

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protamiinisulfaatti LEO Pharma 1400 anti-hepariini KY/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Protamiinisulfaatti 1400 anti-hepariini KY/ml (vastaa 10 mg:aa/ml), uutettu *Onchorhynchus keta*-lohikalan maidista.

1 ml sisältää 1400 anti-hepariini KY protamiinisulfaattia (10 mg)

5 ml sisältää 7000 anti-hepariini KY protamiinisulfaattia (50 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Protamiinisulfaattia käytetään

- yliannostuksen tai verenvuodon hoitoon hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin (LMWH) käytön aikana
- hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin antikoagulanttivaikutusten torjumiseen ennen kiireellistä leikkausta
- hepariinin antikoagulanttivaikutusten kumoamiseen sydän-keuhkokoneen käyttöä vaativissa toimenpiteissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Protamiinisulfaatti annetaan hitaana laskimoinjektiona noin 10 minuutin aikana tai jatkuvana hitaana laskimoinfuusiona. Kertainjektiona (bolusannos) saa antaa enintään 5 ml (7000 KY anti-hepariinia/ 50 mg protamiinisulfaattia). Annos tulisi määrittää veren hyytymistutkimusten perusteella. Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika plasmasta (APTT), aktivoitu kokoveren hyytymisaika (ACT), anti-Xa ja vuodepotilaan protamiinin neutralisaatiotesti ovat tähän tarkoitukseen riittävät.

Hyytymistutkimukset tehdään tavallisesti 5–15 minuutin aikana lääkkeen annon jälkeen. Lisäannokset voivat olla tarpeen, sillä protamiinisulfaatti poistuu verestä hepariinia ja etenkin pienimolekyylisiä hepariinia nopeammin. Imeytymisen pitkittyminen hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin ihonalaisen annon jälkeen saattaa myös viitata siihen, että potilas tarvitsee useampia annoksia.

Hepariinin neutralisaatio:

1 ml Protamiinisulfaatti LEO Pharma -valmistetta (10 mg protamiinisulfaattia) neutralisoi noin 1400 KY hepariinia. Laskimoon annetun hepariinin puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt (30 min – 2 h), joten protamiinisulfaattiansosta tulee muuttua sen perusteella, kuinka kauan aikaa hepariinin laskimonsisäisen annon lopettamisesta on kulunut. Protamiinisulfaattiansosta tulee pienentää suhteessa potilaalle annettuun hepariiniannokseen, jos hepariinin laskimonsisäisen injisoinnin

lopettamisesta on kulunut yli 15 minuuttia.

Pienimolekyylisen hepariinin (LMWH) neutralisaatio:

Suositusannos on yleensä 1 ml Protamiinisulfaatti LEO Pharma -valmistetta (10 mg protamiinisulfaattia) per 1000 anti-Xa KY pienimolekyylistä hepariinia. Protamiinisulfaatti neutralisoi eri pienimolekyylisiä hepariineja vaihtelevassa määrin, joten yliannostustapauksissa on aina syytä tutustua kunkin pienimolekyylisen hepariinin valmistajan antamiin ohjeisiin (ks. kohta 5.1). Protamiinisulfaatti pystyy neutralisoimaan pienimolekyylisten hepariinien anti-Xa-vaiikutuksen vain osittain, eikä neutralisointivaikutus tehostu vaikka protamiinisulfaattia annettaisiin suositusannoksia enemmän.

Ihon alle annettavan pienimolekyylisen hepariinin neutralisaation kohdalla on olemassa riski, että neutralisaatio jää vaillinaiseksi, jos potilas saa vain yhden protamiinisulfaatti-injektion.

Injektiokohdasta tapahtuva imeytyminen johtaa tällöin ylimääräisen pienimolekyylisen hepariinin siirtymiseen verenkiertoon (nk. depotvaikutus). Tällöin voidaan tarvita useampia protamiinisulfaattiannoksia tai sen antamista jatkuvana, hitaana laskimoinfuusiona. Myös pienimolekyylisen hepariinin puoliintumisaika on syytä pitää mielessä määrittäessä tarvittavaa protamiinisulfaattiannosta suhteessa viimeisestä LMWH-annoksesta kuluneeseen aikaan.

Kardiopulmonaaliset ohitusleikkaukset

Annos tulisi määrittää veren hyytymistutkimusten perusteella. Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika plasmasta (APTT), aktivoitu kokoveren hyytymisaika (ACT), anti-Xa ja vuodepotilaan protamiinin neutralisaatiotesti ovat tähän tarkoitukseen riittävät.

Hyytymistutkimukset tehdään tavallisesti 5–15 minuutin aikana lääkkeen annon jälkeen. Yleensä 0,1–0,2 ml (1–2 mg) annos Protamiinisulfaatti LEO Pharma injektio-/infuusioinnestettä annetaan suonensisäisesti jokaista annettua 100 hepariiniyksikköä kohden.

