

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protaminsulfat LEO Pharma 1400 anti-heparin IU/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

5 ml sisältää 7000 anti-hepariini IU 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 IU 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 pienimolekyylistä hepariinia nopeammin. Imeytymisen pitkittyminen hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin ihonalaisen annon jälkeen saattaa myös viitata siihen, että potilas tarvitsee useampia annoksia.

Hepariinin neutralisaatio:

1 ml Protaminsulfat LEO Pharma -valmistetta (10 mg protamiinisulfaattia) neutralisoi noin 1400 IU hepariinia. Laskimoon annetun hepariinin puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt (30 min – 2 h), joten protamiinisulfaattiannosta tulee muuttaa sen perusteella, kuinka kauan aikaa hepariinin laskimonsisäisen annon lopettamisesta on kulunut. Protamiinisulfaattiannosta 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 Protaminsulfat LEO Pharma -valmistetta (10 mg protamiinisulfaattia) per 1000 anti-Xa IU 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-vaikutuksen 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 Protaminsulfat LEO Pharma injektio-/infuusionestettä 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 verenhyytymiseen 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 injektio kohdista, 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.

Pediatriset potilaat

Havaittu turvallisuusprofiili on samankaltainen lapsilla ja aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 hepariinien (LMWH) antitrombiini-vaikutuksen (anti-IIa) lähes täysin ja niiden anti-Xa-vaikutuksen osittain.

Protamiinisulfaatin aikaansaama neutralisaatioaste eri pienimolekyylisten hepariinien 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 %
Tintsapariini	81 %	> 96 %

Anti-IIa-aktiivisuuden neutralisaatioaste jäi mittausrajan alapuolelle.

5.2 Farmakokineetiikka

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.

Protaminsulfat 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

23.12.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Protaminsulfat LEO Pharma, 1400 anti-heparin IE/ml, injektions- och infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Protaminsulfat 1400 anti-heparin IE/ml (motsvarande 10 mg/ml) utvunnen ur mjölke från *Onchorhynchus keta* (lax).

1 ml innehåller 1400 anti-heparin IE protaminsulfat (10 mg)

5 ml innehåller 7000 anti-heparin IE protaminsulfat (50 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions- och infusionsvätska, lösning

Klar färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Protaminsulfat kan användas

- vid behandling av överdosering eller vid blödning orsakad av heparin eller lågmolekylärt heparin (LMWH)
- för att motverka den antikoagulerande effekten orsakad av heparin eller LMWH före akut kirurgi
- för att motverka den antikoagulerande effekten orsakad av heparin vid operationer i hjärt-lungmaskin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Protaminsulfat administreras som långsam intravenös injektion under 10 minuter eller som långsam intravenös infusion. Bolusdos bör ej överstiga 5 ml (7000 anti-heparin IE/50 mg protaminsulfat). Doseringen ska företrädesvis vägledas av blodkoagulationstester. Aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), ”activated clotting time” (ACT), anti Xa och bedside protaminneutralisationstest är adekvat för detta ändamål. Koagulationstester utförs vanligen 5–15 minuter efter administrering av protaminsulfat. Upprepade doser kan behövas eftersom protaminsulfat försvinner ur blodet snabbare än heparin och ännu snabbare än LMWH. Den förlängda absorptionen efter subkutan tillförsel av heparin eller LMWH kan också innebära att upprepade doser behöver ges.

Neutralisation av Heparin:

1 ml Protaminsulfat LEO Pharma (10 mg protaminsulfat) neutraliserar cirka 1400 internationella enheter (IE) heparin. Doseringen av protaminsulfat ska justeras mot bakgrund av den tid som förflutit sedan den intravenösa administrationen av heparin upphörde, eftersom heparin administrerat intravenöst har en relativt kort halveringstid (30 minuter–2 timmar). Dosen av protaminsulfat i relation till given mängd heparin bör därför reduceras om mer än 15 minuter har förflutit sedan den intravenösa injektionen av heparin avbröts.

Neutralisation av lågmolekylära hepariner (LMWH):

Vanligtvis rekommenderas en dos på 1 ml Protaminsulfat LEO Pharma (10 mg protaminsulfat) per 1000 anti-Xa IE LMWH. Protaminsulfat neutraliserar de olika lågmolekylära heparinerna i varierande grad, därför ska man för varje enskild LMWH söka tillverkarens råd vid överdosering (se även avsnitt 5.1). Protaminsulfat förmår endast delvis neutralisera den anti-Xa aktivitet LMWH ger, och neutralisationen blir inte effektivare för att högre doser av protaminsulfat än de rekommenderade ges.

