

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Robexera 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla kotów i psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Robenakoksyl 20 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Sodu pirosiarczyn (E 223)	1 mg
Makrogol 400	
Etanol 96%	128 mg
Poloksamer 188	
Kwas cytrynowy	
Sodu wodorotlenek	
Woda do wstrzykiwań	

Przezroczysty, bezbarwny do lekko brązowawo-żółtego roztwór.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Koty i psy.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie bólu i stanu zapalnego związanych z zabiegami chirurgii ortopedycznej i chirurgii tkanek miękkich.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować u zwierząt z owrzodzeniem przewodu pokarmowego.

Nie stosować jednocześnie z kortykosteroidami lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Patrz także punkt 3.7.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Brak.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania tego weterynaryjnego produktu leczniczego u kotów młodszych niż 4 miesiące i u psów młodszych niż 2 miesiące oraz u kotów i psów o wadze mniejszej niż 2,5 kg.

Stosowanie u zwierząt z zaburzeniami czynności serca, nerek lub wątroby, lub zwierząt odwodnionych cierpiących na hipowolemię czy hipotensję może stwarzać dodatkowe ryzyko. Jeśli nie można uniknąć stosowania produktu, zwierzęta powinny znaleźć się pod ścisłą obserwacją przy jednoczesnym uwzględnieniu podania płynów.

U zwierząt zagrożonych owrzodzeniem przewodu pokarmowego lub wykazujących wcześniej nietolerancję na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), stosować ten weterynaryjny produkt leczniczy pod ścisłą kontrolą lekarza weterynarii.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

W przypadku kobiet w ciąży, szczególnie w jej końcowej fazie, przypadkowe wstrzyknięcie lub dłuższe narażenie skóry na kontakt z produktem zwiększa ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego płodu.

Po zastosowaniu weterynaryjnego produktu leczniczego niezwłocznie umyć ręce i powierzchnie skóry narażone na kontakt z produktem.

Po przypadkowym narażeniu doustnym („z ręki do ust”), długotrwałym narażeniu skórnym lub samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Koty:

Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	Ból w miejscu wstrzyknięcia Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego ¹ , biegunka ¹ , wymioty ¹
Niezbyt często (1 do 10 zwierząt/1 000 leczonych zwierząt):	Biegunka z krwią, wymioty z krwią

¹W większości przypadków miały charakter łagodny i ustępowały bez leczenia.

Psy:

Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	Ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego ² , biegunka ² , wymioty ²
Niezbyt często (1 do 10 zwierząt/1 000 leczonych zwierząt):	Smoliste stolce Osłabiony apetyt

¹Ból o umiarkowanym lub silnym natężeniu w miejscu wstrzyknięcia był niezbyt częsty.

²W większości przypadków miały charakter łagodny i ustępowały bez leczenia.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do podmiotu odpowiedzialnego lub do właściwych organów krajowych za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego u kotów i psów przeznaczonych do rozrodu nie zostało określone.

Ciąża i laktacja:

Nie stosować u zwierząt ciężarnych i karmiących.

Płodność:

Nie stosować u zwierząt przeznaczonych do rozrodu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ten weterynaryjny produkt leczniczy nie może być stosowany w połączeniu z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami. Wcześniejsze leczenie innymi lekami przeciwzapalnymi może skutkować wystąpieniem dodatkowych działań niepożądanych lub ich nasileniem. W związku z tym, stosowanie tych substancji należy przerwać przynajmniej na 24 godziny przed rozpoczęciem stosowania tego weterynaryjnego produktu leczniczego. Przerwa w leczeniu powinna jednak być uzależniona od właściwości farmakokinetycznych stosowanego wcześniej leku.

Równoczesne stosowanie leków wpływających na funkcje nerek, np. środków moczopędnych lub inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny (ACE), powinno być monitorowane klinicznie. U zdrowych kotów lub psów, którym podawano (lub nie) furosemid, wykazujący działanie moczopędne, jednoczesne stosowanie tego weterynaryjnego produktu leczniczego i benazeprilu (inhibitor ACE) przez okres 7 dni nie wiązało się z żadnym negatywnym wpływem na stężenie aldosteronu w osoczu (koty) lub moczu (psy), aktywność reninową osocza i wskaźnik filtracji kłębuszkowej. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa w populacji docelowej i ogólnie brak danych dotyczących skuteczności w przypadku skojarzonego leczenia robenakoksybem i benazeprilem.