Pediatriset potilaat

Protamiinisulfaatin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu, ks. kohta 4.8.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Saatavilla ei ole tietoja protamiinisulfaatin käytöstä munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaille.

Iäkkäät potilaat

Saatavilla ei ole tietoja protamiinisulfaatin käytöstä iäkkäille potilaille.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Protamiinisulfaatin anto saattaa aiheuttaa anafylaktisia reaktioita, joten elvytys- ja sokkihoitovalmius on varmistettava.

Protamiinisulfaatin anto saattaa aiheuttaa vaikeaa hypotensiota etenkin, jos lääke annetaan liian nopeasti.

Protamiinisulfaatin aiheuttaman yliherkkyyden (myös anafylaktisten reaktioiden) riskitekijöitä:

- kala-allergia
- aiempi protamiini-insuliini-, protamiinisulfaatti- tai protamiinikloridihoito
- miehen hedelmättömyys

– anamneesissa vasektomia (esim. sterilisaatio).

Jos protamiinisulfaattia annetaan hengenpelastavana toimenpiteenä potilaalle, jolla on jokin edellä mainituista tiloista, potilaan hoitoa on valvottava tavanomaista tiiviimmin.

Jos protamiinisulfaatin annostus on liian suuri tai jos protamiinisulfaattia annetaan ilman hepariinia tai pienimolekyylistä hepariinia, hyytymisaika voi pidentyä protamiinisulfaatin oman antikoagulanttivaikutuksen vuoksi.

Hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin aiheuttamaa verenhiyytymiseen kohdistuvaa kimmovaikutusta (rebound) ja tähän liittyvää verenvuotoa on raportoitu ajoittain, vaikka protamiinisulfaatti onkin aluksi neutraloinut hepariinin vaikutusta riittävästi. Tätä tapahtuu useammin kehonulkoisessa verenkierrossa sydän- ja verisuonileikkausten yhteydessä, 30 min–18 h protamiinisulfaatin antamisesta. Tällainen kimmovaikutuksena syntynyt verenvuoto tyrehtyy, kun protamiinisulfaatin antoa jatketaan.

Kimmovaikutuksena syntyvää verenvuotoa voi ilmetä myös, jos protamiinisulfaattia käytetään kumoamaan ihon alle annetun hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin vaikutusta. Tämä kertoo siitä, että hepariinia tai pienimolekyylistä hepariinia vapautuu jatkuvasti ihonalaisista injektiokohdista, joissa lääkeaine on varastoituneena.

Jos potilaalle tehdään jokin pitkäkestoinen toimenpide, jonka yhteydessä annetaan useita protamiinisulfaattiannoksia, on potilaan hyytymisparametrejä, esimerkiksi aktivoitua kokoveren hyytymisaikaa (ACT) seurattava huolellisesti. Lisäksi on seurattava verihutalemäärää, koska protamiinisulfaatti saattaa pahentaa kehonulkoisen verenkierron aiheuttamaa trombosytopeniaa.

Jos hepariinin yliannostukseen ei liity selkeää verenvuotoa, protamiinisulfaatin käytön tarpeellisuutta on harkittava vakavasti, ja riski/hyötysuhde on arvioitava tapauskohtaisesti. Hepariinin suhteellisen lyhyt puoliintumisaika (erityisesti laskimoon annossa) ja protamiinisulfaatin antoon mahdollisesti liittyvä riski on otettava huomioon päätöstä tehtäessä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 5 ml, eli se on periaatteessa natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain hepariinilla ja pienimolekyylisellä hepariinilla (LMWH).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja protamiinisulfaatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi.

Protamiinisulfaattia ei suositella raskaana oleville naisille eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, ellei naisen kliininen tilanne voimakkaasti edellytä hoitoa protamiinisulfaatilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö protamiinisulfaatti ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava protamiinisulfaatihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Protamiinisulfaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä eikä muita tutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Protamiinisulfaatilla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys on tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Vakavimmat raportoidut haittavaikutukset ovat hypotensio, keuhkoverenpainetauti ja anafylaktiset reaktiot.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmittäin. Haittavaikutukset on lueteltu kussakin MedDRA-elinjärjestelmässä vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Ruoansulatuselimistö

Oksentelu

Immuunijärjestelmä

Anafylaktiset reaktiot (myös anafylaktinen sokki, jopa kuolemaan johtava)
Yliherkkyys

Luusto, lihakset ja sidekudos

Selkäkipu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Keuhkoverenpainetauti

Verisuonisto

Hypotensio (myös verenpaineen aleneminen)*
Verenvuoto

*Osa raportoiduista hypotensiivisistä tapahtumista saattaa olla anafylaksista johtuvia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys, myös immuunivälitteiset allergiset reaktiot (ks. kohdasta 4.4 mahdolliset riskitekijät).

