

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Oxytocinum Biower Puławy, 10 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, koni, świń, owiec, psów i kotów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu zawiera:

Substancja czynna:

oksytocyna 10 j.m.

Substancja pomocnicza:

chlorobutanol półwodny 5 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, koń, świnia, owca, pies, kot

4.2. Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Stymulacja skurczów mięśniówki macicy w celu intensyfikacji akcji porodowej.

Wspomaganie procesu involucji macicy po porodzie.

Zwiększenie kurczliwości mięśniówki macicy po porodzie w celu zapobiegania krwawieniu oraz zatrzymania łożyska.

Indukcja wydzielania mleka (*milk let down*) w przypadku bezmleczności poporodowej.

4.3. Przeciwwskazania

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania oksytocyny jest:

niedrożność dróg rodnych (akcja porodowa przy zamkniętej szyjce macicy, brak pełnego rozwarcia szyjki macicznej, nieprawidłowe ułożenie płodu bądź płodów itp.), wystąpienie tępcowych skurczów ciężarnej macicy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Fizjologiczne poziomy adrenaliny znacząco ograniczają wpływ oksytocyny na mięśniówkę macicy i gruczoł mlekowy. Z tego względu w celu uzyskania pełnej skuteczności należy unikać niepokojenia leczonych zwierząt

4.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania u zwierząt

U zwierząt z hipoglikemią i hipokalcemią przed podaniem oksytocyny należy wyrównać farmakologicznie zaburzenia metaboliczne.

Przed podaniem w trakcie akcji porodowej należy potwierdzić pełne rozwarcie szyjki macicy.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia przypadkowego samowstrzyknięcia. Jeśli do niego dojdzie, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską i udostępnić lekarzowi ulotkę lub opakowanie. Kobiety, zwłaszcza karmiące i ciężarne w zaawansowanej ciąży, powinny unikać kontaktu z produktem, ponieważ oksytocyna może wywołać skurcze mięśni gładkich (np. macicy).

4.6. Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Effekt działania wysokich dawek oksytocyny zależy od stanu funkcjonalnego macicy oraz ułożenia płodu. Nadmierne skurcze macicy lub skurcze tężcowe mięśniówki macicy wywołane oksytocyną mogą prowadzić do zbytnej intensyfikacji akcji porodowej, pęknięcia macicy, uszkodzenia płodu, a nawet śmierci nienarodzonych płodów. Dożylnie podawanie oksytocyny przez dłuższy czas w dużej objętości płynu infuzyjnego ubogiego w elektrolity może doprowadzić u samicy do zatrucia wodnego. Wczesnymi objawami tego zatrucia są posmutnienie oraz depresja. W późniejszym okresie może dojść do śpiączki, drgawek i śmierci samicy. Zatrucie wodne indukowane podaniem oksytocyny wymaga podawania leków zwiększających diurezę.

Nieprzestrzeganie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami oksytocyny (minimum 30 minut) może prowadzić do zbyt intensywnych skurczów macicy.

Po podaniu naturalnej, a nie syntetycznej oksytocyny u samicy wszystkich gatunków ssaków domowych może wystąpić reakcja uczuleniowa.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Oksytocyna jest stosowana w celu wzmocnienia skurczów macicy w czasie porodu, oraz w okresie laktacji, w celu opróżnienia gruczołu mlekowego z mleka lub wydzieliny zapalnej.

Przeciwwskazaniem jest stosowanie w ostatniej fazie ciąży, ze względu na niebezpieczeństwo poronienia.

4.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

W wyniku interakcji oksytocyny z insuliną i glukagonem dochodzi do wzrostu stężenia glukozy. Działanie oksytocyny znoszą beta – adrenomimetyki (np. klenbuterol, bametan) i progesteron.

