

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protamine sulfate LEO Pharma, 1400 antyheparynowych IU/mL, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Protaminy siarczan 1400 antyheparynowych IU/mL (co odpowiada 10 mg/mL) wyekstrahowany z nasienia *Onchorhynchus keta* (łososz).

1 mL zawiera 1400 antyheparynowych IU protaminy siarczanu (10 mg)

5 mL zawiera 7000 antyheparynowych IU protaminy siarczanu (50 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Siarczan protaminy można zastosować:

- w leczeniu przedawkowania lub krwotoku podczas leczenia heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową (LMWH)
- w celu przeciwdziałania przeciwzakrzepowemu działaniu heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) przed operacją w trybie nagłym
- w celu odwrócenia przeciwzakrzepowego działania heparyny w zabiegach pomostowania krążeniowo-oddechowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Siarczan protaminy podaje się w powolnym wstrzyknięciu dożylnym przez okres około 10 minut lub jako ciągły, powolny wlew dożylny. Największa pojedyncza iniekcja (dawka uderzeniowa) nie powinna przekraczać 5 mL (7000 j.m. antyheparynowych/50 mg siarczanu protaminy). Idealnie dawka powinna być oparta na badaniach krzepliwości krwi. Do tego celu odpowiedni jest czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ACT), test anty-Xa i przyłóżkowy test neutralizacji protaminy. Testy krzepnięcia wykonuje się zwykle od 5 do 15 minut po podaniu siarczanu protaminy. Dalsze dawki mogą być potrzebne, ponieważ siarczan protaminy jest usuwany z krwi szybciej niż heparyna, a zwłaszcza heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH). Przedłużone wchłanianie po podskórnym

podaniu heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) może również wskazywać na konieczność podania dawek wielokrotnych.

Neutralizacja heparyny:

1 mL siarczanu protaminy LEO Pharma (10 mg siarczanu protaminy) zneutralizuje około 1400 IU heparyny. Ponieważ heparyna ma stosunkowo krótki okres półtrwania po podaniu dożylnym (od 30 minut do 2 godzin), dawkę siarczanu protaminy należy dostosować na podstawie czasu, jaki upłynął od przerwania dożylnego podawania heparyny. Dawkę siarczanu protaminy w stosunku do podanej ilości heparyny należy zmniejszyć, jeśli od zakończenia dożylnego wstrzyknięcia heparyny upłynęło ponad 15 minut.

Neutralizacja heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH):

Zazwyczaj zaleca się dawkę 1 mL siarczanu protaminy LEO Pharma (10 mg siarczanu protaminy) na 1000 anty Xa IU LMWH. Siarczan protaminy neutralizuje różne heparyny drobnocząsteczkowe (LMWHs) w różnym stopniu; dlatego w przypadku każdej LMWH należy zapoznać się z wytycznymi producenta w przypadku przedawkowania (patrz punkt 5.1).

Siarczan protaminy tylko częściowo jest w stanie zneutralizować aktywność anty-Xa wywoływaną przez LMWH, a neutralizacja nie będzie skuteczniejsza, jeśli zostaną podane wyższe dawki siarczanu protaminy niż zalecane.

Istnieje ryzyko niepełnej neutralizacji przy tylko jednym wstrzyknięciu siarczanu protaminy przy neutralizacji podskórnie podawanej LMWH. Faza wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia doprowadzi następnie do uwolnienia do krążenia dodatkowej LMWH (tzw. „efekt depot”). W takich przypadkach może być konieczne powtórne podawanie siarczanu protaminy lub można zastosować ciągły, powolny wlew dożylny. Przy szacowaniu wymaganej dawki siarczanu protaminy należy również wziąć pod uwagę okres półtrwania LMWH w stosunku do czasu, jaki upłynął od ostatniej dawki LMWH.

Zabiegi pomostowania krążeniowo-oddechowego:

Zaleca się, aby dawki siarczanu protaminy były oparte na badaniach krzepliwości krwi. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ACT), anty-Xa i test neutralizacji protaminy przy łożku są odpowiednie do tego celu. Testy krzepnięcia wykonuje się zwykle od 5 do 15 minut po podaniu siarczanu protaminy. Ogólnie dawka od 0,1 mL do 0,2 mL (1 – 2 mg) siarczanu protaminy LEO Pharma jest podawana dożylnie na każde 100 jednostek podanej heparyny.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania siarczanu protaminy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, patrz punkt 4.8

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania siarczanu protaminy u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania siarczanu protaminy u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podawanie siarczanu protaminy może wywołać reakcje anafilaktyczne, dlatego powinno być dostępne wyposażenie do resuscytacji i leczenia wstrząsu.

