

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Siarczan Protaminy 1%

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych

10 mg/ml

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera:

Protaminy siarczanu	10 mg
---------------------	-------

5 ml roztworu zawiera:

Protaminy siarczanu	50 mg
---------------------	-------

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Siarczan protaminy 1 % jest stosowany w celu zahamowania antykoagulacyjnego działania heparyny.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

1 mg siarczanu protaminy neutralizuje antykoagulacyjne działanie, około:

- 90 jednostek soli sodowej heparyny otrzymanej z tkanki płucnej pochodzenia wołowego,
- 100 jednostek soli wapniowej heparyny otrzymanej z jelitowej błony śluzowej pochodzenia wieprzowego.

Stężenie heparyny w surowicy szybko spada z powodu jej krótkiego okresu półtrwania.

Dawka produktu Siarczanu protaminy 1% zależy od upływu czasu od dożylnego podania heparyny i jej ilości.

Do zubożenia 100 j.m heparyny potrzeba około 1 mg protaminy.

Zaleca się dobieranie (obliczanie) dawki siarczanu protaminy na podstawie

miareczkowania jej heparyną in vitro, z jednoczesnym pomiarem czasu generacji krzepnięcia (ACT).

Sposób podawania:

Wyłącznie do stosowania dożylnego.

Siarczan protaminy 1% podany inną drogą nie neutralizuje heparyny.

Niezależnie od sposobu podania heparyny (dożylnie, śródskórnym, podskórnym),

należy wstrzyknąć dożylnie zawartość jednej ampułki (5 ml) produktu

Siarczan protaminy 1 %.

W razie potrzeby można wstrzyknięcie powtórzyć jeden raz lub kilkakrotnie w odstępach 10-15 minut.

Po podskórnym lub domięśniowym podaniu heparyny, kiedy występuje jej przedłużone działanie, należy po 3 godzinach powtórzyć wstrzyknięcie siarczanu protaminy.

Dawki dodatkowe obliczyć i podawać w zależności od wyniku testów krzepnięcia krwi pacjenta (APTT, ACT), które zaleca się wykonać w ciągu 5 do 15 minut po podaniu produktu Siarczan protaminy 1%.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu Siarczan protaminy 1% nie należy podawać pacjentom, u których stwierdzono:

- objawy nietolerancji preparatu po jego uprzednim wstrzyknięciu,
- obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko protaminie,
- uczulenie na ryby.

Nie powinno się podawać produktu Siarczan protaminy 1% pacjentom chorym na cukrzycę, którzy otrzymują lub otrzymywali preparaty insulinowe zawierające protaminę.

U tych pacjentów istnieje ryzyko wystąpienia ostrych reakcji niepożądanych z anafilaktycznymi włącznie.

W przypadkach konieczności zabiegów kardiochirurgicznych u pacjentów, u których spodziewana jest nietolerancja siarczanu protaminy należy rozważyć zastosowanie innej metody neutralizacji działania heparyny lub podać inną substancję neutralizującą działanie heparyny.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy przekraczać szybkości podawania preparatu:

- 10 mg/ml nie krócej niż 3 minuty,
- 50 mg/ml nie krócej niż 10 minut.

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami w ilości 50 mg siarczanu protaminy na 1 ml powinny wynosić 10 ÷ 15 minut.

Zbyt szybkie podawanie preparatu może spowodować nasilenie się lub wystąpienie ostrych objawów niepożądanych.

Nie należy przekraczać dawki 50 mg siarczanu protaminy w ciągu pierwszych 10 minut, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji niepożądanych.

Preparat należy podawać powoli: zbyt szybkie wstrzykiwanie nasila objawy niepożądane. Zaleca się aby przeciętnie stosowana dawka 50 mg była podana w ciągu 10 minut (nie szybciej).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Siarczan protaminy 1% wykazuje niezgodności z niektórymi antybiotykami, głównie pochodnymi penicylin i cefalosporynami, z kwasem amidotryzonowym i joksaglowym oraz ich pochodnymi stosowanymi w diagnostyce.

4.6. Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Siarczan protaminy 1% u kobiet w ciąży i okresie laktacji.

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywaniu leku kobietom w ciąży i podczas laktacji.

4.7. Wpływ na zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy, gdyż pacjenci otrzymujący Siarczan protaminy 1% są hospitalizowani po operacjach sercowo-naczyniowych.

