olio trigliceridi a media catena (MCT). Aggiungere il polisorbato e il tocoferolo acetato. Miscelare fino a completa omogeneizzazione.
- Pesare la silice colloidale anidra. Aggiungere la polvere alla fase oleosa e incorporare mediante miscelazione.
- Pesare l'aroma.
Se si impiega un aroma in polvere, micronizzarlo finemente e aggiungerlo alla fase oleosa.
Se si impiega un aroma liquido, aggiungerlo direttamente alla fase oleosa dopo la pesata, verificando preventivamente l'assenza di glicole propilenico, eccipiente tossico per il paziente felino.
- Miscelare accuratamente fino a ottenere una fase oleosa omogenea.

Modalità di preparazione della SOSPENSIONE OLEOSA di GS-441524 con siringhe Luer Lock

- La siringa Luer Lock è pensata per l'uso in ambito clinico e di laboratorio: al posto dell'ago ha un pratico attacco a vite, sul quale si può avvitare un tappo per chiuderla in modo sicuro. La siringa Luer Lock, senza lo stantuffo/pistone e con il tappo inserito, costituisce uno strumento di misurazione volumetrica preciso, con il vantaggio di evitare perdite durante lo svuotamento mediante reinserimento del pistone.
- Per la preparazione della sospensione di GS-441524 operare nel rispetto delle indicazioni riportate nella relativa SDS, con particolare riferimento a DPC e DPI richiesti.
- Utilizzare una siringa Luer Lock di capacità adeguata al volume da preparare. Rilevare il peso iniziale del dispositivo (la siringa Luer Lock deve essere pesata con il relativo tappo inserito escludendo lo stantuffo) e annotarlo con precisione; tale dato è necessario per determinare la quantità in peso di BASE-sospendente oleosa impiegata al netto della quantità di GS-441524 e sarà utilizzato per la corretta definizione della composizione quantitativa da riportare nel foglio di lavorazione e in etichetta.

- Trasferire nella siringa senza stantuffo e con tappo inserito un'aliquota pari al 50% del volume richiesto di BASE-sospendente oleosa. Aggiungere la quantità pesata di GS-441524.
- Lasciare imbibire il GS-441524 nella BASE-sospendente oleosa, miscelando poi con bacchetta di vetro o specillo fino a completa dispersione.
- Portare a volume con la BASE-sospendente oleosa.
- Miscelare con bacchetta di vetro o specillo fino a ottenere una sospensione omogenea. Al termine, far sgocciolare accuratamente lo strumento utilizzato per la miscelazione.
- Azzerare la bilancia e pesare la siringa Luer Lock contenente la preparazione. Calcolare il peso della BASE-sospendente utilizzata sottraendo il peso della siringa e del principio attivo.
- Inserire lo stantuffo/pistone; una volta tolto il tappo, svuotare il contenuto della siringa Luer Lock esercitando pressione sullo stantuffo in un flacone di vetro ambrato di capacità superiore al volume della preparazione al fine di agevolare la ri-dispersione mediante agitazione. Chiudere il flacone con tappo idoneo e sottotappo con chiusura a prova di bambino. Consegnare insieme alla preparazione una siringa (senza ago) o un misurino dosatore con scala graduata e capacità adeguate al prelievo del volume prescritto.
- Etichettare ed effettuare controlli come indicato da NBP.

Modalità di preparazione della SOSPENSIONE OLEOSA di GS-441524 con CILINDRO GRADUATO

