УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА НА ВЕТЕРИНАРНО – МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

1. Име на ветеринарно – медицинскиот препарат (латиница)
Име на ветеринарно – медицинскиот препарат (македонски јазик):

ROBEXERA 20 mg/ml
РОБЕКСЕРА 20 мг/мл

2. Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет во РСМ

ТДТЗ КРКА – ФАРМА ДООЕЛ увоз - извоз Скопје
ул. „Христо Татарчев – 1“ бр.101
1000 Скопје
Република Северна Македонија

3. Име и адреса на производителот

Име и адреса на производителот одговорен за производство и контрола на пуштање на серијата:
Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
Novo mesto, 8501
Република Словенија

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Сојузна Република Германија

Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет:
Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
Novo mesto, 8501
Република Словенија

4. Квалитативен и квантитативен состав

Секој ml содржи:

Активна супстанција:
Робенакоксиб – 20 мг/мл

4.3 Помошни супстанции:
Ексципиент (-и):
Натриум метабисулфит (Е223) - 1 мг
Макрогол 400
Етанол 96% - 128 мг
Полоксамер 188
Лимонска киселина
Натриум хидроксид
Вода за инјектирање.

4.4 Фармацевтска форма

Раствор за инјектирање.
Бистар, безбоен до малку кафеаво - жолт раствор.

5. Целни видови

Мачки и кучиња.



6.Индикации

За третман на болка и воспаление предизвикани од ортопедски операции или операции на меки ткива.

7. Контраиндикации

Не се користи кај животни што страдаат од чир на желудникот.
Не се користи заедно со кортикостероиди или други нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ).
Не се користи во случаи на преосетливост на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции.
Не се користи кај гравидни животни или животни што дојат, бидејќи безбедноста на робенакоксиб не е утврдена за време на бременост и лактација, ниту кај мачки и кучиња што се користат за приплод.

8. Несакани дејства

Мачки:

Чести (1 до 10 животни / 100 третирани животни):	Болка на местото на инјектирање Нарушување на дигестивниот тракт [1], течна столица[1], повраќање[1]
Помалку чести (1 до 10 животни / 1.000 третирани животни):	Крвава дијареа, крв во повраќаница

[1] Повеќето случаи биле благи и состојбата се подобрила без третман.

Кучиња:

Чести (1 до 10 животни / 100 третирани животни):	Болка на местото на инјектирање[1] Нарушување на дигестивниот тракт [2], течна столица[2], повраќање [2]
Помалку чести (1 до 10 животни / 1.000 третирани животни):	Црна столица Намален апетит

[1] Умерена или силна болка на местото на инјектирање била невообичаена.
[2] Повеќето случаи биле благи и состојбата се подобрила без третман.

Важно е да се пријавуваат несаканите дејства. Ова овозможува континуирано следење на безбедноста на ветеринарно - медицинскиот препарат. Извештаите треба да се испраќаат, по можност преку доктор по ветеринарна медицина, до носителот на одобрението за ставање во промет или неговиот локален претставник или до националниот надлежен орган преку националниот систем за известување. Релевантните контакт информации може да се најдат во упатството за употреба на ветеринарно – медицинскиот препарат.

9. Начини на аплицирање, дозирање и совет за правилна примена

Поткожна примена (**s.c.**).

Препорачаната доза на робенакоксиб изнесува 2 мг/кг телесна тежина (1 мл ветеринарно - медицински препарат на 10 кг телесна тежина).
Ветеринарно - медицинскиот препарат треба да се аплицира приближно 30 минути пред почетокот на операцијата, на пример во времето на воведување во општа анестезија.
По операцијата кај мачки, третманот еднаш дневно може да продолжи со иста доза и во исто време секој ден, најмногу до 2 дена.
По операција на меки ткива кај кучиња, третманот еднаш дневно може да продолжи со иста доза и во исто време секој ден, најмногу до 2 дена.

Наизменичната примена на ветеринарно - медицинските препарати што содржат робенакоксиб во форма на таблети и раствор за инјектирање е тестирана во студии за безбедност на целните животни и е утврдено дека добро се толерира и кај мачки и кај кучиња.