4.8. Działania niepożądane

Po podaniu produktu Siarczan protaminy 1% mogą wystąpić krótkotrwałe i o średnim nasileniu objawy niepożądane, zwykle ze strony układu sercowo-naczyniowego. Najczęściej występują:

- hipotensja - obniżenie się ciśnienia krwi; z reguły nieznaczne i przemijające,
- hipotensja z bradykardią (rzadkoskurczem) - nieznaczne i przemijające,
- przejściowe spowolnienie pracy serca,
- zaczerwienienia, uczucie gorąca,
- krótkotrwałe zaburzenia hemodynamiki (krążenia).

Mechanizm tych reakcji jest niewyjaśniony.

Może wystąpić rozbitcie kompleksu heparyna/protamina w wyniku czego może powstać hiperheparynemia lub krwawienie. Uwolnienie heparyny z kompleksu powoduje aktywację antytrombiny mającej działanie antykoagulacyjne. Reakcja ta występuje w ciągu 30 minut do 18 godzin po operacjach serca.

Przeciwdziałając uwalnianiu się heparyny należy podać dodatkową dawkę siarczanu protaminy, której wielkość ustala się na podstawie laboratoryjnego testu koagulacji krwi pacjenta.

Ocenia się, że rozbitcie kompleksu heparyna/protamina występuje u około 50% przypadków po operacjach serca.

Mechanizm tego zjawiska, mimo wielu badań nie został wyjaśniony.

Zaobserwowano, że rozbitcie kompleksu heparyna/protamina występuje o wiele rzadziej, jeżeli podaje się niewielki nadmiar produktu Siarczanu protaminy 1% (niż to wynika z miareczkowania), tuż po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Bardzo rzadko mogą wystąpić przemijające:

- leukopenia i trombocytopenia,
- znużenie,
- ból pleców,
- nudności,
- wymioty,
- duszności,
- sapanie,

- skurcz oskrzeli,
- pokrzywka,
- zaczerwienienie skóry.

- Mogą też wystąpić pojedyncze przypadki obrzęku płuc, nadciśnienia połączone ze zwężeniem naczyń płucnych.

- Istnieje też ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych u pacjentów uczulonych na protaminę, na ryby, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciw protaminie, u pacjentów chorych na cukrzycę, którym podawano insulinę protaminową.

Reakcje te występują po wstrzyknięciu 15 do 35 mg Siarczanu protaminy 1%. U tych pacjentów przed zabiegiem należy wykonać odpowiednie testy skórne na nadwrażliwość (uczulenie) na protaminę. W przypadku stwierdzenia uczulenia na protaminę należy rozważyć zastosowanie innej metody neutralizacji działania heparyny lub podać inną substancję neutralizującą działanie heparyny.

W przypadkach wystąpienia reakcji uczuleniowych zastosowanie adrenaliny i kortykosteroidów daje dobre rezultaty.

Ocenia się ilość ostrych reakcji anafilaktycznych na 3,0 % u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych insuliną protaminową i około 0,2 % u chorych, którzy nie otrzymywali protaminy.

4.9. Przedawkowanie

Przyjęto jako prawidłowe stosowanie niewielkiego nadmiaru produktu Siarczan protaminy 1%. Zbyt duży nadmiar może wzmacniać efekt antykoagulacyjny.

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Siarczan protaminy 1% jest mieszaniną prostych, zasadowych polipeptydów. Białka te zbudowane są z aminokwasów, głównie z argininy w około 65%, która odpowiada za wysoką alkaliczność siarczanu protaminy, alaniny i seryny. Większość protamin zawiera prolinę, walinę, wiele z nich ponadto glicynę i izoleucynę. Nie zawierają tyrozyny i tryptofanu.

Siarczan protaminy 1% jako preparat aminokwasowy polikationowy łatwo wiąże się z heparyną, która jest polianionowym mukopolisacharydem mającym działanie antykoagulacyjne poprzez aktywowanie antytrombiny III.

Działanie heparyny jest wykorzystywane w chirurgii podczas zabiegów na otwartym sercu, głównym systemie naczyniowym lub płucach, z zastosowaniem sercowo-płucnego krążenia pozaustrojowego.

Dla zneutralizowania przeciwkrzepliwego działania heparyny bezpośrednio przed odłączeniem płucoserca stosowany jest siarczan protaminy. Wykazuje on również działanie przeciwkrzepliwe poprzez interakcję z płytkami krwi, fibrynogenem, innymi białkami krwi, jednak wielokrotnie słabsze niż działanie heparyny.

