

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protamine sulfate LEO Pharma 1400 anti-heparin IU/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Protamini sulfas 1400 anti-heparin IU/ml . (odpovídající 10 mg/ml) extrahovaný ze spermatu *Onchorhynchus keta* (losos).

Jeden ml obsahuje protamini sulfas 1400 anti-heparin IU . (10 mg)

Pět ml obsahuje protamini sulfas 7000 anti-heparin IU . (50 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Protamin-sulfát se používá:

- k léčbě 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,
- k reverzi 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 pomalou intravenózní infuzí. Maximální jednorázová bolusová dávka nemá překročit 5 ml (7000 anti-heparin IU /50 mg protamin-sulfátu). V ideálním případě se má dávka stanovit na základě výsledků koagulačních testů. Pro tento účel postačuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial tromboplastin time, APTT), aktivovaný koagulační čas (activated clotting time, ACT), test neutralizace anti-Xa a test titrace protamin-sulfátu 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 prodloužené absorpci, proto je třeba počítat s možností, že bude nutné podat další dávky protamin-sulfátu.

Neutralizace heparinu

Jeden (1) ml přípravku Protamine sulfate LEO Pharma (10 mg protamin-sulfátu) neutralizuje přibližně 1400 IU heparinu. Protože má heparin při intravenózním podání relativně krátký poločas (30 minut – 2 hodiny), má být dávka protamin-sulfátu upravena podle doby, která uplynula od ukončení

intravenózního podávání heparinu. Dávka protamin-sulfátu stanovená podle podaného množství heparinu má být snížena, pokud od ukončení intravenózní injekce heparinu uplynulo více než 15 minut.

Neutralizace nízkomolekulárního heparinu (LMWH)

Doporučená dávka činí obvykle 1 ml přípravku Protamine sulfate LEO Pharma (10 mg protamin-sulfátu) na 1000 IU anti-Xa LMWH. Protamin-sulfát neutralizuje různé LMWH v různé 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.

U subkutánní aplikace LMWH existuje riziko, že jediná injekce protamin-sulfátu nezaručí úplnou neutralizaci. Absorpční fáze 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

Doporučuje se průběžně upravovat dávkování protamin-sulfátu podle krevních koagulačních testů. Pro tento účel postačuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), aktivovaný koagulační čas (ACT), test neutralizace anti-Xa a test titrace protaminu 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 Protamine sulfate LEO Pharma podává intravenózně na každých 100 jednotek podaného heparinu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost protamin-sulfátu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny, viz bod 4.8.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Nejsou k dispozici žádné informace týkající se použití protamin-sulfátu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

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 opatření pro použití

Podání 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 hypersenzitivity (včetně anafylaktické reakce) na protamin-sulfát:

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

Pokud je tedy protamin-sulfát podáván pacientovi jako život zachraňující opatření s kterýmkoli z těchto stavů, má být pacient pečlivě sledován.

Předávkování protamin-sulfátem nebo jeho podání při absenci 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 reverzi subkutánně podaného heparinu nebo LMWH, protože místa vpichu fungují jako depoty, z nichž se postupně uvolňuje heparin nebo LMWH.

U pacientů podstupujících delší operační výkony s opakovanými dávkami protamin-sulfátu je třeba pečlivě sledovat koagulační parametry, např. aktivovaný koagulační čas (ACT). Kromě toho může vlivem protamin-sulfátu dojít ke zhoršení 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 je v podstatě „bez sodíku“.

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

Údaje o podávání protamin-sulfátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

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 lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby protamin-sulfátem 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 má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence 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)

Hypersenzitivita

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

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

Byly pozorovány příznaky, jako např. kopřivka nebo jiné kožní vyrážky, periferní vazodilatace, dyspnoe nebo angioedém i závažnější reakce zahrnující bronchospasmus, hypotenzi se srdečními a oběhovými změnami, ztrátu 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 dobrovolníků, 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, nauzea/zvracení, bolest hlavy, hyperventilace a zvýšení teploty.

Léčba předávkování

V případě krvácení v důsledku předávkování protamin-sulfátem se musí 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 plazmatického 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 intravenózních tekutin, kyslíku, epinefrinu, 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 mez stanovitelnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Metabolický osud komplexů protaminu s heparinem / protaminu s nízkomolekulárním heparinem není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné další předklinické 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 injekci

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 nesmí být mísen 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 ampulky.

Pokud je přípravek naředěn pro podání ve formě pomalé intravenózní infuze, musí být směs aplikována neprodleně po naředění.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho otevření a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku v bezbarvých ampulkách (sklo třídy I).

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Musí být použit ihned po otevření ampulky.

Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

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

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

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

Tyto směsi neuchovávejte pro pozdější použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

19/469/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 3. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2022