

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Protamin ME 1000 I.U./ml
Protamin ME 5000 I.U./ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Protamin ME 1000 I.U./ml

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 1000 I.U. protamínium-chloridu (50 mg protamínium-chloridu v 5 ml). Jeden ml injekčného roztoku obsahuje množstvo protamínium-chloridu potrebné na neutralizáciu 1000 I.U. heparínu.

Protamin ME 5000 I.U./ml

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 5000 I.U. protamínium-chloridu (250 mg protamínium-chloridu v 5 ml). Jeden ml injekčného roztoku obsahuje množstvo protamínium-chloridu potrebné na neutralizáciu 5000 I.U. heparínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Protamin ME 1000 I.U./ml: 5 ml injekčného roztoku (jedna ampulka) obsahuje 16,13 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Protamin ME 1000 I.U./ml je číry, bezfarebný až žltkastý roztok.

Protamin ME 5000 I.U./ml je číry, bezfarebný až žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inaktivácia heparínu:

- pri väčších krvácaniach v dôsledku predávkovania heparínom
- po mimotelovom obehu
- po pripojení na umelú obličku.

Liek je určený pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Inaktivácia heparínu po mimotelovom obehu

Pri inaktivácii heparínu po použití mimotelového obehu sa má dávka heparínu vypočítať na základe opakovaných stanovení koagulačných parametrov (napr. antitrombínový čas, rekalcifikačný čas, trombínový čas, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas) a podľa toho dávku modifikovať.

Jeden ml protamínu 1000 I.U./ml neutralizuje približne 1000 I.U. heparínu.

Jeden ml protamínu 5000 I.U./ml neutralizuje približne 5000 I.U. heparínu.

Neutralizácia nefrakcionovaného heparínu

V prípade veľkého krvácania po podaní heparínu sa musí liečba heparínom okamžite zastaviť a musí sa nasledovne podať antagonistu, protamínium-chlorid:

Intravenózne podať jednu ampulku Protaminu ME 1000 I.U./ml alebo 5000 I.U./ml. V závislosti od závažnosti môže byť nevyhnutné opakované podanie Protaminu ME 1000 I.U./ml jedenkrát alebo viackrát v 15 minútových intervaloch.

Dávka protamínium-chloridu, ktorá sa má podať bude závisieť od typu a množstva cirkulujúceho heparínu v krvi, ktorý sa musí neutralizovať.

Zvyčajne dávka protamínium-chloridu, ktorá sa má podať pri chirurgických výkonoch na srdci alebo na cievach bude daná aktivovaným časom zrážania (activated clotting time, ACT), keďže je závislý od množstva podaného heparínu aj od času posledného podania heparínu.

Jeden ml protamínu 1000 IU/ml neutralizuje približne 1000 IU nefrakcionovaného heparínu.

Jeden ml protamínu 5000 IU/ml neutralizuje približne 5000 IU nefrakcionovaného heparínu.

Heparín má však krátky polčas, a preto sa v priebehu času, ktorý uplynul od podania, znižuje aj množstvo heparínu a aktuálne požadované množstvo protamínium-chloridu môže byť nižšie.

Neutralizácia nízkomolekulových (low molecular weight, LMW) heparínov

Pri neutralizácii nízkomolekulových heparínov je potrebné zohľadniť možnú rýchlu a takmer úplnú neutralizáciu ich anti-faktora IIa aktivity prostredníctvom protamínium-chloridu.

V závislosti od typu nízkomolekulového heparínu sa uchová zvyšková aktivita anti-faktora Xa medzi 40 a 80 %. Dávka protamínium-chloridu potrebná na neutralizáciu rozličných nízkomolekulových heparínov je uvedená v nasledovnej tabuľke:

Liečivo	Dávkovanie
vápenatá soľ nadroparínu	1 mg alebo 100 anti-heparínových jednotiek protamínium-chloridu neutralizuje približne 160 IU anti-Xa nadroparínu.
sodná soľ dalteparínu	1 mg alebo 100 anti-heparínových jednotiek protamínium-chloridu neutralizuje účinok 100 IU dalteparínu pri predĺženom aPTT.
sodná soľ enoxaparínu	1 mg alebo 100 anti-heparínových jednotiek protamínium-chloridu neutralizuje aktivitu anti-faktora IIa indukovanú 0,01 ml enoxaparínu.
sodná soľ reviparínu	1 mg alebo 100 anti-heparínových jednotiek protamínium-chloridu neutralizuje 82 jednotiek anti-Xa sodnej soli reviparínu.
sodná soľ tinzaparínu	Intravenózna forma: 1 mg alebo 100 anti-heparínových jednotiek na 100 IU anti-Xa tinzaparínu.
sodná soľ certoparínu	1 mg alebo 100 anti-heparínových jednotiek protamínium-chloridu podaných intravenózne môže okamžite a úplne neutralizovať

	antikoagulačný účinok 200 IU sodnej soli certoparínu pri aPTT, trombín a čase krvácania.
--	--

Podanie protamínu 1000 IU/ml alebo 5000 IU/ml sa má zväžiť iba pri závažných prípadoch, pretože nadbytok samotného protamínium-chloridu spôsobuje antikoagulačný účinok a môže vyvolať anafylaktické reakcie. Na zabránenie podania nadmerného množstva protamínium-chloridu sa má Protamin ME 1000 I.U./ml a Protamin ME 5000 I.U./ml podávať iba do normalizácie trombínového času.