- Per la preparazione della sospensione di GS-441524 operare nel rispetto delle indicazioni riportate nella relativa SDS, con particolare riferimento a DPC e a DPI richiesti.
- Utilizzare un cilindro graduato di capacità adeguata al volume da preparare. Rilevare il peso iniziale del dispositivo e annotarlo con precisione, dato necessario per determinare la quantità in peso di BASE-sospendente oleosa impiegata al netto della quantità di GS-441524. Tale valore è utilizzato per la corretta definizione della composizione quantitativa da riportare nel foglio di lavorazione e in etichetta.
- Trasferire nel cilindro graduato un'aliquota pari al 50% del volume richiesto di BASE-sospendente oleosa. Aggiungere la quantità pesata di GS-441524.
- Lasciare imbibire il GS-441524 nella BASE-sospendente oleosa, miscelando con bacchetta di vetro o specillo fino a completa dispersione.
- Portare a volume con la BASE-sospendente oleosa.
- Miscelare con bacchetta di vetro o specillo fino a ottenere una sospensione omogenea. Al termine, far sgocciolare accuratamente lo strumento utilizzato per la miscelazione.
- Azzerare la bilancia e pesare il cilindro contenente la preparazione. Calcolare il peso della BASE-sospendente utilizzata sottraendo il peso del cilindro vuoto e del principio attivo.
- Svuotare il contenuto del cilindro (facendolo sgocciolare accuratamente) in un flacone di vetro ambrato di capacità superiore al volume della preparazione al fine di agevolare la ri-dispersione mediante agitazione. Chiudere il flacone con tappo idoneo e sottotappo con chiusura a prova di bambino. Consegnare insieme alla preparazione una siringa (senza ago) o un misurino dosatore con scala graduata e capacità adeguate al prelievo del volume prescritto.
- Etichettare ed effettuare controlli come indicato da NBP.

Scelta degli eccipienti

- **Polisorbato 20 o 60:** tensioattivi non-ionici con HLB rispettivamente di ~16,7 e ~ 14,9. Utilizzati con lo scopo di migliorare la biodisponibilità del principio attivo, ma anche per l'azione disperdente e solubilizzante.
- **Tocoferolo acetato:** potente antiossidante liposolubile. Si utilizza al fine di preservare il solvente oleoso da eventuali fenomeni di irrancidimento.
- **Silice colloidale anidra:** agente sospendente, che crea una struttura tridimensionale all'interno dell'olio aumentando la viscosità a riposo e mantenendo quindi le particelle disperse. Aiuta a stabilizzare le sospensioni, impedendo alle particelle di aggregarsi (clumping). La silice conferisce proprietà tixotropiche, il che significa che il prodotto diventa

più fluido quando agitato (facile da versare o prelevare) e aumenta la sua viscosità quando a riposo (rallenta la sedimentazione delle particelle di principio attivo).

- **Olio Trigliceridi Media Catena (MCT):** è stato selezionato come solvente perché garantisce un assorbimento rapido e diretto, diverso da quello tipico dei grassi comuni. Inoltre, l'olio MCT presenta un'elevata stabilità ossidativa e tende a non irrancidire facilmente.
- **Aroma:** nei gatti si preferisce generalmente un aroma "carne" poiché risulta maggiormente gradito. L'aggiunta di un additivo aromatizzante (carne o pesce) rende il farmaco più appetibile e favorisce la compliance, soprattutto nei pazienti felini che, a causa della loro condizione clinica, potrebbero essere inappetenti. In caso di utilizzo di aromi liquidi, accertarsi dell'assenza di glicole propilenico nella composizione, poiché la sostanza risulta tossica per i gatti.

Dispositivi e attrezzature necessari all'operazione di allestimento

Data la scarsità di indicazioni presenti nelle SDS, si raccomanda di manipolare GS-441524 esclusivamente all'interno di una cappa aspirante di sicurezza chimica, evitando qualsiasi dispersione della sostanza nell'ambiente o negli scarichi. Al termine della preparazione, pulire accuratamente le superfici di lavoro utilizzando materiale monouso (ad esempio carta assorbente) e detergenti/disinfettanti idonei. Tutti i residui e il materiale impiegato per la pulizia devono essere smaltiti nel contenitore dedicato ai rifiuti speciali. Indossare guanti monouso, mascherina FFP3 e adeguati indumenti protettivi. Una volta concluso il lavoro, rimuovere i dispositivi di protezione individuale e smaltirli come rifiuti speciali.