Risken för att neutralisationen blir ofullständig av en enda injektion protaminsulfat föreligger vid neutralisation av subkutant administrerat LMWH. Absorptionsfasen från injektionsstället medför då att ytterligare LMWH tillförs cirkulationen (sk ”depot effekt”). Vid dessa tillfällen kan det vara nödvändigt med upprepad administration av protaminsulfat eller användning av långsam intravenös infusion. Vid uppskattning av protaminsulfatdosen ska hänsyn tas till halveringstiden för det lågmolekylära heparinet och den tid som förflutit sedan det administrerades.

Kardiopulmonala bypass-procedurer

Det rekommenderas att dosering med protaminsulfat ska vägledas av blodkoagulationstester. Aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), ”activated clotting time” (ACT), anti Xa och bedside protaminneutralisationstest är adekvat för detta ändamål. Koagulationstester utförs vanligen 5-15 minuter efter administrering av protaminsulfat. Vanligtvis ges en dos på 0,1 ml till 0,2 ml (1-2 mg) av Protaminsulfat LEO Pharma intravenöst för varje 100-tals enheter heparin som givits.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för protaminsulfat för barn under 18 år har ännu inte fastställts, se avsnitt 4.8.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Information saknas för användning av protaminsulfat till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Äldre patienter

Information saknas för användning av protaminsulfat till äldre patienter.

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Administration av protaminsulfat kan orsaka anafylaktiska reaktioner och därför ska utrustning för återupplivning och behandling av chock finnas tillgänglig.

Administration av protaminsulfat, speciellt vid snabb tillförsel kan orsaka allvarlig hypotension.

Risikfaktorer för överkänslighet (inkluderar anafylaktiska reaktioner) mot protaminsulfat:

- allergi mot fisk
- tidigare behandling med protamininsulin, protaminsulfat eller protaminklorid
- infertilitet hos män
- tidigare genomgången vasktomi (t.ex. sterilisering)

Om protaminsulfat administreras som livräddande åtgärd till en patient med något av dessa tillstånd, ska patienten behandlas under noggrann övervakning.

Överdoserings med protaminsulfat eller när det ges i frånvaro av heparin eller LMWH kan ge förlängd

koagulationstid eftersom läkemedlet i sig har antikoagulerande effekt.

Enstaka fall av rebound antikoagulanseffekt av heparin/LMWH med blödningar har rapporterats trots initial adekvat heparinneutralisering via protaminsulfat. Detta inträffar mer frekvent vid extrakorporeal cirkulation under kardiovaskulär kirurgi, inom 30 minuter till 18 timmar efter administrering av protaminsulfat. Denna rebound blödning svarar på fortsatt dosering av protaminsulfat.

Rebound blödning kan även uppkomma när protaminsulfat används för att motverka subkutan heparin eller LMWH, vilket återspeglar kontinuerlig frisättning av heparin eller LMWH från den subkutana injektionsställen, vilka verkar som depåer.

Patienter som genomgår långvarig intervention innefattande upprepade doser av protaminsulfat ska monitoreras noggrant avseende koagulationsparametrar tex. aktiverad koagulationstid (ACT) och eftersom trombocytopeni sekundär till den extrakorporeala cirkulationen kan förvärras av protaminsulfat, bör trombocytantalet följas upp.

Vid överdosering av heparin och frånvaro av uppenbar blödning ska man allvarligt överväga om protaminsulfat ska ges och beakta nytta/risk förhållandet för varje enskild patient. Den relativt korta halveringstiden för heparin (särskilt om det ges intravenöst) och de potentiella riskerna med tillförsel av protaminsulfat måste vägas in i bedömningen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga andra interaktionsstudier än studier med heparin och LMWH har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av protaminsulfat till gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter.

Protaminsulfat rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med protaminsulfat.

Amning

Det är okänt om protaminsulfat utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med protaminsulfat.

Fertilitet

Det finns inga kliniska eller icke kliniska studier med protaminsulfat angående fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Protaminsulfat har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar är inte känd eftersom denna inte kan beräknas på tillgänglig data.