Spôsob a dĺžka podávania

Intravenózne podávanie

Protamín 1000 IU/ml sa má podávať vo forme pomalej intravenózneho injekcie alebo pomalej infúzie po nariadení pomocou bezpečného intravenózneho prístupu.

Na zabránenie vzniku anafylaktických reakcií u pacientov s predispozíciou sa má prednostne protamín 1000 IU/ml podať vo forme kvapkovej infúzie v 100 až 200 ml fyziologického roztoku (pozri tiež časť 4.4). Infúzny roztok sa má použiť okamžite po príprave (nariadení).

Protamín 5000 IU/ml sa má podávať vo forme pomalej intravenózneho injekcie alebo pomalej infúzie po nariadení pomocou bezpečného intravenózneho prístupu.

Na zabránenie vzniku anafylaktických reakcií u pacientov s predispozíciou sa má prednostne protamín 5000 IU/ml podať vo forme kvapkovej infúzie v 500 až 1 000 ml fyziologického roztoku (pozri tiež časť 4.4). Infúzny roztok sa má použiť okamžite po príprave (nariadení).

Intramuskulárne podanie

Po podaní intravenózneho injekcie jednej ampulky Protaminu ME 1000 I.U./ml možno podať aj jednu ampulku Protaminu ME 5000 I.U./ml intramuskulárnym spôsobom, ak sa požaduje depot na pomalé uvoľňovanie na neutralizáciu heparínu, ktorý sa podal intramuskulárnou alebo subkutánnou cestou. Ak je to potrebné, podanie jednej ampulky Protaminu ME 5000 I.U./ml možno po niekoľkých hodinách zopakovať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti, ktorí sa liečia Protaminom ME 1000 I.U./ml alebo Protaminom ME 5000 I.U./ml alebo inzulínom s obsahom protamínu a tí, ktorí sú alergickí na rybí proteín alebo mali v minulosti vazektómiu majú vyššie riziko vzniku anafylaktických reakcií. Na zabránenie takýchto reakcií u pacientov s predispozíciou sa má Protamin ME 1000 I.U./ml alebo Protamin ME 5000 I.U./ml podávať pomaly, prednostne ako kvapková infúzia zriadená vo fyziologickom roztoku podľa popisu v časti 4.2. Ak je pravdepodobný vznik alergickej reakcie na protamínium-chlorid má sa pred podaním Protaminu ME 1000 I.U./ml alebo Protaminu ME 5000 I.U./ml podať testovacia dávka vhodného základného antialergénu.

U pacientov s pre-existujúcou pľúcnou hypertenziou bola po podaní protamínu pozorovaná ťažká pľúcna vazokonstrikcia. Podanie protamínium-chloridu môže mať ďalej za následok kardiovaskulárne komplikácie. Klinické a experimentálne pozorovania potvrdili, že neutralizácia heparínu pomocou protamínu môže spôsobiť zvýšenie tlaku v pľúcnej artérii a pokles systolického a diastolického krvného tlaku, spotreby kyslíka myokardom, srdcového výdaja, tepovej frekvencie a systémovej vaskulárnej rezistencie.

Protamínium-chlorid, predovšetkým vo vyšších dávkach, môže vyvolať aj antikoagulačný účinok a predávkovanie môže viesť k zvýšenému krvácaniu. Preto po neutralizácii účinku heparínu nepodávajte navyše Protamin ME 1000 I.U./ml alebo Protamin ME 5000 I.U./ml. Neutralizáciu heparínu možno sledovať pomocou merania trombínového času.

Protamin ME 1000 I.U./ml alebo Protamin ME 5000 I.U./ml sa nesmú podávať súbežne s cefazolínom cez tú istú infúziu hadičku, pretože sa pozorovali reakcie zrážania (pozri tiež časť 6.2).

Protamin ME 1000 I.U./ml alebo Protamin ME 5000 I.U./ml obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml injekčného roztoku (jedna ampulka), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Protamínium-chlorid neutralizuje heparín vytvorením komplexu. Preto sa protamínium-chlorid nemá miešať s inými liekmi, najmä s antibiotikami (napr. cefazolín) alebo kontrastnými látkami používanými v rádiológii, nakoľko to môže spôsobiť vznik zrazenín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití Protamin ME 1000 I.U./ml alebo Protamin ME 5000 I.U./ml počas gravidity. Nevykonali sa žiadne predklinické štúdie týkajúce sa reprodukčnej toxicity. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Tieto lieky sa môžu podávať v gravidite len po starostlivom zvážení pomeru prospechu voči rizikám.