Ветеринарно - медицинските препарати што содржат робенакоксиб во форма на раствор за инјектирање или таблети може да се користат наизменично, во согласност со индикациите и упатствата за употреба одобрени за секоја фармацевтска форма. Третманот не треба да надмине една доза (таблета или инјекција) дневно. Треба да се земе во предвид дека препорачаните дози за двете фармацевтски форми може да се разликуваат.

Прободувањето на затворачот е дозволено најмногу 16 пати.

10. Каренца кај различни видови на храна, вклучително и онаа со каренца нула

Не е применливо.

11. Рок на траење и начин на складирање:

Да се чува подалеку од поглед и дофат на деца.
Да се чува во фрижидер (2 °C – 8 °C).
По првото отворање на вијалата, чувајте ја на температура под 25 °C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

Немојте да го користите овој ветеринарно - медицински препарат по датумот на истекот на рокот на употреба што е наведен на пакувањето. Рокот на употреба се однесува на последниот ден од наведениот месец.

Рок на употреба на ветеринарно - медицинскиот препарат спакуван за продажба: 2 години.
Рок на употреба по првото отворање на директното пакување: 28 дена.

12. Посебни предупредувања

12.1. Посебни мерки на претпазливост при употреба кај животните:

Безбедноста на ветеринарно - медицинскиот препарат не е тестирана кај мачки под четири месеци или кај кучиња под два месеци, ниту кај мачки или кучиња со тежина помала од 2,5 кг.

Употребата кај животни со нарушена срцева, бубрежна или хепатална функција или кај животни кои се дехидрирани, хиповолемични или хипотензивни може да вклучува дополнителни ризици. Доколку таквата употреба не може да се избегне, животните треба внимателно да се следат и треба да се даваат парентерални течности.

Кај животни со ризик од развој на чиреви во гастроинтестиналниот систем или ако животното претходно покажало нетолеранција кон други НСАИЛ, овој ветеринарно - медицински препарат мора да се аплицира под строг надзор од доктор по ветеринарна медицина.

12.2 Посебни мерки на претпазливост кои треба да се преземат од страна на лицето кое го администрира ветеринарно-медицинскиот препарат на животните

Кај бремени жени, особено оние кои се пред термин, продолжената изложеност на ветеринарно - медицинскиот препарат преку кожата го зголемува ризикот од предвремено затворање на артериският дуктус на фетусот.

Измијте ги рацете веднаш по употребата на ветеринарно - медицинскиот препарат.
Доколку дојде до случајна орална изложеност (допир рака - уста), продолжена дермална изложеност или самоинјектирање, веднаш побарајте лекарска помош и на лекарот покажете му го упатството за употреба или етикетата.

12.3. Употреба во тек на гравидитет, лактација и плодност:

Не е тестирана безбедноста на ветеринарно - медицинскиот препарат за време на гравидитетот и лактацијата.
Не е тестирана безбедноста на ветеринарно - медицинскиот препарат кај мачки и кучиња што се приплодни.

Гравидитет и лактација:

Не се користи за време на гравидитет и лактација.

Плодност:

Не се користи кај расплодни животни.

12.4. Интеракција со други медицински производи и други облици на интеракција

Овој ветеринарно - медицински препарат не се применува заедно со други НСАИЛ или глукокортикостероиди. Претходниот третман со други антиинфламаторни лекови може да доведе до дополнителни или интензивирани несакани дејства и соодветно на тоа, периодот без третман во такви супстанции треба да изнесува најмалку 24 часа пред почетокот на третманот со овој ветеринарно - медицински препарат. За периодот без третман, сепак, треба да се земат предвид фармакокинетските својства на претходно користените препарати.