Quindi, per procedere all'allestimento della preparazione sono necessari:

- DPI indicati in scheda di sicurezza;
- DPC indicati in scheda di sicurezza;
- bilancia analitica;
- cartine o navicelle di pesata oppure bechers;
- spatole, bacchette in vetro;
- cilindro graduato oppure siringhe Luer Lock (con relativo tappo) di adeguata capacità al volume da lavorare;
- flacone in vetro ambrato e relativo tappo;
- siringa (senza ago) o misurino dosatore con scala graduata e capacità adeguate al prelievo del volume prescritto;

CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Verifica della ri-dispersibilità delle fasi
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta

CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA

Conservare in ambiente fresco e asciutto ad una temperatura non superiore a 25°C.

La sospensione di GS-441524 può essere conservata in contenitori di vetro ambrato con tappo e sottotappo con chiusura a prova di bambino. Consegnare insieme alla preparazione una siringa o un misurino dosatore con scala graduata e capacità adeguate al prelievo del volume prescritto.

Etichettare secondo NBP, paragrafo 9, pag. 1422, ricordandosi di inserire: SOSPENSIONE OLEOSA GS-441524, 50 mg/mL. USO VETERINARIO. Agitare bene prima dell'uso almeno 16 volte. Eventuali indicazioni per il corretto smaltimento.

STABILITÀ DEL PREPARATO

Validità: in assenza di dati di stabilità approfonditi, si ritiene cautelativo attribuire un periodo di validità massimo di 30 giorni dalla data di preparazione.

ALLEGATO 3

FORMULAZIONE

Forma farmaceutica: PASTA APPETIBILE LIPOFILA orale di GS-441524, 50 mg/mL

DISCUSSIONE: si è scelta una *pasta lipofila* poiché al momento non sono presenti in letteratura studi di stabilità chimico-fisica della molecola in ambiente acquoso.

Composizione quali-quantitativa

Ingredienti	Quantità (%m/V)	Quantità per 100 mL
GS-441524	5%	5 g
Olio trigliceridi media catena (MCT)	5-10%	5-10 g
BASE-pasta lipofila	qb a 100 (mL)	qb a 100 mL

Composizione quali-quantitativa e modalità di preparazione della BASE-pasta lipofila

- Preparare preliminarmente la quantità richiesta di BASE-pasta lipofila in un quantitativo sufficiente alla preparazione, attenendosi alla formula riportata di seguito:

Ingredienti	Quantità (%m/m)	Quantità per 100 g
Olio di cocco idrogenato	66,5%	66,5 g
Olio trigliceridi media catena (MCT)	18%	18 g
Polisorbato 20 o 60	2%	2 g
Tocoferolo acetato	0,5%	0,5 g
Aroma	10%	10 g
Silice colloidale anidra	3%	3 g

- Posizionare il becher sulla piastra riscaldante al fine di riscaldare le pareti.
- Rimuovere il becher dalla piastra riscaldante ed aggiungere l'olio di cocco idrogenato; il calore residuo delle pareti del becher ne favorisce la fusione.
- Incorporare l'olio MCT e procedere alla miscelazione meccanica fino a ottenere un composto omogeneo.
- Indossare i DPI (mascherina FFP3), procedere all'aggiunta della silice e miscelare accuratamente fino a completa omogeneità.
- Aggiungere polisorbato, tocoferolo e aroma.
Se si impiega un aroma in polvere, micronizzarlo finemente e aggiungerlo alla fase oleosa.
Se si impiega un aroma liquido, aggiungerlo direttamente alla fase oleosa dopo la pesata, verificando preventivamente l'assenza di glicole propilenico, eccipiente tossico per il paziente felino.
- Miscelare accuratamente fino a ottenere un prodotto omogeneo.

Modalità di preparazione della PASTA APPETIBILE LIPOFILA di GS-441524

- Per la preparazione della pasta di GS-441524 operare nel rispetto delle indicazioni riportate nella relativa SDS, con particolare riferimento a DPC e a DPI richiesti.
- Utilizzare un sistema di misurazione volumetrica accurato e idoneo alla preparazione di paste, come siringhe Luer Lock con capacità adeguata al volume da allestire.