4.9. Dawkowanie i droga(-i) podania

Produkt należy podawać w jednorazowej iniekcji domięśniowej lub podskórnej w następujących dawkach:

bydło i konie: 3-5 ml (co odpowiada 30 – 50 j.m.),

świnie, owce: 2-3 ml (co odpowiada 20 – 30 j.m.),

psy: 0,5-1,5 ml (co odpowiada 5 – 15 j.m.),

koty: 0,3-0,5 ml (co odpowiada 3 – 5 j.m.).

W uzasadnionych przypadkach produkt można także podać dożylnie, zalecana jest jednak redukcja dawki do ok. $\frac{1}{4}$ zalecanej dawki dla pozostałych dróg podania. Podawać we wlewie lub powolnym wstrzyknięciu (po rozcieńczeniu w soli fizjologicznej), po podgrzaniu do temperatury ciała.

W razie potrzeby iniekcję preparatu można powtórzyć, jednak nie wcześniej niż po 30 minutach.

4.10. Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki) jeśli konieczne

Następstwem podania zbyt wysokiej dawki oksytocyny może być długotrwały skurcz macicy w połączeniu z hipoksją u płodów bądź pęknięcie macicy. Może pojawić się tachykardia.

Działanie oksytocyny znoszą beta – adrenomimetyki (np. klenbuterol, bametan) i progesteron.

4.11. Okres(-y) karencji

Tkanki jadalne

Bydło, koń, świnia, owca – zero dni.

Mleko

Bydło, owca – zero godzin

Pies, kot - nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i ich analogi

Kod ATC vet: QH01BB02

5.1. Właściwości farmakodynamiczne.

Oksytocyna wywołuje skurcze mięśni macicy będącej pod wpływem działania estrogenów. Powoduje także skurcz włókien mięśni gładkich pęcherza moczowego, jelit oraz komórek mioepitelialnych w gruczole mlekowym.

Aktywność biologiczna oksytocyny związana jest z działaniem kurczącym na mięśnie gładkie macicy, przede wszystkim macicy ciężarnej. Działanie kurczące oksytocyny na mięśnie gładkie macicy ciężarnej ma duże znaczenie podczas akcji porodowej.

Wrażliwość mięśniówki macicy na oksytocynę wzrasta w czasie trwania ciąży, chociaż stężenie oksytocyny w czasie porodu nie ulega gwałtownemu wzrostowi. Miejscem docelowego działania oksytocyny są również komórki mięśniowo-nabłonkowe (mioepitelialne) gruczołu mlekowego, które otaczają pęcherzyki tego gruczołu. Oksytocyna wydzielana pod wpływem drażnienia sutków podczas aktu ssania, wywołuje skurcz komórek mięśniowo-nabłonkowych, w wyniku czego mleko zawarte w pęcherzykach przemieszcza się do większych zatok, a następnie na zewnątrz. Jest to tzw. odruch puszczenia mleka przez karmiącą samicę (*milk let down*).

Oksytocyna odpowiedzialna jest nie tylko za proces puszczenia mleka po porodzie, ale również wpływa na zachowanie matki powodując jej uspokojenie, bierze udział w procesach metabolicznych przygotowujących organizm samicy do laktacji (stymulacja wytwarzania glukagonu), co w konsekwencji prowadzi do uruchomienia wytwarzania glukozy. Wpływ oksytocyny na organizm samicy przygotowujący się do okresu laktacji obserwuje się u zwierząt monogastrycznych i przeżuwaczy.

Oksytocyna (OT) wywiera działanie receptorowe poprzez swoisty receptor błonowy OTR, który należy do rodziny receptorów zależnych od białek G, podrodziny receptorów wazopresyno-oksytocynowych. Wrażliwość mięśniówki gładkiej macicy na kurczące działanie oksytocyny jest

zależna od liczby receptorów dla oksytocyny. Liczba receptorów oksytocynowych w miometrium i komórkach mięśniowo-nabłonkowych gruczołu mlekowego istotnie wzrasta w okresie okołoporodowym, w czasie porodu i w okresie laktacji.