Истовремениот третман со препарати со дејство на бубрежниот проток, на пр. диуретици или ангиотензин - конвертирачкиот ензим (АСЕ) инхибитори, треба да биде предмет на клиничко следење.
Кај здрави мачки или кучиња третирани со и без диуретикот фуросемид, истовремената апликација на овој ветеринарно - медицински препарат со АКЕ инхибиторот беназеприл во текот на 7 дена не била поврзана со никакви негативни ефекти врз концентрациите на плазмата (мачки) или алдостерон во урината (кучиња), активноста на ренин во плазмата или стапката на гломеруларна филтрација. Нема податоци за безбедноста кај целната популација и генерално земено нема податоци за ефикасноста за комбинираниот третман на робенакоксиб и беназеприл.

Бидејќи анестетиците можат да влијаат на бубрежната перфузија, при употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) во периоперативниот период треба да се разгледа примената на парентерална терапија со течности со цел да се намали ризикот од можни бубрежни компликации за време на операцијата.

Треба да се избегнува истовремена апликација на потенцијално нефротоксични препарати, затоа што може да има зголемен ризик од бубрежна токсичност.

Истовремената примена на други активни супстанции кои имаат висок степен на врзување за протеините може да му конкурира на робенакоксиб за врзувањето и на тој начин да доведе до токсични дејства.

12.5. Предозирање:

Кај здрави млади кучиња на возраст од 6 месеци, поткожна апликација еднаш дневно на робенакоксиб во дози од 2 мг/кг (препорачана терапевтска доза; ПТД), 6 мг/кг (3 пати ПТД) и 20 мг/кг (10 пати ПТД) за 9 апликации во период од 5 недели (3 циклуси од 3 последователни дневни инјекции) не предизвикала никакви знаци на токсичност, вклучително и никакви докази за токсичност на гастроинтестиналниот тракт, бубрезите или црниот дроб и немала ефект врз времето на крварење. Забележана е обратна воспалителна реакција на местото на инјектирање во сите групи (вклучително и контролните), која била поизразена во групите со дози од 6 и 20 мг/кг.

Кај здрави млади мачки на возраст од 10 месеци, поткожна апликација еднаш дневно на робенакоксиб во дози од 4 mg/kg (двапати ПТД) за 2 последователни дена и 10 mg/kg (5 пати ПТД) за 3 последователни дена не предизвикала никакви знаци на токсичност, вклучително и никакви докази за токсичност на гастроинтестиналниот тракт, бубрезите или црниот дроб и немала ефект врз времето на крварење. Забележани се минимални, обратни реакции на местото на инјектирање во двете групи со дози.

Наизменичната примена на ветеринарно - медицинските препарати што содржат робенакоксиб во форма на таблети и раствор за инјектирање кај мачки стари 4 месеци, при предозирања до 3 пати од максимално препорачаната доза (2,4 мг, 4,8 мг, 7,2 мг робенакоксиб/кг орално и 2,0 мг, 4,0 мг и 6,0 мг робенакоксиб/кг поткожно), резултираше со дозно - зависно зголемување на спорадичен едем на местото на инјектирање и минимална до блага субакутна/хронична воспалителна реакција на поткожното ткиво. Во лабораториските студии е забележано дозно - зависно зголемување на QT интервалот, намален срцев ритам и соодветно зголемена респираторна стапка. Не се забележани значајни ефекти врз телесната тежина, времето на крварење или докази за каква било токсичност на гастроинтестиналниот тракт, бубрезите или црниот дроб.

Во студиите за предозирање спроведени кај мачки, забележано е дозно - зависно зголемување на QT интервалот. Биолошката релевантност на зголемени QT интервали надвор од нормалните варијации забележани по предозирање со робенакоксиб е непозната. Не се забележани промени во QT интервалот по еднократна интравенозна апликација на 2 или 4 мг/кг робенакоксиб кај анестезирани здрави мачки.
Наизменичната примена на ветеринарно - медицинските препарати што содржат робенакоксиб во форма на таблети и раствор за инјектирање кај кучиња мелези, при предозирања до 3 пати од максимално препорачаната доза (2,0 мг, 4,0 мг и 6,0 мг плус 4,0 мг, 8,0 мг и 12,0 мг робенакоксиб/кг орално и 2,0 мг, 4,0 мг и 6,0 мг робенакоксиб/кг поткожно), резултирало со дозно - зависен едем, еритем, задебелување на кожата и улцерација на кожата на местото на поткожното инјектирање, како и воспаление, застој или крварење во дуоденумот, јејунумот и цекумот.

