

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Protamine sulphate LEO Pharma 1400 αντι-ηπαρίνης IU/ml ενέσιμο διάλυμα και διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η Protamine sulphate 1400 αντι-ηπαρίνης IU/ml (αντιστοιχεί σε 10mg/ml) εξάγεται από το σπέρμα του *Onchorhynchus keta* (σολομού).

1 ml περιέχει 1400 αντι-ηπαρίνης IU θειικής πρωταμίνης (10 mg)

5 ml περιέχουν 7000 αντι-ηπαρίνης IU θειικής πρωταμίνης (50 mg)

Νάτριο 3.3 mg/ml

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα και διάλυμα προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η θειική πρωταμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί

- στη θεραπεία υπερδοσολογίας ή αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με ηπαρίνη ή κατά τη θεραπεία με Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (ΗΧΜΒ)
- προκειμένου να εξουδετερωθούν οι αντιπηκτικές δράσεις της ηπαρίνης ή της ΗΧΜΒ πριν από επείγουσα χειρουργική επέμβαση.
- προκειμένου να αναστραφούν οι αντιπηκτικές δράσεις της ηπαρίνης σε διαδικασίες καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θειική πρωταμίνη χορηγείται ως βραδεία ενδοφλέβια ένεση για διάστημα 10 λεπτών περίπου ή ως συνεχής, βραδεία ενδοφλέβια έγχυση. Η μεγαλύτερη εφάπαξ χορηγούμενη δόση με ένεση (δόση εφόδου) δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 ml (7000 αντι-ηπαρίνης IU/50 mg θειικής πρωταμίνης). Ιδανικά η δόση πρέπει να καθορίζεται από εξετάσεις πηκτικότητας του αίματος. Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (ΑΡΤΤ),

ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT), τα anti Χα επίπεδα και η παρά τη κλίνη δοκιμασία εξουδετέρωσης με πρωταμίνη επαρκούν γι αυτό το σκοπό.

Οι δοκιμασίες πήξης συνήθως εκτελούνται 5 με 15 λεπτά μετά τη χορήγηση της θειικής πρωταμίνης.

Ενδέχεται να απαιτηθούν επιπλέον δόσεις επειδή η θειική πρωταμίνη απομακρύνεται από το αίμα ταχύτερα από την ηπαρίνη και ειδικά την ΗΧΜΒ. Η παρατεταμένη απορρόφηση μετά από υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης ή ΗΧΜΒ ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ότι πρέπει να χορηγηθούν επανειλημμένες δόσεις.

Τρόπος διάθεσης: Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση.

Εξουδετέρωση της Ηπαρίνης:

1 ml θειικής πρωταμίνης LEO Pharma (10 mg θειικής πρωταμίνης) θα εξουδετερώσει περίπου 1400 IU ηπαρίνης. Καθώς η ηπαρίνη έχει σχετικά σύντομο χρόνο ημιζωής όταν χορηγηθεί ενδοφλεβίως (30 λεπτά - 2 ώρες), η δόση της θειικής πρωταμίνης πρέπει να ρυθμίζεται λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο που πέρασε μετά από τη διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης της ηπαρίνης. Η δόση της θειικής πρωταμίνης σε σχέση με την ποσότητα της ηπαρίνης που χορηγήθηκε, πρέπει να μειωθεί, αν έχουν περάσει περισσότερα από 15 λεπτά μετά από τη διακοπή της ενδοφλέβιας ένεσης της ηπαρίνης.

Εξουδετέρωση της Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους (ΗΧΜΒ):

Συνήθως συνιστάται δόση 1 ml θειικής πρωταμίνης LEO Pharma (10 mg θειικής πρωταμίνης) για την εξουδετέρωση 1000 anti Χα IU ΗΧΜΒ. Η θειική πρωταμίνη εξουδετερώνει τις διάφορες ΗΧΜΒ σε διαφορετικό βαθμό. Συνεπώς, σε περίπτωση υπερδοσολογίας για κάθε ΗΧΜΒ πρέπει να συμβουλευέστε τις κατευθυντήριες οδηγίες του κάθε παρασκευαστή (βλ. λήμμα 5.1).