Mechanizm kurczącego działania oksytocyny na mięśniówkę macicy związany jest z agonistycznym działaniem tego nonapeptydu na receptor, w wyniku czego dochodzi do uwolnienia jonów wapnia z retikulum sarkoplazmatycznego komórki mięśnia gładkiego. Oligomery OTR powstają niezależnie od obecności agonisty, lecz podanie egzogennej oksytocyny powoduje szybki spadek ich liczby na powierzchni komórki. Do skutecznego wiązania oksytocyny przez OTR jest potrzebna obecność dwuwartościowych jonów Mn i Mg oraz cholesterolu. Przy obniżonym stężeniu lub braku tych czynników spada powinowactwo OT do OTR i receptor traci zdolność wiązania hormonu. Innym czynnikiem modulującym wiązanie oksytocyny do receptora jest P4. Wiązanie P4 do OTR może blokować funkcję OTR. Zahamowanie funkcji receptora przejawia się nie tylko uniemożliwieniem przyłączenia OT, ale również obniżoną aktywacją wtórnych przekazników informacji w komórce i w konsekwencji zniesieniem efektu biologicznego jaki wywołuje OT. Progesteron może także wpływać na zawartość cholesterolu w błonach komórkowych hamując jego estryfikację i transport z lub do błony komórkowej. Obniżenie poziomu cholesterolu w błonie komórki pociąga za sobą zmniejszenie powinowactwa OT do OTR.

Molekularne oddziaływanie pomiędzy oksytocyną i OTR oraz kompleksem OT-OTR i białkiem Gq11, które prowadzą do aktywacji OTR obejmują następujące etapy:

- wiązanie OT przez zewnątrzkomórkowe pętle cząsteczki OTR,
- przenoszenie wzdłuż transbłonowych domen OTR do wewnątrzkomórkowych pętli,
- przyłączenie do OTR białka Gq11 i jego aktywację.

Receptor przechodzi w formę aktywną po przyłączeniu cząsteczki OT. Połączenie OT z OTR w błonie plazmatycznej komórek docelowych dla OT powoduje powstanie wewnątrzkomórkowych przekazników informacji, które umożliwiają odpowiedź biologiczną na hormon. Klasyczną drogą przekazania informacji w komórkach docelowych dla OT jest szlak inozytolo fosforanowy. Oksytocyna łącząc się z receptorem indukuje hydrolizę fosfoinozytolu, w wyniku czego dochodzi do powstania 1,4,5-trifosforanu inozytolu, który jest odpowiedzialny za mobilizację i uwalnianie wewnątrzkomórkowego wapnia z endo-i sarkoplazmatycznego retikulum prowadząc do skurczu mięśniówki gładkiej macicy. Inną drogą działania OT w komórkach docelowych może być szlak związany z aktywacją cykazy adenylowej, w którym powstaje cykliczny cAMP.

Wewnątrzkomórkowe szlaki pobudzane przez OT mogą ulec wzajemnemu pobudzeniu lub hamowaniu, a badanie wtórnych przekazników umożliwia określenie efektu biologicznego, jaki OT wywiera na komórki docelowe. Efektami biologicznymi które powstają w wyniku uruchomienia szlaku wewnątrzkomórkowych przekazników pod wpływem OT mogą być reakcje:

- związane ze skurczem mięśniówki gładkiej macicy, jajowodu lub komórek nabłonkowo-mięśniowych gruczołu mlekowego
- związane z sekrecją prostaglandyn przez komórki śluzówki lub mięśniówki macicy, hormonów steroidowych z komórek ziarnistych lub lutealnych jajnika, glikokortykoidów z kory nadnerczy, albo niektórych hormonów z przedniego płata przysadki (ACTH, LH, PRL).

