

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Verze 3.0, 04/2013

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU
Protaminsulfat LEO Pharma
1400 HEPARIN-ANTIDOT I.E./ML (ANTI-HEPARIN I.U./ML)
injekční a infuzní roztok

MRP: SE/H/562/01

(eDoc LEO ID: 00213283 v 3.0)

00213283

v3.0

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protaminsulfát LEO Pharma 1400 Heparin-Antidot I.E./ml
injekční a infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Protamini sulfas 1400 IU/ml antidotum heparinu (odpovídá 10 mg/ml) extrahovaný ze spermatu *Onchorhynchus keta* (losos).

1 ml obsahuje protamini sulfas 1400 IU antidotum heparinu (10 mg) 5 ml obsahuje protamini sulfas 7000 IU antidotum heparinu (50 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční a infuzní roztok.
Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Protamin sulfát se používá:

- při předávkování heparinem nebo nízkomolekulárním heparinem (low molecular weight heparin, LMWH) nebo krvácení po podání heparinu nebo nízkomolekulárního heparinu,
- k neutralizaci antikoagulačních účinků heparinu nebo LMWH před akutní operací,
- ke zrušení antikoagulačních účinků heparinu při kardiopulmonálním bypassu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Protamin sulfát se podává pomalou intravenózní injekcí po dobu 10 minut nebo kontinuální infuzí. Maximální jednorázová bolusová dávka nesmí překročit 5 ml (7000 IU/50 mg protaminsulfátového antidota heparinu). V ideálním případě by se dávka měla stanovit na základě výsledků koagulačních testů. Pro tento účel postačuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time, APTT), aktivovaný koagulační čas (activated clotting time, ACT), test neutralizace anti-Xa a test titrace protaminem u lůžka. Koagulační testy se obvykle provádějí 5 až 15 minut po podání protamin sulfátu. Protože protamin sulfát se z krve eliminuje rychleji než heparin (zejména LMWH), může být nutné aplikovat další dávky protamin sulfátu. Po subkutánním podání heparinu nebo LMWH dochází k pomalejší resorpci, proto je třeba počítat s možností, že bude nutné podat další dávky protamin sulfátu.

Neutralizace heparinu:

1 ml přípravku Protaminsulfát LEO Pharma (10 mg protamin sulfátu) neutralizuje přibližně 1400 IU heparinu. Protože má heparin při intravenózním podání relativně krátký poločas (30 minut – 2 hodiny), měla by být dávka protamin sulfátu upravena na základě doby, která uplynula od ukončení intravenózního podávání heparinu. Dávka protamin sulfátu stanovená podle podaného množství heparinu by měla být snížena, pokud od ukončení intravenózní injekce heparinu uplynulo více než 15 minut.

Neutralizace nízkomolekulárního heparinu (LMWH):

Doporučená dávka činí obvykle 1 ml přípravku Protaminsulfat LEO Pharma (10 mg protamin sulfátu) na 1000 IU anti-Xa LMWH. Protamin sulfát neutralizuje různé LMWH v rozdílné míře; v případě předávkování je proto nutné postupovat podle pokynů výrobců jednotlivých LMWH (viz bod 5.1). Protamin sulfát je schopen neutralizovat anti-Xa aktivitu LMWH pouze částečně a stupeň neutralizace se již nebude po podání vyšší než doporučené dávky protamin sulfátu zvyšovat.

Zvláště u subkutánní aplikace LMWH existuje riziko, že jediná injekce protamin sulfátu nezaručí úplnou neutralizaci. Prolongovaná resorpce z místa vpichu pak vede k tomu, že se do krevního oběhu dostává další množství LMWH (tzv. „depotní účinek“). V těchto případech může být nutné opakované podávání protamin sulfátu, nebo je možné použít kontinuální pomalou intravenózní infuzi. Při výpočtu dávky protamin sulfátu vezměte v úvahu vedle času, který uplynul od poslední dávky LMWH, také eliminační poločas LMWH.

Postupy pro kardiopulmonální bypass:

Doporučujeme průběžně upravovat dávkování protamin sulfátu podle koagulačních testů. Pro tento účel postačuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), aktivovaný koagulační čas (ACT), test neutralizace anti-Xa a test titrace protaminem u lůžka. Koagulační testy se obvykle provádějí 5 až 15 minut po podání protamin sulfátu. Obecně se dávka 0,1 ml až 0,2 ml (1–2 mg) přípravku Protaminsulfat LEO Pharma podává intravenózně na každých 100 jednotek podaného heparinu. .

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost protamin sulfátu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena, viz bod 4.8.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Nejsou k dispozici žádné informace týkající se použití protamin sulfátu u pacientů s renální nebo jaterní insuficiencí.

Starší pacienti

Nejsou k dispozici žádné informace týkající se použití protamin sulfátu u starších osob.