Не се забележани значајни ефекти врз телесната тежина, времето на крварење или докази за каква било токсичност на бубрезите или црниот дроб.

Не се забележани промени на крвниот притисок или електрокардиограмот по еднократна апликација на 2 мг/кг робенакоксиб поткожно или 2 или 4 мг/кг интравенски кај здрави кучиња. Повраќање се појавува 6 или 8 часа по дозирањето кај 2 од 8 кучиња на кои им бил даден растворот за инјекција со доза од 4 мг/кг интравенски.

Како и со било кој НСАИЛ, предозирањето може да предизвика токсичност на гастроинтестиналниот тракт, бубрезите или црниот дроб кај чувствителни или компромитирани животни. Не постои специфичен антидот. Се препорачува симптоматска, потпорна терапија која се состои од давање на заштитни гастроинтестинални средства и инфузија на изотоничен солен раствор.

12.6. Некомпатибилности:

Во отсуство на студии за компатибилност, овој ветеринарно - медицински препарат не смее да се меша со други ветеринарно - медицински препарати.

13. Природа и состав на пакувањето

Картонска кутија што содржи една вијала од килибарно стакло тип I со волумен од 20 мл, затворена со гумен затворач од бромобутил тип I и алуминиумско капаче со пластично јазиче за кинење.

14. Посебни мерки за претпазливост за отстранување на неискористен препарат или отпадните материјали кои остануваат по употребата на истиот, доколку постојат

Препаратите не смеат да се отстрануваат преку отпадните води или домашниот отпад.

Користете методи за враќање и за отстранување на било кој неискористен ветеринарно – медицински препарат или отпадни материјали од истиот во согласност со локалните барања и со сите применливи национални системи за прибирање и отстранување.

Советувајте се со вашиот доктор по ветеринарна медицина или фармацевт како да ги отстраните препаратите што повеќе не ви се потребни.

15. Начин на издавање

Ветеринарно - медицински препарат што се употребува само во ветеринарно друштво.

16. АТС вет код

QM01AH91 - Мускуло – скелетен систем, антиинфламаторни и антиревматски препарати, антиимфламаторни и антиревматски препарати, нестероидни, коксиби, робенакоксиб.

17. Останати информации

17.1 Фармакодинамика

Робенакоксиб е нестероиден антиинфламаторен лек (НСАИЛ) од класата на коксиби. Тој е потентен и селективен инхибитор на ензимот циклооксигеназа 2 (COX-2). Ензимот циклооксигеназа (COX) е присутен во две форми. COX-1 е конститутивната форма на ензимот и има заштитни функции, на пр. во гастроинтестиналниот тракт и бубрезите. COX-2 е индуцирана форма на ензимот и е одговорна за производство на медијатори, вклучувајќи го PGE2 коишто предизвикуваат болка, воспаление или треска.

Во *in vitro* анализата на целокупната крв кај мачки, робенакоксиб бил за приближно 500 пати поселективен за COX-2 (IC_{50} 0.058 μM) во споредба со COX-1 (IC_{50} 28.9 μM). *In vivo,* робенаоксиб растворот за инјектирање предизвикал изразена инхибиција на активноста на COX-2 и немал ефект врз активноста на COX-1. Во препорачаните дози (2 мг/кг), робенакоксиб имал аналгетски, противвоспалителни и антипиретични дејства во модел на воспаление, а во клиничките испитувања, робенакоксиб ги намалил болката и воспалението кај мачките што биле подложени на ортопедска операција или операција на меките ткива.