NB: La siringa Luer Lock, senza lo stantuffo/pistone e con il tappo inserito, costituisce uno strumento di misurazione volumetrica precisa, con il vantaggio di evitare perdite durante lo svuotamento mediante reinserimento del pistone.

- Calcolare e realizzare in eccesso: eseguire i calcoli appropriati e preparare sistematicamente una quantità di pasta con GS-441524 superiore rispetto al necessario (circa il 10-20% in più). Per esempio: in caso di richiesta di 20 mL di prodotto finito, effettuare i calcoli necessari e preparare la pasta con GS-441524 per un volume non inferiore a 24 mL, così da garantire il quantitativo finale previsto dopo le perdite di processo.
- Inserire in una siringa Luer Lock -priva di pistone e chiusa con tappo- un volume di olio MCT pari al 5-10% del volume finale da preparare. Aggiungere quindi il quantitativo di GS-441524 precedentemente pesato.
- Fare imbibire il principio attivo nell'olio MCT, assicurando un contatto completo tra la polvere e il veicolo.
- Per incorporare l'olio MCT imbibito di GS-441524 è necessario che la BASE-pasta lipofila sia in forma fluida, a una temperatura che non ecceda i 40 °C. Per ottenere la consistenza desiderata, è possibile portare nuovamente a completa fusione la BASE-pasta lipofila in un becher preriscaldato, avendo l'accortezza di non superare i 40 °C prima dell'impiego.
- Inserire lo stantuffo nella siringa, rimuovere il tappo e trasferire la pasta in un becher pulito. Miscelare accuratamente con una spatola metallica (oppure, preferibilmente, con un miscelatore elettrico).
- Dopo aver miscelato la pasta, trasferirla nuovamente nella siringa Luer Lock e, se necessario, suddividerla in siringhe di capacità inferiore adeguate alle dosi prescritte. Il contenitore finale deve consentire un prelievo semplice e preciso della quantità necessaria.
- Etichettare ed effettuare controlli come indicato da NBP.

Scelta degli eccipienti

- **Olio di cocco idrogenato (semisolido):** l'olio di cocco, inclusa la sua variante idrogenata, è considerato un'ottima base o ingrediente funzionale negli alimenti veterinari per cani e gatti grazie alla sua eccezionale stabilità, digeribilità e ai benefici nutrizionali specifici.
- **Polisorbato 20 o 60:** tensioattivi non-ionici con HLB rispettivamente di ~16,7 e ~ 14,9. Utilizzati con lo scopo di migliorare la biodisponibilità del principio attivo, ma anche per l'azione disperdente e solubilizzante.
- **Tocoferolo acetato:** potente antiossidante liposolubile. Si utilizza al fine di preservare il solvente oleoso da eventuali fenomeni di irrancidimento.
- **Silice colloidale anidra:** Quando dispersa in un liquido, in particolare negli oli (non polari), le particelle di silice formano una rete tridimensionale attraverso legami a idrogeno tra i gruppi silanolicci superficiali. Questa struttura "intrappola" le molecole di olio, aumentando notevolmente la viscosità del sistema e trasformando liquidi in gel. Questa struttura, aumentando la coesione interna, migliora l'adesione alla mucosa orale.
- **Olio trigliceridi media catena (MCT):** È stato selezionato perché già presente naturalmente nell'olio di cocco e garantisce un assorbimento rapido e diretto, diverso da quello tipico dei grassi a catena lunga. Inoltre, l'olio MCT presenta un'elevata stabilità ossidativa e tende a non irrancidire facilmente.
- **Aroma:** nei gatti si preferisce generalmente un aroma "carne" poiché risulta maggiormente gradito. L'aggiunta di un additivo aromatizzante (carne o pesce) rende il farmaco più appetibile e favorisce la compliance, soprattutto nei pazienti felini che, a causa della loro condizione clinica, potrebbero essere inappetenti. In caso di utilizzo di aromi liquidi, accertarsi dell'assenza di glicole propilenico nella composizione, poiché la sostanza risulta tossica per i gatti.