Η θειική πρωταμίνη έχει τη δυνατότητα να εξουδετερώνει μερικώς μόνο την anti-Χα δραστηριότητα της ΗΧΜΒ, και η εξουδετέρωση δεν θα είναι αποτελεσματικότερη αν χορηγηθούν υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες.

Στην περίπτωση εξουδετέρωσης υποδορίως χορηγούμενης ΗΧΜΒ υπάρχει ο κίνδυνος η εξουδετέρωση με μια μόνο ένεση θειικής πρωταμίνης να είναι ατελής. Η φάση της απορρόφησης της ΗΧΜΒ από το σημείο της ένεσης θα οδηγήσει στην προσθήκη επιπλέον ποσότητας ΗΧΜΒ στην κυκλοφορία [φαινόμενο που ονομάζεται «δράση depot» (παρατεταμένης αποδέσμευσης)]. Στις περιπτώσεις αυτές ενδέχεται να είναι αναγκαία η επανειλημμένη χορήγηση θειικής πρωταμίνης ή μπορεί να εφαρμοσθεί συνεχής, βραδεία, ενδοφλέβια έγχυση. Όταν γίνεται εκτίμηση της δόσης της θειικής πρωταμίνης που απαιτείται σε σχέση με το χρόνο που πέρασε από την τελευταία δόση ΗΧΜΒ πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η ημιπερίοδος ζωής των ΗΧΜΒ.

Διαδικασίες καρδιοπνευμονικής παράκαμψης

Συνιστάται οι δόσεις της θειικής πρωταμίνης να καθορίζονται βάσει εξετάσεων πήκτικότητας του αίματος. Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT), τα anti Χα επίπεδα και η παρά τη κλίνη δοκιμασία εξουδετέρωσης με πρωταμίνη επαρκούν γι αυτό το σκοπό. Οι δοκιμασίες πήξης συνήθως

εκτελούνται 5 με 15 λεπτά μετά τη χορήγηση της θειικής πρωταμίνης.

Γενικά, μία δόση 0.1 ml έως 0.2 ml (1-2 mg) θειικής πρωταμίνης LEO Pharma χορηγείται ενδοφλεβίως για κάθε 100 μονάδες χορηγηθείσας ηπαρίνης.

Δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας δεν είναι εξακριβωμένα στα νεογέννητα και στα παιδιά.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση θειικής πρωταμίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ηπατοπάθεια ή σε ηλικιωμένους.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη θειική πρωταμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Η χορήγηση της θειικής πρωταμίνης μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτικές αντιδράσεις και συνεπώς πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για ανάνηψη και αντιμετώπιση της καταπληξίας.

Η χορήγηση της θειικής πρωταμίνης, ιδιαιτέρως όταν χορηγείται πολύ ταχέως μπορεί να προκαλέσει βαρείας μορφής υπόταση.

Οι ασθενείς με γνωστό ιστορικό αλλεργίας στο ψάρι, οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με πρωταμινούχο ινσουλίνη, θειική πρωταμίνη ή χλωριούχο πρωταμίνη, οι μη γόνιμοι άνδρες και οι άνδρες που έχουν υποβληθεί σε εκτομή του σπερματικού πόρου (δηλ. στείρωση) μπορεί να αναπτύξουν υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων) στη θειική πρωταμίνη και συνεπώς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία υπό στενή παρακολούθηση.

Η λήψη υπερδοσολογίας ενδέχεται να παρατείνει το χρόνο πήξης επειδή η θειική πρωταμίνη έχει και η ίδια αντιπηκτική δράση.

