

Povzetek temeljnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Protaminijev sulfat LEO Pharma 1400 anti-heparin i.e./ml raztopina za injiciranje in infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Protaminijev sulfat 1400 anti-heparin i.e./ml (ustreza 10 mg/ml) pridobljen z ekstrakcijo iz semenske tekočine lososa *Onchorynchus keta*

1 ml vsebuje 1400 anti-heparin i.e. protaminijevega sulfata (10 mg)

5 ml vsebuje 7000 anti-heparin i.e. protaminijevega sulfata (50 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje in infundiranje.

Prozorna, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Protaminijev sulfat lahko uporabljamo

- za zdravljenje prekomernega odmerjanja ali krvavitav med terapijo s heparinom ali heparinom z nizko molekularno maso (LMWH)
- za preprečitev antikoagulantnih učinkov heparina ali LMWH pred nujnim kirurškim posegom
- za odpravljanje antikoagulantnih učinkov heparina pri kardiopulmonarnih obvodih.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Protaminijev sulfat se daje v obliki počasne intravenske injekcije v obdobju kakih 10 minut oz. v obliki trajne, počasne intravenske infuzije. Največji enkratni odmerek (bolusni odmerek) ne sme presegati 5 ml (7000 anti-heparin i.e./50 mg protaminijevega sulfata). V najboljšem primeru se odmerjanje določi s pomočjo študij krvne koagulacije. Aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTT), aktivirani koagulacijski čas (AKT), anti Xa in obposteljni test nevtralizacije protamina ustrezajo temu namenu. Testi koagulacije se običajno izvajajo 5 do 15 minut po aplikaciji protaminijevega sulfata. Dodatni odmerki bodo morda potrebni, saj se protaminijev sulfat izloča iz krvi hitreje kot heparin in še posebno hitreje kot LMWH. Podaljšana absorpcija po subkutani aplikaciji heparina ali LMWH lahko prav tako nakazuje potrebo po ponavljajočem odmerku protaminijevega sulfata.

Nevtralizacija heparina:

1 ml Protaminijevega sulfata LEO Pharma (10 mg protaminijevega sulfata) nevtralizira cca. 1400 i.e. heparina. Ker ima heparin intravensko relativno kratko razpolovno dobo, (30 minut - 2 uri), lahko odmerek protaminijevega sulfata prilagodimo na osnovi preteklega časa od prenehanja intravenske aplikacije heparina. Odmerek protaminijevega sulfata je v odvisnosti od odmerka heparina potrebno zmanjšati, če je preteklo več kot 15 minut od prenehanja intravenskega dajanja heparina.

Nevtralizacija nizkomolekularnega heparina (LMWH):

Običajno je priporočen odmerek 1 ml Protaminijevega sulfata LEO Pharma (10 mg protaminijevega sulfata) na 1000 anti Xa i.e. LMWH. Protaminijev sulfat nevtralizira razne LMWH do različne mere, zato se je v primeru prevelikega odmerjanja potrebno držati navodil proizvajalca za vsak LMWH posebej (glejte tudi poglavje 5.1).

Protaminijev sulfat lahko le delno nevtralizira anti-Xa dejavnost, ki jo sproži LMWH. Nevtralizacija pa ne bo bolj učinkovita, če dovajamo večje odmerke protaminijevega sulfata, kot so priporočene.

Tveganje nepopolne nevtralizacije je prisotno ob dovajanju le ene injekcije protaminijevega sulfata za nevtralizacijo podkožno apliciranega LMWH. Zaradi absorpcije na mestu injiciranja, se bo povečal vnos LMWH v krvni obtok (tako imenovani „depo efekt“). V teh primerih ponovite dovajanje protaminijevega sulfata po potrebi oz. uporabite trajno, počasno, intravensko infuzijo. Razpolovno dobo LMWH je prav

tako potrebno upoštevati pri ocenjevanju potrebnega odmerka protaminijevega sulfata v odvisnosti od pretečenega časa od zadnjega odmerjanja LMWH.

Kardiopulmonarni obvod

Priporoča se, da se odmerki protaminijevega sulfata določijo na podlagi koagulacijskih testov krvi npr: aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTT), aktivirani koagulacijski čas (AKT), anti-Xa in obposteljni test nevtralizacije protamina. Testi koagulacije se običajno izvajajo 5 do 15 minut po aplikaciji Protaminijevega sulfata Leo Pharma. Na vsakih 100 enot upravljenega heparina se intravensko daje 0,1 ml do 0,2 ml (1-2 mg) odmerek zdravila Protaminijevega sulfata LEO Pharma. Ni podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila pri otrocih in novorojenčkih. Ni podatkov o uporabi protaminijevega sulfata pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, boleznimi jeter in starejših bolnikih.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe protaminijevega sulfata pri otrocih, mlajših od 18 let nista bili ugotovljeni (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z renalno in hepatično insuficienco

Na voljo ni podatkov o uporabi protaminijevega sulfata pri bolnikih z renalno ali hepatično insuficienco.