Dispositivi e attrezzature necessari all'operazione di allestimento

Data la scarsità di indicazioni presenti nelle SDS, si raccomanda di manipolare GS-441524 esclusivamente all'interno di una cappa aspirante di sicurezza chimica, evitando qualsiasi dispersione della sostanza nell'ambiente o negli scarichi. Al termine della preparazione, pulire accuratamente le superfici di lavoro utilizzando materiale monouso (ad esempio carta assorbente) e detergenti/disinfettanti idonei. Tutti i residui e il materiale impiegato per la pulizia devono essere

smaltiti nel contenitore dedicato ai rifiuti speciali. Indossare guanti monouso, mascherina FFP3 e adeguati indumenti protettivi. Una volta concluso il lavoro, rimuovere i dispositivi di protezione individuale e smaltirli come rifiuti speciali.

Quindi, per procedere all'allestimento della preparazione sono necessari:

- DPI indicati in scheda di sicurezza
- DPC indicati in scheda di sicurezza
- bilancia analitica;
- piastra riscaldante;
- cartine o navicelle di pesata oppure bechers;
- spatole, bacchette in vetro;
- siringhe Luer Lock (con relativo tappo) di adeguata capacità al volume da lavorare;
- bechers;
- siringhe luer-lock di adeguata capacità, dotate di scala graduata coerente con le dosi posologiche previste (contenitore/confezione finale);
- buste di carta o scatole di carta.

CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto e delle caratteristiche organolettiche
- Verifica della consistenza
- Verifica della quantità da dispensare e/o delle dosi
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta

CONSERVAZIONE

Conservare in ambiente fresco e asciutto ad una temperatura non superiore a 25°C.

La pasta appetibile lipofila di GS-441524 può essere dispensata e conservata in siringhe Luer Lock con relativo tappo di chiusura, all'interno di un sacchetto o scatola di cartone al fine di preservarlo dalla luce. Le siringhe devono avere adeguata capacità ed essere dotate di scala graduata coerente con le dosi posologiche previste.

Etichettare secondo NBP, paragrafo 9, pag. 1422, ricordandosi di inserire: PASTA LIPOFILA orale di GS-441524, 50 mg/mL. USO VETERINARIO. Eventuali indicazioni per il corretto smaltimento.

STABILITÀ DEL PREPARATO

Validità: in assenza di dati di stabilità approfonditi, si ritiene cautelativo attribuire un periodo di validità massimo di 30 giorni dalla data di preparazione.

FORMULAZIONE

Forma farmaceutica: soluzione di GS-441524, 20 mg/mL per la somministrazione sottocutanea

Le quantità riportate di seguito sono riferite all'allestimento di 50 mL di soluzione da ripartire in flaconi ambrati.

Composizione quali-quantitativa

Ingredienti	quantità (50 mL)	
	GS-441524	1
Polietilenglicole 400 (PEG 400):	15	mL
Acqua ppi acidificata a pH=1,5*	35	mL

* utilizzare acido cloridrico alla concentrazione 37%

Modalità di preparazione della soluzione di GS-441524

- Seguire la procedura relativa alla preparazione di medicinali sterili, predisponendo locali, attrezzature e personale come da normativa vigente.
- Aggiungere HCl 37% all'acqua ppi per portarla al valore di pH desiderato. Controllare il pH con il pHmetro.
- Pesare e misurare accuratamente ogni ingrediente.
- Miscelare acqua acidificata e PEG 400 in rapporto volumetrico 70:30 fino all'ottenimento di un sistema omogeneo.
- Aggiungere lentamente la quantità esattamente pesata di GS-441524 in un volume di veicolo inferiore di 1-2 mL rispetto al volume finale.
- Mescolare sotto agitazione magnetica fino a completa dissoluzione del principio attivo.
- Quando la soluzione si presenta limpida, senza particelle, portare a volume finale con il rimanente veicolo.
- Effettuare una filtrazione sterilizzante con un filtro sterile con porosità nominale pari a 0,22 µm. Si consiglia l'utilizzo di una membrana filtrante costituita da un materiale a basso adsorbimento, quale ad esempio polietersulfone (PES) o PVDF.
- Il riempimento dei flaconi sterili ambrati con la soluzione sterile avviene contestualmente alla filtrazione sterilizzante applicando una procedura in asepsi. Nel caso di preparazioni monodose, il volume totale di riempimento va definito tenendo conto nell'extra-fill richiesto per prelevare correttamente la dose. Di seguito sono indicati i volumi in eccesso riportati in USP <1151> per i veicoli non acquosi.