Substancje znieczulające mogą wywołać perfuzję nerek. Jeśli w okresie okołoperacyjnym stosowano NLPZ, podczas zabiegów chirurgicznych należy rozważyć pozajelitowe podanie płynów w celu zmniejszenia potencjalnych zaburzeń czynności nerek.

Należy unikać równoczesnego stosowania leków potencjalnie nefrotoksycznych, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego na nerki.

Inne substancje czynne o wysokim stopniu wiązania z białkami stosowane równocześnie mogą konkurować z robenakoksybem o miejsce wiązania, co może prowadzić do wystąpienia działań toksycznych.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie podskórne (s.c.).

Zalecana dawka to 2 mg robenakoksybu/kg masy ciała (1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 10 kg masy ciała).

Podawać weterynaryjny produkt leczniczy na około 30 minut przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego, np. w czasie indukcji znieczulenia ogólnego.

Po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego u kotów, leczenie tą samą dawką, podawaną raz dziennie o tej samej porze, może być kontynuowane do 2 dni.

Po zabiegu chirurgicznym na tkankach miękkich u psów, leczenie tą samą dawką, podawaną raz dziennie o tej samej porze, może być kontynuowane do 2 dni.

W badaniach dotyczących bezpieczeństwa wykazano, że naprzemienne stosowanie u zwierząt docelowych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających robenakoksyl w postaci tabletek i roztworu do wstrzykiwań jest dobrze tolerowane przez koty i psy.

Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające robenakoksyl w postaci tabletek i roztworu do wstrzykiwań mogą być stosowane zamiennie zgodnie z zaleceniami i wskazówkami zatwierdzonymi dla danej postaci leku. W leczeniu nie należy przekraczać jednej dawki dziennie (zarówno dla tabletki, jak i roztworu do wstrzykiwań). Należy zwrócić uwagę na fakt, że zalecane dawki mogą być różne dla każdej z postaci leku.

Korek powinien zostać poddany maksymalnie 16 przekłuciom.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

U zdrowych, młodych psów w wieku 6 miesięcy, podawanie podskórne robenakoksylu raz dziennie w dawkach 2 (rekomendowana dawka lecznicza; RTD), 6 (potrójna dawka RTD) i 20 mg/kg (dziesięciokrotna dawka RTD), przy 9 wstrzyknięciach przez okres 5 tygodni (3 cykle po 3 kolejne codzienne wstrzyknięcia) nie wywołało żadnych objawów działania toksycznego, w tym żadnych działań toksycznych na przewód pokarmowy, nerki czy wątrobę. Nie wpłynęło też na czas krwawienia. U wszystkich grup (włącznie z kontrolną) odnotowano odwracalne reakcje zapalne w miejscu wstrzyknięcia. Proces zapalny był silniej wyrażony w grupach otrzymujących dawki 6 i 20 mg/kg.

U zdrowych, młodych kotów w wieku 10 miesięcy, podawanie podskórne robenakoksylu raz dziennie w dawkach 4 mg/kg (podwójna dawka RTD) przez 2 kolejne dni i 10 mg/kg (pięciokrotna dawka RTD) przez 3 kolejne dni, nie wywołało żadnych objawów działania toksycznego, w tym żadnych działań toksycznych na przewód pokarmowy, nerki czy wątrobę. Nie wpłynęło też na czas krwawienia. W obu grupach odnotowano odwracalne, minimalne reakcje zapalne w miejscu wstrzyknięcia.

Naprzemienne stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających robenakoksyl w postaci tabletek i roztworu do wstrzykiwań u kotów w wieku 4 miesięcy, w dawkach przekraczających do 3 razy maksymalne dawki zalecane (2,4 mg, 4,8 mg, 7,2 mg robenakoksylu/kg doustnie oraz 2,0 mg, 4,0 mg i 6,0 mg robenakoksylu/kg podskórnie) powodowało sporadycznie zwiększenie częstotliwości występowania zależnego od wielkości dawki obrzęku w miejscu wstrzyknięcia oraz minimalnego do umiarkowanego, podostrego/przewlekłego stanu zapalnego tkanki podskórnej. W badaniach laboratoryjnych obserwowano zależne od dawki wydłużenie interwałów QT, spowolnienie akcji serca i powiązane z nim zwiększenie liczby oddechów. Nie zaobserwowano natomiast żadnego wpływu na masę ciała, czas krwawienia ani dowodów na działanie toksyczne na przewód pokarmowy, nerki czy wątrobę.