Podawanie siarczanu protaminy, szczególnie zbyt szybkie, może spowodować ciężkie niedociśnienie tętnicze.

Czynniki ryzyka nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) na siarczan protaminy:

- Alergia na ryby
- Wcześniejsze leczenie insuliną protaminową, siarczanem protaminy lub chlorkiem protaminy
- Niepłodność u mężczyzn
- Historia medyczna wazektomii (np. sterylizacji)

Jeśli siarczan protaminy jest podawany jako środek ratujący życie pacjentowi z którymkolwiek z wyżej wymienionych schorzeń, pacjent powinien być leczony pod ścisłą obserwacją.

Nadmierne dawki siarczanu protaminy lub podawanie bez heparyny lub LMWH mogą wydłużyć czas krzepnięcia, ponieważ sam siarczan protaminy ma działanie przeciwzakrzepowe.

Sporadycznie donoszono o działaniu przeciwzakrzepowym heparyny/LMWH z odbicia z krwotokiem pomimo początkowej odpowiedniej neutralizacji heparyny przez siarczan protaminy.

Zdarza się to częściej w przypadku zastosowania krążenia pozaustrojowego w chirurgii sercowo-naczyniowej, w ciągu 30 minut do 18 godzin po podaniu siarczanu protaminy. To krwawienie z odbicia reaguje na kolejne dawki siarczanu protaminy.

Krwawienie z odbicia może również wystąpić, gdy siarczan protaminy jest stosowany do odwrócenia działania podskórnej heparyny lub LMWH, co odzwierciedla ciągle uwalnianie heparyny lub LMWH z miejsc wstrzyknięcia podskórnego, które działają jak depoty.

Pacjenci poddawani długotrwałym zabiegom z wielokrotnymi dawkami siarczanu protaminy powinni być dokładnie monitorowani pod względem parametrów krzepnięcia, np. aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT), a ponieważ małopłytkowość spowodowana zastosowaniem krążenia pozaustrojowego może ulec nasileniu przez siarczan protaminy, należy monitorować liczbę płytek krwi.

W przypadku przedawkowania heparyny, przy braku wyraźnego krwotoku, należy poważnie rozważyć, czy należy zastosować siarczan protaminy, oraz rozważyć stosunek ryzyka do korzyści dla danego pacjenta. W ocenie należy wziąć pod uwagę stosunkowo krótki okres półtrwania heparyny (zwłaszcza podawanej dożylnie) oraz potencjalne ryzyko podania siarczanu protaminy.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 5 mL, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji innych niż badania z heparyną i LMWH.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak lub ograniczona ilość danych dotyczących stosowania siarczanu protaminy u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję.

Siarczan protaminy nie jest zalecany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety zdecydowanie wymaga leczenia siarczanem protaminy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy siarczan protaminy przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia siarczanem protaminy.

Płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych ani nieklinicznych z siarczanem protaminy dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Siarczan protaminy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest znana, ponieważ nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych.

Najpoważniejszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne i reakcje anafilaktyczne.

Działania niepożądane zostały wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowane są w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Wymioty

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny, nawet śmiertelny)

Nadwrażliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból pleców

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nadciśnienie płucne

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie (w tym obniżone ciśnienie krwi)*

Krwotok

*Niektóre ze zgłoszonych zdarzeń hipotensyjnych mogą mieć podłoże anafilaktyczne

Opisy wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość, w tym reakcje alergiczne o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4 dotyczący potencjalnych czynników ryzyka).

Obserwowano objawy, takie jak pokrzywka lub inne wysypki skórne, rozszerzenie naczyń obwodowych, duszność lub obrzęk naczynioruchowy, a cięższe reakcje obejmują skurcz oskrzeli, niedociśnienie tętnicze ze zmianami sercowymi i krążeniowymi, utratę przytomności i skurcze. Po podaniu protaminy obserwowano śmiertelny wstrząs anafilaktyczny.

