

PRODUKTRESUMÉ

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 administreringssätt

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 subkutan administrerat LMWH. Absorptionsfasen från injektionsstället medför då att ytterligare LMWH tillförs cirkulationen (sk ”depot effekt”). Vid dessa tillfällen kan det vara nödvändigt med upprepade administrationer 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.

Riskfaktorer 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.

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 i 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 bröstmjölks. 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

Muskuloskeletal systemet och bindväv

Ryggsmärtor

Andningsvägar, bröstkorg 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 immun medierade allergiska reaktioner (se avsnitt 4.4.för potentiella risk faktorer).

Symptom som urtikariella eller andra hudutslag, perifer vasodilatation, dyspné eller Quinckeödem har observerats och flera allvarliga reaktioner inkluderar bronkialsasm,

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 hjärtasystoli.

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 (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Klinisk effekt av överdosering:

Överdosering 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 hepariners (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 ampullen intakt.

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska destrueras i enlighet med lokala bestämmelser.

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

20003

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 augusti 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 04 augusti 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-12-17