Starejši bolniki

Na voljo ni podatkov o uporabi protaminijevega sulfata pri starejših bolnikih.

Način uporabe

Za navodila o ravnanju z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba protaminijevega sulfata lahko povzroči anafilaktične reakcije, zato je potrebno imeti na voljo sredstva za oživljanje in električno stimulacijo srca.

Predvsem prehitro dajanje protaminijevega sulfata, lahko povzroči močno hipotenzijo.

Dejavniki tveganja za nastanek hipersenzitivnosti (vključno z anafilaktičnimi reakcijami) na protaminijev sulfat so:

- alergija na ribe
- predhodno zdravljenje s protaminijevim insulinom, protaminijevim sulfatom oz. protaminijevim kloridom,
- neplodnost pri moških
- vazektomija (npr. sterilizacija)

Če je bil protaminijev sulfat uporabljen pri bolnikih z zgoraj navedenimi dejavniki tveganja jih je zato potrebno zdraviti pod posebnim nadzorom.

Protaminijev sulfat je tudi antikoagulant, zato njegovi preveliki odmerki v odsotnost heparina ali LMWH lahko podaljšajo čas antikoagulacije.

Včasih se pojavi povratni antikoagulacijski učinek heparina/LMWH s krvavitvijo, kljub zadostni inicialni nevtralizaciji heparina s pomočjo protaminijevega sulfata in sicer pogosteje v primeru izventelesne cirkulacije pri kardiovaskularnih operacijah v času 30 minut pa do 18 ur po uporabi protaminijevega sulfata. Ta povratni učinek s krvavitvijo odgovarja dodatnim odmerkom protaminijevega sulfata.

Povratni učinek krvavitve lahko nastane tudi, ko protaminijev sulfat uporabljamo za odpravljanje učinkov subkutano delujočega heparina ali LMWH, ki se skladiščita in nato kontinuirano sproščata z mesta njune subkutane aplikacije.

Bolnikom zdravljenim daljši čas s ponavljajočimi odmerki protaminijevega sulfata, je potrebno skrbno nadzorovati parametre koagulacije, npr. aktiviran čas strjevanja (ACT). Protaminijev sulfat v primeru izventelesnega obtoka lahko povzroči trombocitopenijo, zato je potrebno spremljati tudi število trombocitov.

V primeru prevelikega odmerjanja heparina je potrebno v odsotnosti očitne hemoragije skrbno presoditi, ali je utemeljena uporaba protaminijevega sulfata ter oceniti razmerje med koristmi in tveganjem za posameznega bolnika. Pri oceni je potrebno upoštevati relativno kratko razpolovno dobo heparina (posebno v primeru intravenske aplikacije) in potencialno tveganje pri uporabi protaminijevega sulfata.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 5 ml kar pomeni, da je v bistvu »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije so bile izvedene samo s heparini z nizko molekularno maso (LMWH)

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo ni nobenih podatkov oz. podatki o uporabi protaminijevega sulfata pri nosečnicah so na voljo v omejenem številu.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih so bile izvedene v nezadostnem številu.

Protaminijev sulfat pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije uporabljamo samo v primeru, ko je to nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano ali se protaminijev sulfat izloča v mleko doječih mater, vsekakor pa vpliva na dojenčka ne moremo izključiti.

Zaradi možnega škodljivega učinka protaminijevega sulfata, ni priporočeno dojenje med zdravljenjem z omenjenim zdravilom.

Plodnost

Na voljo ni kliničnih oz. predkliničnih študij o vplivih protaminijevega sulfata na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Protaminijev sulfat nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Točne pogostosti neželenih učinkov na osnovi dosegljivih podatkov ne moremo določiti.

Poročali so o resnih neželenih učinkih kot so hipotenzija, pljučna hipertenzija in anafilaktične reakcije.

Neželeni učinki so razvrščeni po podatkovni bazi MedDRA SOC glede na organske sisteme, posamezni neželeni učinki pa so razvrščeni po padajoči pogostnosti.

Bolezni prebavil

Bruhanje

Bolezni imunskega sistema

Anafilaktične reakcije, ki vključujejo: anafilaktični šok, tudi s smrtnim izidom.

Hipersenzitivnost

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Bolečina v hrbtu

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pljučna hipertenzija

Srčne in žilne bolezni

Hipotenzija (vključno s padcem krvnega tlaka)*

Krvavitve

*Nekateri hipotenzivni neželeni učinki o katerih so poročali imajo lahko anafilaktično ozadje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipersenzitivnost vključno z imunsko pogojenimi alergičnimi reakcijami (glejte poglavje 4.4 za potencialne dejavnike tveganja).