W przeprowadzonych badaniach dotyczących przedawkowania u kotów, zaobserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępów QT. Nie są znane biologiczne skutki zwiększenia odstępów QT poza normę, obserwowanego po przedawkowaniu robenakoksylu. Nie zaobserwowano zmiany odstępów QT po pojedynczym, dożylnym podaniu robenakoksylu w dawce 2 lub 4 mg/kg zdrowym kotom, poddanym narkozie.

Zamienne stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających robenakoksyl w postaci tabletek i roztworu do wstrzykiwań u psów mieszańców, przy dawce przekraczającej do 3 razy najwyższą zalecaną dawkę (2,0; 4,0; i 6,0 i 4,0; 8,0 i 12,0 mg robenakoksylu/kg, doustnie oraz 2,0 mg, 4,0 mg i 6,0 mg robenakoksylu/kg podskórnie) powodowało zależne od dawki obrzęk,

rumień, zgrubienie skóry i owrzodzenie w miejscu iniekcji podskórnej, oraz zapalenie, przekrwienie lub krwotok w dwunastnicy, jelicie czczym i ślepych.

Nie stwierdzono wpływu na masę ciała, czas krwawienia lub toksycznego działania na nerki lub wątrobę.

Nie obserwowano zmian w ciśnieniu krwi lub elektrokardiogramie po jednorazowym podaniu zdrowym psom 2 mg robenakoksybu na kg podskórnie oraz 2 mg lub 4 mg robenakoksybu na kg dożylnie. Wymioty występowały 6 lub 8 godzin po podaniu u 2 na 8 psów, którym podano produkt w dawce 4 mg/kg w iniekcji dożylnej.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, przedawkowanie może wywołać działania toksyczne na przewód pokarmowy, nerki lub wątrobę u wrażliwych lub chorych zwierząt. Nie ma specyficznej odtrutki. Zaleca się wspomagającą terapię objawową, która powinna obejmować podawanie środków działających osłonowo na przewód pokarmowy oraz wlewy izotonicznego roztworu soli fizjologicznej.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Nie dotyczy.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QM01AH91

4.2 Dane farmakodynamiczne

Robenakoksylb to niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) z klasy koksylbów. Jest to silny i selektywny inhibitor enzymu cyklooksygenazy 2 (COX-2). Enzym cyklooksygenaza (COX) występuje w dwóch formach. COX-1 to składowa enzymu, która pełni funkcje ochronne, np. w układzie pokarmowym i w nerkach. COX-2 jest indukowaną formą enzymu odpowiedzialną za produkcję mediatorów, w tym z PGE₂, wywołujących ból, stany zapalne i gorączkę.

W przeprowadzonych *in vitro* badaniach krwi u kotów, selektywność robenakoksybu okazała się 500 razy wyższa w stosunku do COX-2 (IC₅₀ 0,058 µM) niż do COX-1 (IC₅₀ 28,9 µM). Podawany *in vivo* roztwór do wstrzykiwań zawierający robenakoksylb znacząco hamował aktywność COX-2 i nie miał żadnego wpływu na aktywność COX-1. W modelu stanu zapalnego, przy podawaniu zalecanej dawki robenakoksybu (2 mg/kg masy ciała) wykazano jego działanie przeciwbólne, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. W badaniach klinicznych wykazano natomiast, że robenakoksylb łagodził ból i stany zapalne u kotów poddawanych zabiegom chirurgii ortopedycznej i zabiegom chirurgicznym tkanek miękkich.

