

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Siarczan protaminy 1%, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg protaminy siarczanu (*Protamini sulfas*)

5 ml roztworu zawiera 50 mg protaminy siarczanu (*Protamini sulfas*)

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 leczniczego Siarczan protaminy 1% zależy od upływu czasu od dożylnego podania heparyny i jej ilości.

Do zobojętnienia 100 IU 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

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego.

Siarczan protaminy 1% podany inną drogą niż dożylnie nie neutralizuje heparyny.

Niezależnie od sposobu podania heparyny (dożylnie, śródskórnym, podskórnym), należy wstrzyknąć dożylnie zawartość jednej ampułki (5 ml) produktu leczniczego Siarczan protaminy 1%.

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

Po 3 godzinach od podskórnego lub domięśniowego podania heparyny, kiedy występuje jej przedłużone działanie, wstrzyknięcie siarczanu protaminy należy powtórzyć.

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 leczniczego Siarczan protaminy 1%.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nie podawać produktu leczniczego Siarczan protaminy 1% pacjentom, u których stwierdzono:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- objawy nietolerancji po jego uprzednim wstrzyknięciu;
- obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko protaminie;
- uczulenie na ryby.

Nie powinno się podawać produktu leczniczego Siarczan protaminy 1% pacjentom chorym na cukrzycę, którzy otrzymują lub otrzymywali produkty 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 produktu leczniczego:

- 10 mg/ml – podawać nie krócej niż 3 minuty;
- 50 mg/5 ml – podawać nie krócej niż 10 minut.

Odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek w ilości 50 mg siarczanu protaminy na 5 ml powinny wynosić od 10 do 15 minut.

**Zbyt szybkie podawanie produktu leczniczego 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.

Produkt leczniczy należy podawać powoli: zbyt szybkie wstrzykiwanie nasila objawy niepożądane. Zaleca się podawanie przeciętnie stosowanej dawki 50 mg w ciągu 10 minut (nie szybciej).

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego Siarczan protaminy 1% kobietom w ciąży i podczas laktacji.

### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

### 4.8 Działania niepożądane

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

Najczęściej występują:

- hipotensja – obniżenie ciśnienia krwi; z reguły nieznaczne i przemijające;
- hipotensja z bradykardią (rzadkoskurczem) – nieznaczne i przemijające;
- przemijające 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 z protaminą powoduje aktywację antytrombiny mającej działanie antykoagulacyjne. Reakcja ta występuje w ciągu 30 minut do 18 godzin po operacjach serca.

W celu zapobieżenia 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 w 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 leczniczego Siarczan protaminy 1% (niż to wynika z miareczkowania), tuż po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

*Bardzo rzadko* (< 1/10 000) mogą wystąpić przemijające:

- leukopenia i małopłytkowość;
- 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 lub ryby, u pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko protaminie oraz u chorych na cukrzycę, którym podawano insulinę protaminową.

Reakcje te występują po wstrzyknięciu 15 mg do 35 mg produktu leczniczego Siarczan 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, kortykosteroidów daje dobre rezultaty.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl).

## 4.9 Przedawkowanie

Przyjęto jako prawidłowe stosowanie niewielkiego nadmiaru produktu leczniczego Siarczan protaminy 1%. Zbyt duży nadmiar może wzmacniać efekt antykoagulacyjny. Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

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

Siarczan protaminy 1% jako produkt aminokwasowy polikationowy łatwo wiąże się z heparyną, która jest polianionowym mukopolisacharydem wykazującym 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.

W celu zneutralizowania przeciwzkrzepowego działania heparyny, bezpośrednio przed odłączeniem płucoserca stosowany jest siarczan protaminy. Wykazuje on również działanie przeciwzkrzepowe poprzez interakcję z płytkami krwi, fibrynogenem, innymi białkami krwi, jednak wielokrotnie słabsze niż heparyna.

Działanie to należy wziąć pod uwagę przy doborze dawki produktu leczniczego Siarczan protaminy 1%, która powinna być minimalna, jednak całkowicie neutralizująca działanie heparyny. 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 małych dawek.

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antidota;  
kod ATC: V03AB14

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 produktu.

Produkt leczniczy 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), w celu doprowadzenia do prawidłowego, 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 leczniczego 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. Produkt działa w krwiobiegu wiążąc heparynę.

#### Metabolizm

Metabolizm kompleksu protamina/heparyna i protaminy nie został poznany.

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

#### Eliminacja

Mechanizm nie został poznany.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Produkt jest stosowany od ponad 30 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 zastąpienia 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 leczniczego Siarczan protaminy 1% nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi.

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Szklane ampułki w tekturowym pudełku

1 ampułka po 5 ml

10 ampułek po 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Wytwórnia Surowic i Szczepionek BIOMED Sp. z o.o.  
ul. Chełmska 30/34  
00-725 Warszawa  
tel. 22 841 40 71

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/2240

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 sierpnia 1968 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2008 r.

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