De mest allvarliga rapporterade biverkningarna är hypotoni, pulmonell hypertoni och anafylaktiska reaktioner.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA SOC. Inom varje MedDRA SOC grupp anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad

Magtarmkanalen

Kräkningar

Immunsystemet

Anafylaktisk reaktion (inkl. anafylaktisk chock, även fatal)

Överkänslighet

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ryggsmärter

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Pulmonalishypertension

Blodkärl

Hypotoni (inkl. sänkt blodtryck)*

Blödning

*Några av de rapporterade hypotensiva biverkningarna kan ha anafylaktisk bakgrund

Beskrivningar av utvalda biverkningar

Överkänslighet inkluderar immunmedierade allergiska reaktioner (se avsnitt 4.4 för potentiella riskfaktorer).

Symptom som urtikariella eller andra hudutslag, perifer vasodilatation, dyspné eller Quinckes ödem har observerats och flera allvarliga reaktioner inkluderar bronkialsjasm, hypotoni med hjärt- och cirkulationsförändringar, medvetslöshet och kramper. Fatal anafylaktisk chock har setts efter protaminadministration.

Förlängd hypotoni tillsammans med bradykardi, cyanos, stupor, synkope, medvetslöshet eller övergående hjärtastoli.

För snabb administrering kan orsaka hypotoni (övergående eller allvarlig) eller bradykardi och ökad risk för anafylaktisk reaktion.

Pediatrisk population

Den observerade säkerhetsprofilen är likanande för barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Klinisk effekt av överdosering:

Överdoser kan förorsaka blödning eftersom protaminsulfat i sig har en svagt antikoagulerande effekt. Vidare har protaminsulfat i mycket höga doser (800 mg/70 kg) hos friska frivilliga visat typiska tecken på dosberoende histaminfrisättning: klåda, perifer vasodilatation, trötthet, illamående, allmän sjukdomskänsla/kräkningar, huvudvärk, hyperventilation och förhöjd kroppstemperatur.

Behandling av överdosering:

Om överdosering av protaminsulfat förorsakar blödning ska administrationen av läkemedlet upphöra. För att konstatera att protaminsulfat bidrar till blödningen används vanligen heparin-titrationstest med protaminsulfat och bestämning av plasmatrombin-tid vid dessa tillfällen. Vid allvarlig blödning, kan även transfusion av helblod eller färsk plasma eller annat ingripande krävas. Hypotensiva patienter kan kräva ytterligare intravenös vätska, syre, adrenalin, dobutamin eller dopamin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, ATC kod: V03AB14.

Protaminsulfat är en starkt basisk peptid med polykatjoner, bestående av en renad blandning av peptidsulfater väsentligen bestående av aminosyror; arginin (> 67 %), prolin, serin och valin. När protaminsulfat kombineras med det starkt sura heparin eller lågmolekylärt heparin bildas ett stabilt komplex utan antikoagulerande effekt.

Protaminsulfat neutraliserar den antikoagulerande effekten av heparin. Även lågmolekylära heparin (LMWH) antitrombin (anti-IIa) aktivitet neutraliseras nästan fullständigt och dess anti-Xa effekt neutraliseras delvis.

Neutralisationskapaciteten hos protaminsulfat på olika LMWH har bestämts *in vitro*. Resultatet är sammanställt i nedanstående tabell.

	Anti Xa neutraliserad	Anti IIa neutraliserad
Reviparin	37 %	> 84 %
Enoxaparin	46 %	> 87 %
Nadroparin	51 %	> 89 %
Dalteparin	59 %	> 93 %
Tinzaparin	81 %	> 96 %

Anti IIa aktiviteten neutraliserades till under lägsta gräns för bestämning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Protaminsulfat har en snabbt insättande effekt. Efter intravenös administration neutraliseras heparin inom 5–15 minuter.

Metaboliseringsvägen för protamin-heparin/protamin-lågmolekylärt heparin komplexet är okänt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver det som redan beaktats i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH justering)
Natriumhydroxid (för pH justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Protaminsulfatlösning är inkompatibel med vissa antibiotika, inkluderande flertalet cefalosporiner och penicilliner. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Öppnad ampull ska användas omedelbart.

Lösning utspädd för att ges som långsam infusion ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml lösning i ofärgad ampull (typ I glas)

Förpackningsstorlekar: 5×5 ml, 50×5 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Används omedelbart efter att ampullen öppnats.

Eventuell överbliven lösning kasseras.

Får endast användas om lösningen är klar och utan synliga partiklar och ampullen är intakt.

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Protaminsulfat LEO Pharma kan ges som långsam intravenös infusion varvid natriumklorid 9 mg/ml lösning ska användas. Sådana blandningar ska ej sparas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Pharma A/S
Industriparken 55

DK-2750 Ballerup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21865

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.11.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 4.8.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.12.2021