Długotrwałe niedociśnienie tętnicze z towarzyszącą bradykardią, sinicą, otępieniem, omdleniem, utratą przytomności lub przejściową asystolią serca.

Zbyt szybkie podanie może spowodować niedociśnienie (przejściowe lub ciężkie) lub bradykardię i zwiększyć ryzyko reakcji anafilaktycznej.

Dzieci i młodzież

Obserwowany profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest podobny do osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kliniczny efekt przedawkowania:

Przedawkowanie może spowodować krwotok, ponieważ sam siarczan protaminy ma słabe działanie przeciwzakrzepowe. Ponadto u ochotników stosujących bardzo duże dawki siarczanu protaminy (800 mg/70 kg) obserwowano typowe objawy uwalniania histaminy w sposób zależny od dawki, takie jak: świąd, rozszerzenie naczyń obwodowych, zmęczenie, złe samopoczucie, nudności/wymioty, ból głowy, hiperwentylacja i wzrost temperatury.

Leczenie przedawkowania:

W przypadku krwotoku z powodu przedawkowania siarczanu protaminy należy przerwać podawanie produktu. W celu ustalenia, czy siarczan protaminy przyczynia się do krwawienia, w tych warunkach

powszechnie stosuje się test miareczkowania heparyny z siarczanem protaminy oraz oznaczanie czasu trombinowego w osoczu. W przypadku ciężkiego krwotoku może być również wymagana transfuzja krwi pełnej lub świeżo mrożonego osocza lub inna interwencja. Pacjenci z niedociśnieniem tętniczym mogą wymagać dodatkowych płynów dożylnych, tlenu, adrenaliny, dobutaminy lub dopaminy.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antidota, kod ATC: V03AB14.

Siarczan protaminy jest silnie zasadowym peptydem polikationowym, który składa się z oczyszczonej mieszaniny siarczanów peptydów składających się głównie z zasadowych aminokwasów argininy (ponad 67%), proliny, seryny i waliny. Gdy siarczan protaminy łączy się z silnie kwaśną heparyną lub heparyną o niskiej masie cząsteczkowej, tworzy się stabilny kompleks pozbawiony działania przeciwzakrzepowego.

Siarczan protaminy neutralizuje działanie przeciwzakrzepowe heparyny. Prawie całkowicie neutralizuje działanie antytrombinowe (anty IIa) heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) i częściowo neutralizuje jej działanie anty-Xa.

Stopień neutralizacji różnych LMWH przez siarczan protaminy określono in vitro. Wyniki podsumowano w poniższej tabeli:

	Stopień neutralizacji anty Xa	Stopień neutralizacji anty IIa
Rewiparyna	37%	>84%
Enoksaparyna	46%	>87%
Nadroparyna	51%	>89%
Dalteparyna	59%	>93%
Tinzaparyna	81%	>96%

Aktywności anty IIa zostały zneutralizowane poniżej dolnej granicy oznaczalności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Siarczan protaminy ma szybki początek działania. Po podaniu dożylnym neutralizacja heparyny następuje w ciągu 5-15 minut.

Metabolizm kompleksów protamina-heparyna/protamina-heparyna drobnocząsteczkowa jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych przedklinicznych mających znaczenie dla oceny bezpieczeństwa, które byłyby dodatkowe w stosunku do danych już zawartych w innych punktach ChPL.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory siarczanu protaminy są niezgodne z niektórymi antybiotykami, w tym z kilkoma cefalosporynami i penicylinami.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stosować natychmiast po otwarciu ampułki.

Po rozcieńczeniu do podania w powolnym wlewie dożylnym, mieszaninę należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania po otwarciu i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 mL roztworu w bezbarwnych ampułkach (szkło typu I), z punktem przełamania (*one-point-cut*) w tekturowym pudełku..

Wielkości opakowań: 5 x 5 mL i 50 x 5 mL.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być wprowadzone na rynek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stosować natychmiast po otwarciu ampułki.

Wszelkie pozostałości roztworu należy wyrzucić.

Może być stosowany tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, a ampłka jest nienaruszona.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Protamine sulfate LEO Pharma można podawać w powolnej infuzji dożylnej, w którym to przypadku należy zastosować roztwór chlorku sodu 9 mg/mL.

Takich mieszanin nie należy przechowywać.

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE
DO OBROTU**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**