Volume di riempimento nominale (mL)	Extra-fill raccomandato per liquidi non viscosi (mL)
0,5	0,10
1	0,10
2	0,15
5	0,30
10	0,50
20	0,60

- Chiudere il flacone con il tappo.
- Ghierare il flacone chiuso.
- Etichettare la confezione secondo NBP.

Scelta degli eccipienti:

1) **Polietilenglicole 400 (PEG 400):** è un grado di polietilenglicole a basso peso molecolare. Si presenta come un liquido chiaro, incolore e viscoso. Il PEG 400 è ampiamente utilizzato come co-solvente miscibile con l'acqua come alternativa al glicole propilenico che è tossico per i gatti.

2) **Acqua ppi acidificata con acido cloridrico 37%**: è richiesto un valore di pH acido per solubilizzare il principio attivo che è praticamente insolubile a pH neutro.

Dispositivi e attrezzature necessari all'operazione di allestimento

Al fine di evitare contaminazione microbiologica della soluzione, che deve essere sterile e apirogena, è necessario lavorare in aree a contaminazione controllata, correttamente sanificate, utilizzando attrezzatura sterile o sterilizzata e DPI ad uso esclusivo.

Data la scarsità di indicazioni presenti nelle SDS, si raccomanda di manipolare GS-441524 esclusivamente all'interno di una cappa aspirante di sicurezza chimica, evitando qualsiasi dispersione della sostanza nell'ambiente o negli scarichi. Al termine della preparazione, pulire accuratamente le superfici di lavoro utilizzando materiale monouso (ad esempio carta assorbente) e detergenti/disinfettanti idonei. Tutti i residui e il materiale impiegato per la pulizia devono essere smaltiti nel contenitore dedicato ai rifiuti speciali. Indossare guanti monouso, mascherina FFP3 e adeguati indumenti protettivi. Una volta concluso il lavoro, rimuovere i dispositivi di protezione individuale e smaltirli come rifiuti speciali.

Quindi, per procedere all'allestimento della preparazione sono necessari:

- DPI indicati in scheda di sicurezza
- DPC indicati in scheda di sicurezza
- bilancia analitica
- cartine o navicelle di pesata
- spatole o bacchette di vetro o agitatore magnetico
- flaconi ambrati sterili di opportuno volume, tappo e ghiere
- pHmetro
- cilindro graduato, oppure per piccoli volumi siringa Luer Lock
- filtro sterile con porosità nominale pari a 0,22 µm

CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Verifica della quantità da dispensare
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta
- Test di integrità del filtro ad ogni uso del filtro
- Saggio di sterilità, secondo convalida di processo interna su procedura e operatore
- Saggio di assenza di endotossine batteriche, secondo convalida di processo interna (esempio: ad ogni cambio di lotto della materia prima)

CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA

I flaconi ambrati contenenti la soluzione di GS-441524 devono essere conservati a temperatura ambiente al riparo dalla luce.

Etichettare secondo NBP, paragrafo 9, pag. 1422. Ricordandosi di inserire: SOLUZIONE di GS-441524 PER SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTE, 2%, USO VETERINARIO. Eventuali indicazioni per il corretto smaltimento.

STABILITÀ DEL PREPARATO

Da conservare a temperatura ambiente al riparo dalla luce e dall'umidità.

La stabilità chimica della soluzione di GS-441524 è pari a 90 giorni dal momento della preparazione.