Działanie to należy wziąć pod uwagę przy doborze dawki produktu Siarczan protaminy 1%, która powinna być minimalna, jednak całkowicie neutralizująca heparynę. Przyjęto powszechnie, że 1 mg siarczanu protaminy neutralizuje 100 jednostek heparyny.

Okres półtrwania heparyny zależy od dawki; np. 100 jednostek/kg masy ciała traci swą aktywność po 1 godzinie po podaniu dożylnym. Protamina nie neutralizuje całkowicie działania heparyn małocząsteczkowych.

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antidota, kod ATC: **V03A B14**

Siarczan protaminy 1% wykazuje działanie neutralizujące antykoagulacyjne właściwości heparyny, tworząc kompleks heparyna/protamina.

Działanie protaminy (wobec heparyny) występuje w ciągu pięciu minut po dożylnym podaniu preparatu.

Preparat wstrzykuje się na koniec pracy pompy aparatu do krążenia pozaustrojowego. Neutralizowanie działania heparyny należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską i laboratoryjną, zwłaszcza czasu częściowej generacji tromboplastyny (APTT) albo czasu generacji krzepnięcia (ACT), celem doprowadzenia do normalnego, fizjologicznego poziomu zdolności do koagulacji tj. krzepnięcia krwi.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka wykonanych badań

Siarczan protaminy 1% jest stosowany od ponad 30 lat. Badania in vitro i in vivo neutralizacji heparyny przez protaminę zostały licznie opublikowane w latach 70 do 90. Mimo różnic w poglądach i rezultatach badań ustalono przeciętną neutralizującą dawkę siarczanu protaminy wynoszącą 1 mg na każde 100 jednostek heparyny.

Zbadano też, że wielkość dawki produktu Siarczan protaminy 1% należy ustalać w zależności od odstępu czasu po ostatnim podaniu heparyny, która ma bardzo krótki okres półtrwania: od 1 do 3 godzin.

Na podstawie wieloletnich obserwacji klinicznych określono rodzaj i nasilenie objawów niepożądanych jak też postępowanie z chorym w takich przypadkach. Natomiast nie poznano jeszcze mechanizmów powstawania działań niepożądanych, metabolizmu i eliminacji protaminy.

Wchłanianie

Siarczan protaminy znajduje się w krążeniu natychmiast po dożylnym podaniu.

Dystrybucja

Z krwiobiegiem. Preparat działa w systemie naczyniowym wiążąc heparynę.

Metabolizm

Metabolizm kompleksu protamina/heparyna i protaminy nie zostały poznane.

Zakłada się, że kompleks ten i protamina albo ulegają częściowemu rozpadowi razem z nadmiarem protaminy, albo są rozkładane w układzie fibrynolitycznym (przez fibrynolizynę).

Eliminacja/wydalanie

Mechanizm nie został poznany.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Preparat jest stosowany od 40 lat.

Dobrze znane są jego właściwości neutralizowania heparyny stosowanej w chirurgii sercowo-naczyniowej w krążeniu pozaustrojowym. Znane są również

działania niepożądane, głównie krótkotrwałe reakcje hemodynamiczne. Badania prowadzone na zwierzętach zmierzają przeważnie do rozpoznania mechanizmów działań niepożądanych lub też zastąpienie heparyny i protaminy innymi związkami o takich samych właściwościach.

Badania kliniczne u ludzi prowadzone są w celu określenia minimalnej, ale skutecznej dawki uniemożliwiającej uwolnienie heparyny z kompleksu heparyna/protamina, zmniejszenia reakcji nietolerancji protaminy, oraz zastąpienia obu związków innymi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Siarczan protaminy 1% nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami.

Protamina wykazuje niezgodności z niektórymi pochodnymi penicylin i cefalosporynami, z kwasem amidotryzonowym i joksaglowym oraz ich pochodnymi stosowanymi w diagnostyce.

6.3. Okres ważności

3 lata.

Nie stosować po terminie ważności.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana ampułka 5 ml w pudełku tekturowym - opakowanie po 1 lub 10 szt.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Wstrzykiwanie dożylne.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Wytwórnia Surowic i Szczepionek BIOMED Sp. z o.o.,
00 - 725 Warszawa, ul. Chełmska 30/34.
Tel. 022 841 40 71

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

639/S.
R/2240

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIE POZWOLENIA**

1 sierpnia 1968 17
czerwca 1999
23 września 2004
24 maja 2005

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