

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Inj. Oxytocini 10 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, koni, świń, owiec, psów i kotów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Oksytocyna - 10 j.m. / ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

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 występowania krwawienia oraz zatrzymywania łożyska.
- Indukcja puszczania mleka (*milk let down*) w przypadku bezmleczności poporodowej.

4.3. Przeciwwskazania

Bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania iniekcji oksytocyny jest akcja porodowa przy zamkniętej szyjce macicy, brak pełnego rozwarcia szyjki macicznej, nieprawidłowe ułożenie płodu (płodów) oraz wystąpienie tężcowych skurczów ciężarnej macicy.

Nie należy stosować oksytocyny u zwierząt z występującą hipoglikemią i hipokalcemią. Przed podaniem oksytocyny powyższe zaburzenia metaboliczne wymagają farmakologicznego wyrównania.

4.4. Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania u każdego z docelowych gatunków zwierząt

Nie ma.

4.5. Specjalne środki ostrożności przy stosowaniu, w tym specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Nieumyślne wstrzyknięcie nie stanowi zagrożenia dla osoby podającej (z wyjątkiem kobiet ciężarnych). W przypadku kobiet w ciąży należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną i udostępnić lekarzowi ulotkę lub opakowanie.

4.6. Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Efekt 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. Również dożylne podawanie oksytocyny przez dłuższy czas w dużej objętości płynu infuzyjnego ubogiego w elektrolity może doprowadzić u samicy do zatrucia wodnego. Wczesnymi objawami zatrucia są posmutnienie oraz depresja samicy. W późniejszym okresie może dojść do objawów śpiączki, drgawek i śmierci samicy. Zatrucie wodne indukowane podaniem oksytocyny wymaga podawania leków zwiększających diurezę. Również nieprzestrzeganie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami oksytocyny (minimum 30 minut) może prowadzić do zbyt intensywnych skurczów macicy.

Istnieje również możliwość wystąpienia reakcji uczuleniowych u samic wszystkich gatunków ssaków domowych jeżeli zostanie podana naturalna oksytocyna a nie syntetyczna.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Oksytocyna jest stosowana do wzmocnienia skurczów macicy w czasie porodu, jak również w okresie laktacji, w celu opróżnienia wymienia 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.

4.9. Dawkowanie i drogi podania dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Oksytocynę podaje się domięśniowo, podskórnie lub dożylnie.

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne wynosi:

- dla bydła i koni: 3-5 ml (co odpowiada 30 – 50 j.m.),
- dla świń, owiec : 2-3 ml (co odpowiada 20 – 30 j.m.),
- dla psów: 0,5-1,5 ml (co odpowiada 5 – 15 j.m.),
- koty: 0,3-0,5 ml (co odpowiada 3 – 5 j.m.).

Dawki dożylne powinny być o 50% niższe.

Przy podawaniu dożylnym preparat należy ogrzać do temperatury ciała i powoli wstrzykiwać.

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

4.10. Przedawkowanie (w tym jego objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy oraz odtrutki)

Może wystąpić długotrwały skurcz macicy w połączeniu z hipoksją u płodów, może nastąpić pęknięcie macicy jak też pojawić się tachykardia .

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

4.11. Okres karencji

Bydło, koń, świnia, owca, – zero dni.

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. Również miejscem docelowego działania oksytocyny są 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 wywiera regulacyjny wpływ na zachowanie matki (uspokojenie zwierzęcia), a także 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 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 myometrium 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 przekaźników 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 granulozy 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 przede wszystkim w postaci iniekcji: dożylniej, domięśniowej lub podskórnej. Po iniekcji dożylniej oksytocyny efekt kurczącego działania leku na mięśniówkę gładką macicy występuje natychmiast po iniekcji. Po podaniu domięśniowym 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 owarektomii Marnet i wsp. wykazali, 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 w wątrobie, nerkach i gruczole mlekowym inaktywacji, 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Skład jakościowy substancji pomocniczych

Chlorobutanol półwodny
Sodu chlorek
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

6.2. Główne niezgodności farmaceutyczne

Działanie oksytocyny znoszą beta – adrenomimetyki i progesteron.

Iniekcje oksytocyny wykazują niezgodność farmaceutyczną z następującymi postaciami leków: solą sodową warfaryny, fibrynolizyną, dwuwinianem epinefryny oraz edisylatem prochlorperazyny.

6.3. Okres ważności (w tym jeżeli jest to konieczne okres przydatności produktu leczniczego weterynaryjnego po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego/rozcieńczeniu lub rekonstytucji/dodaniu do pokarmu lub paszy granulowanej)

2 lata dla produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży.

28 dni po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu i transporcie

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

6.5. Rodzaj opakowania bezpośredniego i skład materiałów z których je wykonano

Butelki z bezbarwnego szkła typu II zawierające 50 ml lub 100 ml produktu, zamykane korkami z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące unieszkodliwiania nie zużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub odpadów pochodzących z tego produktu

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: (081) 886 33 53, tel:(081) 888 91 00
e-mail: biowet@biowet.pl

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
45/94

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

30.06.1994r.

14.04.2000r.

31.12.2004r.

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

31.12.2004r.