Způsob podání

Pokyny pro ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a preventivní opatření pro použití

Podávání protamin sulfátu může způsobit anafylaktickou reakci, a proto je třeba mít k dispozici prostředky pro resuscitaci a léčbu šoku.

Podávání protamin sulfátu, zvláště pokud je podáván příliš rychle, může vést k náhlé závažné

hypotenzi. Rizikové faktory přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce) na protamin sulfát:

- alergie na ryby,
- léčba protaminovým inzulinem, protamin sulfátem nebo protamin chloridem v minulosti,
- neplodnost u mužů,
- vasktomie v anamnéze (např. sterilizace).

Pokud je tedy protamin sulfát podáván pro záchranu života pacientovi s kterýmkoli z těchto faktorů, měl by být pacient pečlivě monitorován

Předávkování protamin sulfátem nebo jeho podání v nepřítomnosti heparinu nebo LMWH může vést k prodloužení koagulační doby, protože protamin sulfát má vlastní antikoagulační účinek.

Byly hlášeny občasné případy obnovení antikoagulačního účinku heparinu/LMWH (tzv. rebound fenomén) s krvácením i přes počáteční adekvátní neutralizaci heparinu protamin sulfátem.

Častěji k tomuto jevu dochází u mimotělního oběhu v kardiovaskulární chirurgii, a to během 30 minut až 18 hodin po podání protamin sulfátu. Toto obnovené krvácení reaguje na další dávky protamin sulfátu.

Obnovené krvácení se může objevit také při použití protamin sulfátu k neutralizaci subkutánně podaného heparinu nebo LMWH, protože místa vpichu fungují jako depoty, z nichž se postupně uvolňuje heparin nebo LMWH.

U delších operačních zákroků s opakovanými dávkami protamin sulfátu je třeba pečlivě sledovat parametry srážlivosti, např. aktivovaný koagulační čas (ACT). Kromě toho může vlivem protamin sulfátu dojít k zesílení trombocytopenie způsobené mimotělním oběhem, proto je třeba monitorovat počet trombocytů.

Při předávkování heparinem bez známek krvácení je třeba pečlivě zvážit použití protamin sulfátu a posoudit poměr přínosu a rizika pro konkrétního pacienta. Při hodnocení je třeba vzít v úvahu relativně krátký poločas heparinu (zejména pokud je podáván intravenózně) a potenciální riziko podání protamin sulfátu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml, to znamená, že téměř neobsahuje sodík.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné jiné studie interakcí kromě studií s heparinem a LMWH.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dosud nejsou k dispozici zkušenosti s podáváním protamin sulfátu těhotným ženám, popř.

jsou jen omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné.

Podávání protamin sulfátu se nedoporučuje během těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pokud klinický stav ženy naléhavě nevyžaduje léčbu protamin sulfátem.

Kojení

Není známo, zda se protamin sulfát vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro novorozence nelze vyloučit. Po dobu léčby protamin sulfátem by mělo být kojení přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické ani neklinické studie o vlivu protamin sulfátu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Protamin sulfát nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost nežádoucích účinků není známa, protože ji z dostupných údajů nelze určit.

Nejzávažnějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hypotenze, plicní hypertenze a anafylaktické reakce.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů dle MedDRA. Nežádoucí účinky jednotlivých tříd orgánových systémů dle MedDRA jsou seřazeny podle klesající závažnosti.

Gastrointestinální poruchy

Zvracení

Poruchy imunitního systému

Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku, také fatální)

Přecitlivělost

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Bolest zad

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Plicní hypertenze

Cévní poruchy

Hypotenze (včetně poklesu krevního tlaku)*

Krvácení* Některé hlášené hypotenzní příhody mohou mít anafylaktické pozadí.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Přecitlivělost včetně imunitně zprostředkovaných alergických reakcí (potenciální rizikové faktory viz bod 4.4).

Byly pozorovány obtíže, jako např. kopřivka nebo jiné kožní vyrážky, periferní vazodilatace, dušnost nebo angioedém. Závažnějšími reakcemi jsou bronchospasmus, hypotenze se srdečními a oběhovými změnami, ztráta vědomí a křeče. Po podání protaminu byl pozorován fatální anafylaktický šok.

Dlouhodobá hypotenze doprovázená bradykardií, cyanózou, stuporem, synkopou, ztrátou vědomí nebo přechodnou srdeční asystolií.

Příliš rychlé podání může způsobit hypotenzi (přechodnou nebo závažnou) nebo bradykardii a zvýšit riziko anafylaktických reakcí.

Pediatrická populace

Pozorovaný bezpečnostní profil u dětí a dospělých je podobný.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje kontinuální sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Klinický účinek předávkování:

Předávkování může vést ke krvácení, protože samotný protamin sulfát má slabý antikoagulační účinek.