Nokkosihottuman kaltaisia oireita tai muita ihottumia, ääreisverisuonten laajenemista, hengenahdistusta ja angioedeemaa on havaittu. Vaikeampia reaktioita ovat bronkospasmi, hypotensio ja siihen liittyvät sydän- ja verenkiertomuutokset, tajunnanmenetys ja krampit. Protamiinin annon jälkeen on ilmennyt kuolemaan johtanut anafylaktinen sokki.

Pitkittynyt hypotensio ja siihen liittyvä bradykardia, syanoosi, stupor, pyörtyminen, tajunnanmenetys tai ohimenevä asystolia.

Liian nopea anto voi aiheuttaa (ohimenevää tai vaikeaa) hypotensiota tai bradykardiaa ja suurentaa anafylaktisen reaktion riskiä.

Pediatriiset potilaat

Havaittu turvallisuusprofiili on samankaltainen lapsilla ja aikuisilla.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen kliininen vaikutus

Yliannostus voi aiheuttaa verenvuotoa, sillä protamiinisulfaattilla on vähäinen antikoagulanttivaikutus. Lisäksi hyvin suuria protamiinisulfaattiannoksia (800 mg/70 kg) saaneilla vapaaehtoisilla havaittiin tyypillisiä histamiinin vapautumisen merkkejä, jotka riippuivat annoksesta: kutinaa, ääreisverisuonten laajenemista, väsymystä, huonovointisuutta, pahoinvointia/oksentelua, päänsärkyä, hyperventilaatiota ja lämmönnousua.

Yliannostuksen hoito

Jos protamiinisulfaatin yliannostus aiheuttaa verenvuotoa, valmisteen käyttö on lopetettava. Protamiinisulfaatin vaikutuksen arvioimiseksi tehdään usein hepariinin titraustesti protamiinisulfaattilla sekä plasman trombiiniajan määrittäminen. Jos verenvuoto on vaikea, kokoveren tai tuoreen jääplasman antaminen tai muu interventio voi myös olla tarpeen. Hypotensiiviset potilaat saattavat tarvita lisäksi laskimonsisäistä nesteytystä, happea, adrenaliinia, dobutamiinia tai dopamiinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antidootit, ATC-koodi: V03AB14

Protamiinisulfaatti on voimakkaasti emäksinen polykationinen peptidi, joka koostuu puhdistetusta peptidisulfaattiseoksesta, joka puolestaan koostuu pääasiassa perusaminohapoista arginiinista (yli 67 %), proliinista, seriinistä ja valiinista. Kun protamiinisulfaatti pääsee kosketuksiin voimakkaasti happaman hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin kanssa, muodostuu stabiili kompleksi, jolla ei ole antikoagulanttivaikutusta.

Protamiinisulfaatti neutralisoi hepariinin antikoagulanttivaikutuksen. Se neutralisoi pienimolekyylisten hepariininien (LMWH) antitrombiinivaikutuksen (anti-IIa) lähes täysin ja niiden anti-Xa-vaikutuksen osittain.

Protamiinisulfaatin aikaansaama neutralisaatioaste eri pienimolekyylisten hepariininien kohdalla on määritetty *in vitro*.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto tuloksista:

	Anti-Xa-neutralisaatio	Anti-IIa-neutralisaatio
Revipariini	37 %	> 84 %
Enoksapariini	46 %	> 87 %
Nadropariini	51 %	> 89 %
Daltepariini	59 %	> 93 %
Tintapariini	81 %	> 96 %

Anti-IIa-aktiivisuuden neutralisaatioaste jäi mittausrajan alapuolelle.

5.2 Farmakokinetiikka

Protamiinisulfaatin vaikutus alkaa nopeasti. Laskimonsisäisen annon jälkeen hepariini neutralisoituu 5–15 minuutissa.

Protamiini-hepariini/protamiini-LMWH-kompleksien metaboliaa ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa annettujen tietojen lisäksi ei ole muita prekliinisiä tietoja, joista olisi hyötyä turvallisuusarvioinnin kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Protamiinisulfaattiliuokset ovat yhteensopimattomia tiettyjen antibioottien kanssa (mukaan lukien monet kefalosporiinit ja penisilliinit). Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

Annostusta varten laimennettu liuos tulee antaa hitaana laskimoinfuusiona välittömästi laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml liuos värittömässä lasiampullissa (Ph.Eur. tyyppi I)

Pakkauskoot: 5 x 5 ml ja 50 x 5 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

Käyttämätön liuos tulee hävittää.

Saa käyttää vain, jos liuos on kirkas ilman kiinteitä, näkyviä hiukkasia ja ampulli on vahingoittumaton.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Protamiinisulfaatti LEO Pharma voidaan antaa hitaana laskimoinfuusiona, jolloin tulee käyttää 9 mg/ml natriumkloridiliuosta. Protamiinisulfaatin ja natriumkloridiliuoksen seoksia ei saa varastoida.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21865

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.11.2006

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 4.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.10.2014