Dojčenie

Nie je známe či sa protamínium-chlorid vylučuje do materského mlieka. Ak je podanie Protaminu ME 1000 I.U./ml alebo Protaminu ME 5000 I.U./ml nevyhnutné, dojčenie je potrebné ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Údaje nie sú dostupné. Podanie protamínu je však zvyčajne obmedzené na zdravotný stav, ktorý neumožňuje pacientovi viesť vozidlá.

4.8 Nežiaduce účinky

Najmä po intravenóznom podaní, ktoré sa uskutočnilo príliš rýchlo sa môže vyskytnúť nauzea, vracanie, pocit horúčavy, sčervenenie, bradykardia, dýchavičnosť, ťažká hypotenzia a hypertenzia. V zriedkavých prípadoch sa pozorovali alergické reakcie. Predispozičné faktory týchto reakcií zahŕňajú: alergiu na ryby, vazektómiu, diabetických pacientov liečených inzulínom s obsahom protamínu so zinkom, alebo protamínium-chloridom na inaktiváciu heparínu (pozri časť 4.4).

Hodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na nasledovných kategóriách frekvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Pozorovali sa nasledovné nežiaduce účinky:

Orgánový systém	Časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Anafylaktické a anafylaktoidné reakcie (napr. sčervenenie, urtikária)	Angioedém, anafylaktický šok
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Vazodilatácia, hypotenzia	Zlyhanie pravej komory alebo zlyhanie srdca ako následok pľúcnej hypertenzie, bradykardia
Poruchy ciev		Pocit horúčavy, sčervenenie, ťažká hypotenzia a hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bronchospazmus	Pľúcna arteriálna hypertenzia, edém pľúc, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit tepla	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Počas neutralizácie heparínu je potrebné venovať pozornosť tomu, aby sa zabránilo podaniu nadmerného množstva protamínu.

Prejavy a príznaky

Z dôvodu antikoagulačného účinku samotného protamínium-chloridu, môže predávkovanie Protaminom ME 1000 I.U./ml alebo Protaminom ME 5000 I.U./ml spôsobiť krvácanie.

Liečba

Krvácanie možno zastaviť pomocou kontrolovaného podávania heparínu, kým nie je trombínový čas v normálnom rozsahu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všetky ostatné liečivá, antidotá
ATC kód: V03AB14

Mechanizmus účinku

Protamíny sú vysoko alkalické proteíny s nízkou molekulovou hmotnosťou s vysokým obsahom arginínu. Získavajú sa zo semenníkov rôznych druhov lososov.

Protamín je silne zásaditý polypeptid s 67 % obsahom aminokyseliny arginín. Neutralizácia nefrakcionovaného heparínu sa dosiahne pomocou interakcie heparínu-protamínu za vzniku neaktívneho komplexu s kyslým heparínom. Tento komplex nemá antikoagulačnú aktivitu.

Jeden ml protamínu 1000 IU/ml neutralizuje 1000 I.U. heparínu *in vitro*.

Jeden ml protamínu 5000 IU/ml neutralizuje 5000 I.U. heparínu *in vitro*.

In vivo sa požaduje menej, pretože samotný organizmus inaktivuje heparín.

Protamínium-chlorid sa aktivuje v priebehu niekoľkých minút po intravenózne inžekcii. Samotný protamínium-chlorid môže spôsobiť antikoagulačný účinok, najmä ak sa podáva vo vysokých dávkach.

Fracionovaný nízkomolekulový heparín nie je úplne antagonizovaný protamínium-chloridom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

V experimentoch na zvieratách sa po intravenózne inžekcii pozorovali najvyššie koncentrácie protamínu v orgánoch pečene a obličiek.

Biotransformácia

Protamín sa v plazme inaktivuje pomocou enzýmov, pričom pravdepodobne dochádza k čiastočnému rozkladu komplexu protamín-heparín a k uvoľneniu heparínu.

Eliminácia

Protamín sa vylučuje hlavne obličkami, v menšej miere pečeňou a žľou.

Po intravenóznom podaní je polčas komplexu protamín-heparín približne 24 minút.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nevykonalí sa žiadne štúdie na stanovenie možnej mutagenity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity protamínu 1000 IU/ml alebo protamínu 5000 IU/ml.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Protamin ME 1000 I.U./ml

chlorid sodný

kyselina chlorovodíková

hydroxid sodný

voda na inžekciu

Protamin ME 5000 I.U./ml

kyselina chlorovodíková

hydroxid sodný

voda na inžekciu

6.2 Inkompatibility

Protamínium-chlorid sa nemá miešať s inými liekmi, najmä s určitými antibiotikami (napr. cefazolín) alebo kontrastnými látkami používanými v rádiológii a podávať súbežne v tej istej infúznej hadičke, nakoľko to môže spôsobiť vznik zrazenín.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z bezfarebného skla, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.
Veľkosť balenia: 5 x 5 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Protamin ME 1000 I.U./ml: 19/0201/03-S
Protamin ME 5000 I.U./ml: 19/0202/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júla 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. februára 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022