Во *in vitro* анализа на целокупната крв кај кучињата, робенакоксиб бил за приближно 140 пати поселективен за COX-2 (IC_{50} 0.04 μM) во споредба со COX-1 (IC_{50} 7.9 μM). *In vivo,* робенаоксиб раствор за инјектирање предизвикал изразена инхибиција на активноста на COX-2 и немал ефект врз активноста на COX-1. Во дози од 0,25 до 4 мг/кг телесна тежина, робенакоксибот имал аналгетски, антиинфламаторни и антипиретички дејства во модел на воспаление со брз почеток на дејство (1 час). Во клиничките испитувања во препорачаните дози (2 мг/кг), робенакоксиб ги намалил болката и воспалението кај кучињата што биле подложени на ортопедска операција или операција на меките ткива, како и ја намалил потребата од спасоносен третман кај кучињата кои биле подложени на операција на меките ткива.

17.2 Фармакокинетика

Мачки:

Апсорпција
Максималните концентрации во крвта се постигнуваат брзо по поткожното инјектирање.
По примена на доза од 2 мг/кг се добива T_{max} од 1 час, C_{max} од 1.464 ng/мл и AUC од 3.128 ng·h/мл.
По поткожната апликација од 1 мг/кг, системската биорасположливост изнесува 69%.

Дистрибуција
Робенакоксиб има релативно мал волумен на дистрибуција (Vss of 190 мг/кг) и е врзан во голема мера за плазматските протеини (>99%).

Биотрансформација
Робенакоксиб интензивно се метаболизира од страна на црниот дроб. Освен еден лактамски метаболит, идентитетот на другите метаболити не е познат.

Елиминација
Робенакоксиб брзо се елиминира од крвта (CL од 0.44 L/kg/h) со t 1/2 на елиминација од 1,1 час по интравенска апликација. По поткожната апликација, терминалниот полуживот во крвта бил 1,1 час.
Робенакоксиб се задржува подолго и во повисоки концентрации на местата на воспаление, отколку во крвта.
Робенакоксиб се излачува претежно преку билијарниот пат (~70%), а остатокот преку бубрезите. Повторената поткожна апликација во дози од 2–20 мг/кг не предизвикала промена во профилот на крвта, и не била забележана акумулација на робенакоксиб, ниту ензимска индукција. Акумулацијата на метаболити не била тестирана. Фармакокинетиката на робенакоксиб не се разликува помеѓу мажјаците и женките.

Кучиња:

Апсорпција
Максималните концентрации во крвта се постигнуваат брзо по поткожното инјектирање. По примена на доза од 2 мг/кг се добива T_{max} од 1 час, C_{max} од 615 ng/мл и AUC од 2,180 ng·h/мл. По поткожната апликација од 1 мг/кг, системската биорасположливост изнесува 88%.

Робенакоксиб има релативно мал волумен на дистрибуција (240 мл/кг) и е врзан во голема мера за плазматските протеини (>99%).

Биотрансформација
Робенакоксиб интензивно се метаболизира од страна на црниот дроб. Освен еден лактамски метаболит, идентитетот на другите метаболити не е познат.

Елиминација

Робенакоксиб брзо се елиминира од крвта (CL од 0.81 L/кг/h) со t 1/2 на елиминација од 0,8 часа по интравенска апликација. По поткожната апликација, терминалниот полуживот во крвта бил 1,2 час. Робенакоксиб се задржува подолго и во повисоки концентрации на местата на воспаление, отколку во крвта.
Робенакоксиб се излачува претежно преку билијарниот пат (~65%) Повторената поткожна апликација со дози од 2–20 мг/кг не предизвикала промена во профилот на крвта, и не била забележана акумулација на робенакоксиб, ниту ензимска индукција. Акумулацијата на метаболити не била тестирана. Фармакокинетиката на робенакоксиб не се разликува помеѓу мажјаците и женките, и е линеарна во опсег од 0.25–4 мг/кг.

18. АХВ број

1988

19. Број на одобрението за ставање во промет на ветеринарно – медицинскиот препарат

УП I бр. 16–4302 од 10.11.2025 година.

20. Датум на последна ревизија на текстот на Упатството за употреба

10.11.2025 година.