Αναδρομή της αντιπηκτικής δράσης με αιμορραγία έχει αναφερθεί περιστασιακά παρά την επαρκή εξουδετέρωση της ηπαρίνης από τη θειική πρωταμίνη. Αυτό συμβαίνει συχνότερα στην περίπτωση εξωσωματικής κυκλοφορίας στην καρδιαγγειακή χειρουργική, εντός 30 λεπτών έως 18 ωρών μετά τη χορήγηση της θειικής πρωταμίνης.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε παρατεταμένης διάρκειας διαδικασίες που περιλαμβάνουν χορήγηση επανειλημμένων δόσεων πρωταμίνης πρέπει να υποβάλλονται σε προσεκτική παρακολούθηση των παραμέτρων πήκτικότητας, καθώς η θρομβοκυτοπενία που οφείλεται στην εξωσωματική κυκλοφορία είναι δυνατόν να επιδεινωθεί από τη θειική πρωταμίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ηπαρίνης, αν δεν παρατηρείται έκδηλη αιμορραγία πρέπει να εξετασθεί με σοβαρότητα αν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η θειική πρωταμίνη και ο λόγος κινδύνου/ οφέλους πρέπει να εξετασθεί ξεχωριστά για κάθε συγκεκριμένο ασθενή. Κατά την αξιολόγηση πρέπει να ληφθούν υπόψη ο σχετικά βραχύς χρόνος ημιζωής της ηπαρίνης και ο πιθανός κίνδυνος από τη χορήγηση της θειικής πρωταμίνης.



Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νάτριο ανά 5 ml δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου»

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης πλην των μελετών με ηπαρίνη και ΗΧΜΒ.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της θειικής πρωταμίνης σε έγκυες γυναίκες.

Δεν έχουν διεξαχθεί τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα.

Ωστόσο, λόγω της ανάγκης για θεραπεία, η Θειική πρωταμίνη LEO Pharma θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν είναι φανερά αναγκαίο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η θειική πρωταμίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Λόγω των ενδεχόμενων επιβλαβών επιδράσεων στα βρέφη που θηλάζουν, η γαλουχία δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η θειική πρωταμίνη δεν έχει επίδραση ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Ήπιες ενέργειες όπως αίσθημα θερμότητας, εξάψεις και υπόταση αναφέρονται συχνά μετά από χορήγηση θειικής πρωταμίνης.

Σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις όπως πνευμονική υπέρταση, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και σοβαρή υπόταση σπανίως έχουν αναφερθεί.

Δεν μπορεί να δοθεί η ακριβής συχνότητα εμφάνισης:

Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των: υπόταση, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, έξαψη, κνίδωση, αγγειοοίδημα, αναφυλακτικό σοκ (βλέπε παράγραφο 4.4. για πιθανούς παράγοντες κινδύνου)

Για πιθανούς παράγοντες κινδύνου για αντιδράσεις υπερευαισθησίας, βλέπε παράγραφο 4.4.

Αγγειακές και Καρδιακές Διαταραχές:

Παρατεταμένη υπόταση που συνοδεύεται από βραδυκαρδία, κυάνωση, λήθαργο, συγκοπτικό επεισόδιο, ή στιγμιαία καρδιακή ανακοπή.

Η πολύ ταχεία χορήγηση της πρωταμίνης μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπόταση ή βραδυκαρδία.

Αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.9)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου :

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Ναυτία και έμετος

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πόνος στην πλάτη, αίσθημα θερμότητας

4.9 Υπερδοσολογία

Κλινικές επιπτώσεις της Υπερδοσολογίας :

Η υπερβολική δόση μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, καθώς και η ίδια η θειική πρωταμίνη έχει αντιπηκτική δράση. Ακόμη, σε εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις θειικής πρωταμίνης (800 mg/70 kg) παρατηρήθηκαν κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο τυπικά σημεία απελευθέρωσης ισταμίνης όπως: κνησμός, εξάψεις, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, ναυτία/ έμετος, πονοκέφαλος, υπεραερισμός και αύξηση της θερμοκρασίας.