Receptory OT występują w różnych tkankach układu rodowego samicy, w neuronach mózgowia, przednim płacie przysadki, nerkach, sercu, naczyniach, trzustce i nadnerczach. Najwięcej swoistych OTR zawierają tkanki układu rozrodczego. Receptory oksytocyny występują w komórkach śluzówki i mięśniówki macicy, jajowodów, szyjki macicy, błon płodowych i w gruczole mlekowym. U samic OTR znajdowano w tkance płodu, ale receptory w pełni funkcjonalne pojawiają się wraz z osiągnięciem dojrzałości płciowej. Gęstość OTR zmienia się w zależności od fazy cyklu rujowego, okresu ciąży, porodu, laktacji. Najwyższa koncentracja OTR występuje w okresie okołoporodowym w macicy oraz w gruczole mlekowym podczas laktacji. Aktywne OTR występują też w komórkach warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego i w komórkach lutealnych CL, co sprawia, że OTR reguluje procesy zachodzące w tych strukturach

podczas ich wzrostu, rozwoju i funkcjonowania. Miejsca w OUN w których jest najwięcej OTR to: kora mózgowa, układ limbiczny, wzgórze i podwzgórze. Oddziaływanie OT na receptory zlokalizowane w mózgowiu może warunkować lub modulować pojawienie się różnych zmian behawioralnych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne.

Oksytocynę podaje się w postaci iniekcji: dożylniej, domięśniowej lub podskórnej. Po dożylnym podaniu oksytocyny efekt kurczącego działania leku na mięśniówkę gładką macicy występuje natychmiast. Po iniekcji domięśniowej efekt działania oksytocyny obserwowany jest po 3 – 5 minutach. Czas utrzymania się działania peptydu wynosi 13 i 20 minut odpowiednio do drogi aplikacji leku. W badaniach na psach wykazano, że po iniekcji domięśniowej czas działania kurczącego na mięśniówkę macicy wynosi 13 minut, natomiast po iniekcji podskórnej jest dłuższy i wynosi 20 minut. W badaniach na kłaczach poddanych chirurgicznej ovariectomii wykazano, że po domięśniowym podaniu 5 j.m. syntetycznej oksytocyny efekt działania kurczącego na mięśniówkę macicy wystąpił po około 2 minutach, natomiast po podaniu podskórnym po 2-10 minutach.

Dystrybucja oksytocyny w organizmie odbywa się za pośrednictwem płynu zewnątrzkomórkowego. Przypuszcza się, że niewielkie ilości tej substancji mogą przenikać przez łożysko i przechodzić do krwioobiegu płodu.

Okres półtrwania oksytocyny w osoczu waha się w granicach 1-3 min.

U zwierząt oksytocyna wiąże się z beta-globulinami. W wyniku działania enzymatycznego peptyd ten ulega inaktywacji w wątrobie, nerkach i gruczole mlekowym w wyniku redukcji przy mostku dwusiarczkowym. Wydalanie odbywa się w przeważającej części przez nerki, częściowo w postaci niezmienionej(ok.35%), częściowo w postaci nieczynnego metabolitu glicynamidu lub metabolitów wykazujących aktywność biologiczną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Chlorobutanol półwodny
Sodu chlorek
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Oksytocyna wykazuje niezgodność farmaceutyczną z następującymi substancjami : solą sodową warfaryny, fibrynolizyną, dwuwinianem epinefryny oraz edisylatem prochlorperazyny.

6.3. Okres ważności

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

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2 - 8 °C. Nie zamrażać. Chronić przed światłem.

6.5. Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelki z bezbarwnego szkła typu II zawierające 50 ml lub 100 ml produktu, zamykane korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym kapslem.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biowet Puławy Sp. z o.o.

ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy

tel/fax: (81) 886 33 53, tel:(81) 888 91 00

e-mail: sekretariat@biowet.pl

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

45/94

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.06.1994 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 14.04.2000 r.; 31.12.2004 r.; 12.12.2008r.

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy