

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Protamine sulfate LEO Pharma 1400 anti-heparin IU/ml
injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Protamínium-sulfát 1400 IU/ml antidotum heparínu (zodpovedá 10 mg/ml) extrahovaný zo spermií *Onchorhynchus keta* (losos).

1 ml obsahuje protamínium-sulfát (antidotum heparínu) 1400 IU (10 mg)
5 ml obsahuje protamínium-sulfát (antidotum heparínu) 7000 IU (50 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.
Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Protamínium-sulfát sa používa:

- na liečbu predávkovania heparínom alebo nízkomolekulárnym heparínom (low molecular weight heparin, LMWH) alebo krvácania po podaní heparínu alebo nízkomolekulárneho heparínu,
- na neutralizáciu antikoagulačných účinkov heparínu alebo LMWH pred akútnou operáciou,
- na zrušenie antikoagulačných účinkov heparínu pri kardiopulmonálnom bypasse.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Protamínium-sulfát sa podáva pomalou intravenóznou injekciou počas 10 minút alebo kontinuálnou pomalou intravenóznou infúziou. Maximálna jednorazová bolusová dávka nesmie prekročiť 5 ml (7000 IU antidota heparínu/50 mg protamínium-sulfátu). V ideálnom prípade sa má dávka stanoviť na základe výsledkov koagulačných testov. Na tento účel postačuje aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (activated partial thromboplastin time, APTT), aktivovaný koagulačný čas (activated clotting time, ACT), test neutralizácie anti-Xa a test titrácie protamínom pri lôžku. Koagulačné testy sa zvyčajne vykonávajú 5 až 15 minút po podaní protamínium-sulfátu. Keďže protamínium-sulfát sa z krvi eliminuje rýchlejšie ako heparín (najmä LMWH), môže byť nutné aplikovať ďalšie dávky protamínium-sulfátu. Po subkutánnom podaní heparínu alebo LMWH dochádza k pomalšej absorpcii, preto je potrebné rátať s možnosťou, že bude nutné podať ďalšie dávky protamínium-sulfátu.

Neutralizácia heparínu

Jeden (1) ml Protamine sulfate LEO Pharma (10 mg protamínium-sulfátu) neutralizuje približne 1400 IU heparínu. Pretože má heparín pri intravenóznom podaní relatívne krátky polčas (30 minút – 2 hodiny), má sa dávka protamínium-sulfátu upraviť na základe času, ktorý uplynul od ukončenia

intravenózneho podávania heparínu. Dávka protamínium-sulfátu stanovená podľa podaného množstva heparínu sa má znížiť, ak od ukončenia intravenózneho podávania heparínu uplynulo viac ako 15 minút.

Neutralizácia nízkomolekulárneho heparínu (LMWH)

Odporúčaná dávka je zvyčajne 1 ml Protamine sulfate LEO Pharma (10 mg protamínium-sulfátu) na 1000 IU anti-Xa LMWH. Protamínium-sulfát neutralizuje rôzne LMWH v rozdielnej miere; v prípade predávkovania je preto nutné postupovať podľa pokynov výrobcov jednotlivých LMWH (pozri časť 5.1). Protamínium-sulfát je schopný neutralizovať anti-Xa aktivitu LMWH iba čiastočne a stupeň neutralizácie sa už nebude zvyšovať po podaní vyššej ako odporúčanej dávky protamínium-sulfátu. U subkutánnej aplikácie LMWH existuje riziko, že jediná injekcia protamínium-sulfátu nezaručí úplnú neutralizáciu. Absorpčná fáza z miesta vpichu injekcie potom vedie k tomu, že sa do krvného obehu dostáva ďalšie množstvo LMWH (tzv. „depotný účinok“). V týchto prípadoch môže byť nutné opakované podávanie protamínium-sulfátu, alebo je možné použiť pomalú intravenóznú infúziu. Pri výpočte dávky protamínium-sulfátu vezmite do úvahy okrem času, ktorý uplynul od poslednej dávky LMWH aj eliminačný polčas LMWH.

Postupy pre kardiopulmonálny bypass:

Odporúča sa priebežne upravovať dávkovanie protamínium-sulfátu podľa krvných koagulačných testov. Na tento účel postačuje aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT), aktivovaný koagulačný čas (ACT), test neutralizácie anti-Xa a test titrácie protamínom pri lôžku. Koagulačné testy sa zvyčajne vykonávajú 5 až 15 minút po podaní protamínium-sulfátu. Zvyčajne sa dávka 0,1 ml až 0,2 ml (1-2 mg) Protamine sulfate LEO Pharma podáva intravenózne na každých 100 jednotiek podaného heparínu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť protamínium-sulfátu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití protamínium-sulfátu u pacientov s insuficienciou obličiek alebo pečene.

Starší pacienti

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití protamínium-sulfátu u starších osôb.

Spôsob podávania

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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

Podanie protamínium-sulfátu môže spôsobiť anafylaktickú reakciu, a preto je potrebné mať k dispozícii prostriedky na resuscitáciu a liečbu šoku.

Podávanie protamínium-sulfátu, najmä ak je podávaný príliš rýchlo, môže viesť k náhlejšej závažnej hypotenzii.

Rizikové faktory precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie) na protamínium-sulfát:

- alergia na ryby,
- liečba protamínovým inzulínom, protamínium-sulfátom alebo protamínium-chloridom v minulosti,
- neplodnosť u mužov,
- vazektómia v anamnéze (napr. sterilizácia).

Ak sa teda protamínium-sulfát podáva na záchranu života pacientovi s ktorýmkoľvek z týchto stavov, má sa pacient starostlivo monitorovať.

Predávkovanie protamínium-sulfátom alebo jeho podanie v neprítomnosti heparínu alebo LMWH môže viesť k predĺženiu koagulačného času, pretože protamínium-sulfát má vlastný antikoagulačný účinok.

Boli hlásené občasné prípady obnovenia antikoagulačného účinku heparínu/LMWH (tzv. rebound fenomén) s krvácaním aj napriek počiatočnej adekvátnej neutralizácii heparínu protamínium-sulfátom. Častejšie k tomuto javu dochádza u mimotelového obehu v kardiovaskulárnej chirurgii, a to počas 30 minút až 18 hodín po podaní protamínium-sulfátu. Toto obnovenie krvácania reaguje na ďalšie dávky protamínium-sulfátu.

Obnovené krvácanie sa tiež môže objaviť pri použití protamínium-sulfátu na neutralizáciu subkutánne podaného heparínu alebo LMWH, nakoľko miesta vpichu fungujú ako depoty, z ktorých sa postupne uvoľňuje heparín alebo LMWH.

U pacientov podstupujúcich dlhšie operačné zákroky s opakovanými dávkami protamínium-sulfátu je potrebné starostlivo sledovať parametre zrážlivosti, napr. aktivovaný koagulačný čas (ACT). Okrem toho môže vplyvom protamínium-sulfátu dôjsť k zosilneniu trombocytopenie spôsobenej mimotelovým obehom, preto je potrebné monitorovať počet trombocytov.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne iné interakčné štúdie okrem štúdií s heparínom a LMWH.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o použití protamínium-sulfátu u gravidných žien sú obmedzené alebo nie sú k dispozícii.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity.

Podávanie protamínium-sulfátu sa neodporúča počas tehotenstva ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu protamínium-sulfátom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa protamínium-sulfát vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Počas liečby protamínium-sulfátom sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické ani neklinické štúdie o vplyve protamínium-sulfátu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Protamine sulfate LEO Pharma nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia nežiaducich účinkov nie je známa, nakoľko ju z dostupných údajov nie je možné určiť.

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce účinky sú hypotenzia, pľúcna hypertenzia a anafylaktické reakcie.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa MedDRA. Nežiaduce účinky jednotlivých tried orgánových systémov podľa MedDRA sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Vracanie

Poruchy imunitného systému

Anafylaktická reakcia (vrátane anafylaktického šoku, tiež fatálna)

Precitlivenosť

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Bolesť chrbta

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Plúcna hypertenzia

Poruchy ciev

Hypotenzia (vrátane poklesu tlaku krvi)*

Krvácanie

* Niektoré hlásené príhody hypotenzie môžu mať anafylaktické pozadie.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Precitlivenosť vrátane imunitne sprostredkovaných alergických reakcií (potenciálne rizikové faktory pozri časť 4.4).

Boli pozorované príznaky ako napríklad urtikária alebo iné kožné vyrážky, periférna vazodilatácia, dyspnoe alebo angioedém aj závažnejšie reakcie zahŕňajúce bronchospazmus, hypotenziu so srdcovými a obehovými zmenami, stratu vedomia a kŕče. Po podaní protamínu bol pozorovaný fatálny anafylaktický šok.

Dlhodobá hypotenzia, sprevádzaná bradykardiou, cyanózou, stuporom, synkopou, stratou vedomia alebo prechodnou asystoliou srdca.

Príliš rýchle podanie môže spôsobiť hypotenziu (prechodnú alebo závažnú) alebo bradykardiou a zvýšiť riziko anafylaktických reakcií.

Pediatrická populácia

Pozorovaný bezpečnostný profil u detí a dospelých je podobný.

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

Klinický účinok predávkovania:

Predávkovanie môže viesť ku krvácaniu, nakoľko samotný protamínium-sulfát má slabý antikoagulačný účinok. U dobrovoľníkov, ktorým boli podané veľmi vysoké dávky protamínium-sulfátu (800 mg/70 kg), boli tiež pozorované typické príznaky uvoľňovania histamínu v závislosti na dávke, ako je svrbenie, periférna vazodilatácia, únava, malátnosť, nevoľnosť/vracanie, bolesť hlavy, hyperventilácia a zvýšenie teploty.

Liečba predávkovania:

V prípade krvácania v dôsledku predávkovania protamínium-sulfátom sa musí podávanie lieku ukončiť. Na určenie, či sa na krvácaní podieľa aj protamínium-sulfát, sa v takomto prípade bežne používa titračný test heparínu s protamínium-sulfátom a stanovenie plazmatického trombinového času. Pri závažnom krvácaní môže byť nutná transfúzia plnej krvi alebo čerstvo zmrazenej plazmy alebo iná intervencia. U hypotenzných pacientov môže byť nutné podanie aj ďalších intravenózných tekutín, kyslíka, adrenalínu, dobutamínu alebo dopamínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidotá, ATC kód: V03AB14.

Protamínium-sulfát je silno zásaditý polykatiónový peptid, ktorý sa skladá z purifikovanej zmesi sulfátov peptidov zložených najmä zo základných aminokyselín arginínu (viac ako 67 %), prolínu, serínu a valínu. Pri kombinácii protamínium-sulfátu so silno kyslým heparínom alebo nízkomolekulárnym heparínom vzniká stabilný komplex, ktorý nemá antikoagulačný účinok.

Protamínium-sulfát neutralizuje antikoagulačný účinok heparínu. Takmer úplne neutralizuje antitrombinovú aktivitu (anti-IIa) nízkomolekulárneho heparínu (LMWH) a čiastočne neutralizuje jeho anti-Xa účinok.

Stupeň neutralizácie rôznych LMWH protamínium-sulfátom bol stanovený *in vitro*. Výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

	Neutralizácia anti-Xa	Neutralizácia anti-IIa
Reviparín	37 %	> 84 %
Enoxaparín	46 %	> 87 %
Nadroparín	51 %	> 89 %
Dalteparín	59 %	> 93 %
Tenzaparín	81 %	> 96 %

Účinky anti-IIa boli neutralizované pod dolnú hranicu stanoviteľnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Protamínium-sulfát má rýchly nástup účinku. Po intravenóznom podaní dôjde k neutralizácii heparínu počas 5-15 minút.

Metabolický zánik komplexov protamínu s heparínom / protamínu s nízkomolekulárnym heparínom nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii žiadne ďalšie predklinické údaje relevantné pre hodnotenie bezpečnosti, ktoré by dopĺňali údaje uvedené v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
voda na injekcie
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Roztoky protamínium-sulfátu nie sú kompatibilné s určitými antibiotikami, vrátane niekoľkých druhov cefalosporínov a penicilínov.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Musí sa použiť okamžite po otvorení ampulky.

Ak sa liek riedi na podanie vo forme pomalej intravenózneho infúzie, musí sa pripravený roztok aplikovať bezprostredne po riedení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po otvorení a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml roztoku v bezfarebných ampulkách (sklo typu I).

Veľkosť balenia: 5 x 5 ml a 50 x 5 ml.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musí sa použiť bezprostredne po otvorení ampulky.

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Liek sa môže použiť iba v prípade, ak je roztok číry a ampulka neporušená.

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

Protamine sulfate LEO Pharma sa môže podávať pomalou intravenóznou infúziou. V takom prípade sa použije roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml.

Pripravený roztok neskladujte na neskoršie použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

19/0053/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022