Θεραπεία της Υπερδοσολογίας:

Σε περίπτωση αιμορραγίας εξαιτίας υπερβολικής δόσης θειικής πρωταμίνης, η χορήγηση του προϊόντος πρέπει να διακόπτεται. Για να εξακριβωθεί εάν η θειική πρωταμίνη συνεισφέρει στην αιμορραγία, χρησιμοποιούνται συνήθως σ' αυτό το πλαίσιο, η τιτλοποίηση της ηπαρίνης με θειική πρωταμίνη και ο προσδιορισμός του χρόνου θρομβίνης του πλάσματος. Για σοβαρή αιμορραγία, μπορεί να απαιτείται επίσης μετάγγιση πλήρους αίματος ή πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος. Οι υποτασικοί ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται επιπρόσθετα ενδοφλεβίως χορηγούμενα υγρά, επινεφρίνη, δοβουταμίνη ή ντοπαμίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντίδοτα, Κωδικός ATC: V03AB14.

Η θειική πρωταμίνη είναι ένα έντονα αλκαλικό πολυκατιονικό πεπτιδίο, το οποίο συντίθεται από κεκαθαρισμένο μίγμα θειικών ενώσεων πεπτιδίων που απαρτίζεται κυρίως από τα βασικά αμινοξέα αργινίνη (περισσότερο από 67%), προλίνη, σερίνη και βαλίνη. Όταν η θειική πρωταμίνη συνδέεται με την έντονα όξινη ηπαρίνη ή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σχηματίζεται σταθερό σύμπλοκο, που δεν διαθέτει αντιπηκτική δραστηριότητα.

Η θειική πρωταμίνη εξουδετερώνει την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης. Εξουδετερώνει

eDoc LEO RD 00027524



σχεδόν πλήρως την αντι-θρομβίνης (anti IIa) δραστηριότητα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), και εξουδετερώνει μερικώς την anti Xa δράση της.

Ο βαθμός εξουδετέρωσης των διαφόρων ΗΧΜΒ από τη θειική πρωταμίνη έχει προσδιορισθεί in-vitro. Τα αποτελέσματα περιγράφονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα:

	Εξουδετερούμενη Anti Xa δράση	Εξουδετερούμενη Anti IIa δράση
Reviparin	37%	>84%
Enoxaparin	46%	>87%
Nadroparine	51%	>89%
Dalteparin	59%	>93%
Tinzaparin	81%	>96%

Οι anti IIa δραστηριότητες εξουδετερώθηκαν σε βαθμό κάτω του χαμηλότερου ορίου που θα μπορούσε να προσδιορισθεί ποσοτικά

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η θειική πρωταμίνη έχει ταχεία έναρξη δράσης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η εξουδετέρωση της ηπαρίνης επισυμβαίνει μέσα σε 5-15 λεπτά.

Δεν είναι γνωστή η μεταβολική πορεία των συμπλόκων πρωταμίνη-ηπαρίνη /πρωταμίνη – ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν προκλινικά δεδομένα σχετικά με την αξιολόγηση της ασφάλειας, τα οποία μπορούν να προστεθούν σε αυτά, που ήδη περιλαμβάνονται σε άλλα λήμματα της ΠΧΠ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Χλωριούχο Νάτριο

Ύδωρ ενεσίμων

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση pH)

Υδροξείδιο του Νατρίου (για ρύθμιση pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Τα διαλύματα θειικής πρωταμίνης δεν είναι συμβατά με ορισμένα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων μερικών κεφαλοσπορινών και πενικιλινών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Να χρησιμοποιείται άμεσα μετά το άνοιγμα της φύσιγγας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml διαλύματος σε άχρωμες, (τύπου I γυαλί) φύσιγγες.

Μεγέθη συσκευασίας : 5 x 5 ml and 50 x 5 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα της φύσιγγας.

Οποιοδήποτε υπόλειμμα διαλύματος να απορρίπτεται.

Μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο αν το διάλυμα είναι διαυγές, χωρίς ορατά σωματίδια και η φύσιγγα είναι ανέπαφη.

Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο προϊόν ή αχρησιμοποίητο υλικό θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους απαιτήσεις.

Η θειική πρωταμίνη LEO Pharma μπορεί να χορηγηθεί σαν βραδεία ενδοφλέβια έγχυση και σ' αυτή τη περίπτωση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml.

Τέτοια μίγματα δεν πρέπει να αποθηκεύονται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

64325/4-10-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

4-10-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