Simptomi, kot so urtikarija oz. ostali kožni izpuščaji, periferna vazodilatacija, dispnea ali angioedem so bili opaženi. Resnejši neželeni učinki vključujejo bronhospazme, hipotenzijo s srčnimi in cirkulacijskimi spremembami, izgubo zavesti in krče. Poročajo o anafilaktičnem šoku s smrtnim izidom po aplikaciji protamina.

Podaljšana hipotenzija, ki jo spremlja bradikardija, cianoza, stupor, motnje ritma, izguba zavesti ali prehodna srčna asistola.

Prehitro dovajanje lahko povzroči hipotenzijo (prehodno ali hujšo) ali bradikardijo in povečuje verjetnost nastanka anafilaktične reakcije.

Pediatrična populacija

Varnost uporabe pri odraslih in otrocih je podobna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinični učinek prevelikega odmerjanja:

Prevelik odmerek lahko povzroči krvavenje, saj ima protamin sulfat sam antikoagulantni učinek. Poleg tega so se pri prostovoljcih z visokimi odmerki protaminijevega sulfata (800 mg/70 kg) pokazali znaki izločanja histamina, odvisno od količine odmerka in sicer v naslednjih oblikah:

srbenje, periferna vazodilatacija, utrujenost, splošno slabo počutje, slabost/bruhanje, glavoboli, hiperventilacija in povišanje telesne temperature.

Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja:

V primeru krvavitve zaradi prevelikega odmerka protaminijevega sulfata je potrebno prenehati z dajanjem zdravila. Če hočemo določiti ali je krvavitev posledica uporabe protaminijevega sulfata se običajno uporabi titracijski test heparina s protaminijevim sulfatom in določanje trombinskega časa v plazmi. V primeru hujše krvavitve je potrebna transfuzija vse krvi oz. sveže zmrznjene plazme ali druga intervencija. Bolniki s hipotenzijo bodo morda potrebovali dodatno intravensko tekočino, kisik adrenalin, dobutamin oz. dopamin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidoti,

ATC oznaka: V03AB14.

Protaminijev sulfat je močno bazičen polikationski peptid, ki je sestavljen iz prečiščene mešanice peptidov v obliki sulfata, ki so sestavljeni večinoma iz osnovnih aminokislin arginina (več kot 67 %), prolina, serina in valina. Ko protaminijev sulfat interagira z močno kislim heparinom oz. heparinom z nizko molekulsko maso, nastane stabilen kompleks s pomanjkanjem antikoagulantne aktivnosti.

Protaminijev sulfat nevtralizira antikoagulantni učinek heparina. Skoraj popolnoma nevtralizira antitrombinsko (anti IIa) dejavnost heparina z nizko molekulsko maso (LMWH) in delno nevtralizira njegov anti Xa učinek.

Stopnja nevtralizacije različnih LMWH s pomočjo protaminijevega sulfata je bila določena *in vitro*. Rezultati so povzeti v spodnji tabeli:

	Anti Xa nevtralizirano	Anti IIa nevtralizirano
Reviparin	37 %	>84 %
Enoksaparin	46 %	>87 %
Nadroparin	51 %	>89 %
Dalteparin	59 %	>93 %
Tinzaparin	81 %	>96 %

Anti IIa aktivnosti so bile nevtralizirane pod spodnjo stopnjo zaznavnosti

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Protaminijev sulfat začne delovati zelo hitro. Po intravenskem dajanju pride do nevtralizacije heparina v roku 5-15 minut.

Presnovna pot kompleksov protamina-heparina/protamina-heparina z nizko molekulsko maso ni znana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V zvezi z oceno varnosti ne obstajajo nobeni pomembni dodatni predklinični podatki, ki niso že vključeni v druge dele SmPC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožni snovi

Natrijev klorid

Voda za injekcije

Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti)

Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH vrednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine protaminijevega sulfata so nezdržljive z določenimi antibiotiki, vključno z nekaterimi cefalosporini in penicilini.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju ampule.

Če se zdravilo uporablja kot počasna intravenska infuzija, je treba nastalo mešanico uporabiti takoj po njeni pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Shranjevanje zdravila po odprtju in po razredčenju (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

brezbarvne ampule, steklo tipa I. po 5 ml raztopine

pakiranje: 5 x 5 ml in 50 x 5 ml.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je potrebno uporabiti takoj po odprtju ampule.

Neuporabljeno raztopino za injiciranje zavržite.

Uporaba zdravila je možna le, če je raztopina bistra, brez vidnih delcev in ampula nepoškodovana.

Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Protaminijev sulfat LEO Pharma se lahko aplicira kot počasna intravenska infuzija, za kar uporabimo raztopino natrijevega klorida s koncentracijo 9 mg/ml. Te mešanice ne smete shranjevati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/07/01302/001-002

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 25.04.2007
Datum zadnjega podaljšanja: 05.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.10.2014