

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

oksytocyna 10 j.m.

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego
Chlorobutanol półwodny	5 mg
Sodu chlorek	
Kwas solny	
Woda do wstrzykiwań	

Bezbarwny płyn.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, koń, świnia, owca, pies, kot

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z 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.

3.3 Przeciwwskazania

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania oksytocyny jest:

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

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.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków 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 weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:
Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia przypadkowego samowstrzyknięcia. Jeśli do niego dojdzie, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie. Kobiety, zwłaszcza karmiące i ciężarne w zaawansowanej ciąży, powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym, ponieważ oksytocyna może wywołać skurcze mięśni gładkich (np. macicy).

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:
Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło, koń, świnia, owca, pies, kot:

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):	Intensyfikacja akcji porodowej ¹ Intensywne skurcze macicy ² , pęknięcie macicy ¹ Uszkodzenie płodu ¹ , śmierć płodu ¹ Zatrucie wodne ³ Posmutnienie ⁴ , depresja ⁴ Śpiączka ⁵ , drgawki ⁵ Śmierć samicy ⁵ Reakcja alergiczna ⁶
---	--

¹ Nadmierne skurcze macicy lub skurcze tężcowe mięśniówki macicy wywołane oksytocyną mogą prowadzić do zbyt intensywnej intensyfikacji akcji porodowej, pęknięcia macicy, uszkodzenia płodu, a nawet śmierci nienarodzonych płodów.

² Nieprzestrzeganie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami oksytocyny (minimum 30 minut) może prowadzić do zbyt intensywnych skurczów macicy.

³ Dożylnie podawanie oksytocyny przez dłuższy czas w dużej objętości płynu infuzyjnego ubogiego w elektrolity może doprowadzić u samicy do zatrucia wodnego. Zatrucie wodne indukowane podaniem oksytocyny wymaga podawania leków zwiększających diurezę.

⁴ Wczesne objawy zatrucia wodnego.

⁵ W późniejszym okresie zatrucia wodnego.

⁶ Może wystąpić po podaniu naturalnej, a nie syntetycznej oksytocyny u samic wszystkich gatunków ssaków domowych.

Efekt działania wysokich dawek oksytocyny zależy od stanu funkcjonalnego macicy oraz ułożenia płodu.

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

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

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.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i 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.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie domięśniowe, podskórne lub dożylnie.

Weterynaryjny produkt leczniczy 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 weterynaryjny produkt leczniczy można także podać dożylnie, zalecana jest jednak redukcja dawki do ok. ¼ 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 weterynaryjnego produktu leczniczego można powtórzyć, jednak nie wcześniej niż po 30 minutach.

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

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

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

Tkanki jadalne:

Bydło, koń, świnia, owca – zero dni.

Mleko:

Bydło, owca – zero godzin

Pies, kot - nie dotyczy.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QH01BB02

4.2 Dane 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 pobudzone 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 przekaźników 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 rodnego 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.

4.3 Dane 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.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

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 przy przechowywaniu

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

5.4 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.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych 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

Biowet Puławy Sp. z o.o.

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

45/94

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/06/1994.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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>).