W przeprowadzonych u psów badaniach *in vitro* selektywność robenakoksybu okazała się 140 razy wyższa w stosunku do COX-2 (IC₅₀ 0,04 µM) niż do COX-1 (IC₅₀ 7,9 µM). Podawany *in vivo* roztwór do wstrzykiwań zawierający robenakoksylb znacząco hamował aktywność COX-2 i nie miał żadnego wpływu na aktywność COX-1. W modelu stanu zapalnego, przy podawaniu robenakoksybu w dawkach w zakresie od 0,25 do 4 mg/kg masy ciała, wykazano jego działanie przeciwbólne, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe, przy szybkim wystąpieniu działania (1 h). W badaniach klinicznych wykazano natomiast, że robenakoksylb podawany w dawce zalecanej (2 mg/kg) działał przeciwbólowo i przeciwzapalnie u psów poddawanych zabiegom chirurgii ortopedycznej i zabiegom

chirurgicznym tkanek miękkich oraz ograniczał potrzebę dodatkowego leczenia przeciwbólowego u psów poddawanych operacji na tkankach miękkich.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Koty:

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym maksymalne stężenie robenakoksybu we krwi jest szybko osiąganе.

Po podaniu dawki 2 mg/kg uzyskuje się następujące wartości poszczególnych parametrów: T_{max} 1 h, C_{max} 1 464 ng/ml oraz AUC 3 128 ng h/ml. Po podaniu podskórnym w dawce 1 mg/kg, biodostępność wynosi 69%.

Dystrybucja

Robenakoksyb ma stosunkowo małą objętość dystrybucji (V_{ss} 190 ml/kg) i silnie wiąże się z białkami osocza (> 99%).

Biotransformacja

Robenakoksyb jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie. Poza jednym metabolitem laktamowym, inne metabolity nie są znane.

Wydalenie

Po podaniu dożylnym robenakoksyb jest bardzo szybko usuwany z krwi (CL 0,44 l/kg/h) z czasem półtrwania 1,1 h. Po podaniu podskórnym ostateczny czas półtrwania wynosił 1,1 h.

Robenakoksyb utrzymuje się dłużej i w większych stężeniach w miejscach występowania stanu zapalnego niż we krwi.

Większość robenakoksybu jest wydalana z żółcią (~70%), pozostała część przez nerki. Regularne podskórne podawanie robenakoksybu w dawkach 2 – 20 mg/kg nie spowodowało zmian w profilu krwi, bioakumulacji robenakoksybu ani indukcji enzymu. Nie badano zjawiska bioakumulacji metabolitów. Farmakokinetyka robenakoksybu w postaci roztworu do wstrzykiwań nie różni się u samic i samców.

Psy:

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym maksymalne stężenie robenakoksybu we krwi jest szybko osiąganе.

Po podaniu dawki 2 mg/kg uzyskuje się następujące wartości poszczególnych parametrów: T_{max} 1 h, C_{max} 615 ng/ml oraz AUC 2 180 ng h/ml. Po podaniu podskórnym w dawce 1 mg/kg, biodostępność wynosi 88%.

Dystrybucja

Robenakoksyb ma stosunkowo małą objętość dystrybucji (V_{ss} 240 ml/kg) i silnie wiąże się z białkami osocza (> 99%).

Biotransformacja

Robenakoksyb jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie. Poza jednym metabolitem laktamowym, inne metabolity nie są znane.

Wydalenie

Po podaniu dożylnym robenakoksyb jest bardzo szybko usuwany z krwi (CL 0,81 l/kg/h) z czasem półtrwania 0,8 h u psów. Po podaniu podskórnym ostateczny czas półtrwania wynosił 1,2 h.

Robenakoksyb utrzymuje się dłużej i w większych stężeniach w miejscach występowania stanu zapalnego niż we krwi.

Większość robenakoksybu jest wydalana z żółcią (~65%), pozostała część przez nerki. Regularne podskórne podawanie robenakoksybu w dawkach 2 – 20 mg/kg nie spowodowało zmian w profilu krwi, bioakumulacji robenakoksybu ani indukcji enzymu. Nie badano zjawiska bioakumulacji

metabolitów. Farmakokinetyka robenakoksybu w postaci roztworu do wstrzykiwań nie różni się u samic i samców i jest liniowa przy dawkach przewyższających zakres od 0,25 do 4 mg/kg.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Po pierwszym otwarciu fiolki przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Tekturowe pudełko zawierające jedną fiolkę z oranżowego szkła typu I, o pojemności 20 ml, zamkniętą korkiem typu I z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z plastikową osłonką typu tear-off.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto

7. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).