U probandů, jimž byly podány velmi vysoké dávky protamin sulfátu (800 mg/70 kg), byly rovněž pozorovány typické

příznaky uvolňování histaminu v závislosti na dávce, jako je svědění, periferní vazodilatace, únava, malátnost, nevolnost/zvracení, bolest hlavy, hyperventilace a zvýšení teploty.

Léčba předávkování:

V případě krvácení v důsledku předávkování protamin sulfátem musíte podávání přípravku ukončit. K určení, zda se na krvácení podílí i protamin sulfát, se v takovém případě běžně používá titrační test heparinu s protamin sulfátem a stanovení trombinového času. Při závažném krvácení může být nutná transfuze plné krve nebo čerstvě zmrazené plazmy nebo jiná intervence. U hypotenzních pacientů může být nutné podání ještě dalších intravenózní tekutin, kyslíku, adrenalinu, dobutaminu nebo dopaminu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidota, ATC kód: V03AB14.

Protamin sulfát je silně zásaditý polykationtový peptid, který se skládá z purifikované směsi sulfátů peptidů složených zejména ze základních aminokyselin argininu (více než 67 %), prolinu, serinu a valinu. Při kombinaci protamin sulfátu se silně kyselým heparinem nebo nízkomolekulárním heparinem vzniká stabilní komplex, který nemá antikoagulační účinek.

Protamin sulfát neutralizuje antikoagulační účinek heparinu. Téměř zcela neutralizuje antitrombinovou aktivitu (anti-IIa) nízkomolekulárního heparinu (LMWH) a částečně neutralizuje anti-Xa účinek.

Stupeň neutralizace různých LMWH protamin sulfátem byl stanoven in vitro. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

	Neutralizace anti-Xa	Neutralizace anti-IIa
Reviparin	37%	> 84 %
Enoxaparin	46%	> 87 %
Nadroparin	51%	> 89 %
Dalteparin	59%	> 93 %
Tenzaparin	81%	> 96 %

Účinky anti-IIa byly neutralizovány pod dolní mezí stanovitelnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Protamin sulfát má rychlý nástup účinku. Po intravenózním podání dojde k neutralizaci heparinu během 5–15 minut.

Metabolický zánik komplexů protaminu s heparinem popř. s nízkomolekulárním heparinem není znám.

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti léčivého přípravku

Nejsou k dispozici žádné další preklinické údaje relevantní pro hodnocení bezpečnosti, které by doplňovaly údaje uvedené v jiných bodech souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Voda pro injekce

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Roztoky protamin sulfátu nejsou kompatibilní s určitými antibiotiky, včetně několika druhů cefalosporinů a penicilinů.

Tento léčivý přípravek se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Musí být použit ihned po otevření ampule.

Pokud je přípravek určen k intravenózní infuzi, musí být aplikován neprodleně po naředění..

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání po otevření a naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku v bezbarvých ampulích (sklo typu I).

Velikost balení: 5 × 5 ml a 50 × 5 ml.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Musí být použit ihned po otevření ampule.

Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Přípravek lze použít pouze v případě, že je roztok čirý a ampule neporušená.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

Protaminsulfat LEO Pharma může být podáván pomalou intravenózní infuzí. V takovém případě se použije roztok chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml.

Tyto směsi neskladujte pro pozdější použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma
A/S Industriparke
n 55 DK-
2750 Ballerup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

<Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR}>

<Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR}>

<[Doplní se na národní úrovni]>

10. DATUM REVIZE TEXTU

říjen 2014

11. OMEZENÍ PRODEJE

Na lékařský předpis.



SPĚVÁČEK
překladačská agentura

SPĚVÁČEK překladačská agentura s.r.o., nám. Na Santince 2, 160 00 Praha 6
tel.: +420 233 331 627, +420 233 331 637, fax: +420 233 338 393,
mail: agentura@spevacek.info, www.spevacek.info IČ: 25648276, DIČ: CZ25648276
spisová značka: C 57917 vedená u Městského soudu v Praze

SPĚVÁČEK překladačská agentura, s.r.o.

Na Santince 1554/2
Prague 6 – Dejvice, 160 00

LEO Pharma s.r.o.

Lomnického 1075/7, Praha4
140 00 Czech Republic

Datum: 12. květen 2021

Věc: Potvrzení o překladu

Tímto potvrzuji, že naše společnost, Spěváček překladačská agentura s.r.o., provedla korekturu z německého jazyka do českého souhrnu údajů o přípravku, a to konkrétně dokumentu s tímto názvem:

Protaminsulfat _spolecne SmPC _cesky preklad _201407 _rev.

Theresa Procházková
Projektový manažer oddělení mezinárodních projektů

SPĚVÁČEK překladačská agentura s.r.o.
nám. Na Santince 2, 160 00 Praha 6
tel.: 233 331 627
IČ: 25648276 DIČ: CZ25648276