



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Protaminsulfat LEO Pharma 1400 Heparin-Antidot I.E./ml Injektionslösung und Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Protaminsulfat 1400 Heparin-Antidot I.E./ml (entsprechend 10 mg/ml) extrahiert aus dem Samen des *Onchorhynchus keta* (Lachs).

1 ml enthält 1400 Heparin-Antidot I.E. Protaminsulfat (10 mg)

5 ml enthalten 7000 Heparin-Antidot I.E. Protaminsulfat (50 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung und Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Protaminsulfat wird angewendet
- zur Behandlung einer Überdosierung von Heparin oder niedermolekularem Heparin (NMH) oder von Blutungen nach Gabe von Heparin oder NMH.
 - zur Neutralisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin oder NMH vor Notfalloperationen.
 - zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Protaminsulfat wird langsam über 10 Minuten intravenös injiziert oder kontinuierlich infundiert. Die höchste Dosis für einen Einzelbolus sollte 5 ml (7000 Heparin-Antidot I.E./50 mg Protaminsulfat) nicht überschreiten. Idealerweise richtet sich die Dosis nach den Ergebnissen von Gerinnungstests. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), aktivierte Gerinnungszeit (activated clotting time, ACT), Anti-Xa und Protamin-Titrationstests am Bett des Patienten sind für diesen Zweck geeignet. Koagulationstests werden üblicherweise 5 bis 15 Minuten nach der Gabe von Protaminsulfat durchgeführt. Die Gabe weiterer Dosen kann notwendig sein, da Protaminsulfat schneller aus dem Blut entfernt wird als Heparin. Dies gilt vor allem für NMH. Da die Resorption von Heparin oder NMH nach subkutaner Injektion verzögert sein kann, kann die Gabe weiterer Dosen Protaminsulfat notwendig werden.

Neutralisierung von Heparin

1 ml Protaminsulfat LEO Pharma (10 mg Protaminsulfat) neutralisiert etwa 1400 I.E. Heparin. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von intravenös gegebenem Heparin (30 Minuten bis 2 Stunden) sollte die Dosis von Protaminsulfat entsprechend der Zeit, die seit der intravenösen Gabe von Heparin vergangen ist, angepasst werden. Die der Menge von Heparin angepasste Protaminsulfat-Dosis sollte gesenkt werden, wenn die intravenöse Gabe von Heparin mehr als 15 Minuten zurückliegt.

Neutralisierung von niedermolekularem Heparin (NMH)

Die empfohlene Dosis beträgt gewöhnlich 1 ml Protaminsulfat LEO Pharma (10 mg Protaminsulfat) auf 1000 I.E. Anti-Xa NMH. Protaminsulfat neutralisiert die verschiedenen NMH in unterschiedlichem Maß; bei einer Überdosierung sind daher die Anweisungen der Hersteller des jeweils verwendeten NMH zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Protaminsulfat kann die Anti-Xa-Aktivität von NMH nur teilweise neutralisieren. Der Grad der Neutralisierung nimmt bei Anwendung höherer als den empfohlenen Dosen von Protaminsulfat nicht zu.

Das Risiko einer unvollständigen Neutralisierung mit nur einer Protaminsulfat-Injektion besteht vor allem bei subkutan gegebenem NMH. Die Länge der Resorptionsphase am Ort der Injektion führt dann dazu, dass weiteres NMH in den Kreislauf gelangt (der so genannte „Depot-Effekt“). In diesen Fällen kann die wiederholte Anwendung von Protaminsulfat notwendig sein oder Protaminsulfat kontinuierlich, langsam, intravenös infundiert werden. Bei der Berechnung der benötigten Protaminsulfat-Dosis bezogen auf die Zeit, die seit Gabe der letzten NMH-Dosis vergangen ist, ist auch die Halbwertszeit des NMH zu berücksichtigen.

Kardiopulmonale Bypass-Operationen

Es wird empfohlen, die Dosierung von Protaminsulfat durch Koagulationstests zu begleiten. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), aktivierte Gerinnungszeit (activated clotting time, ACT), Anti-Xa und Protamin-Titrationstests am Bett des Patienten sind für diesen Zweck geeignet. Koagulationstests werden üblicherweise 5 bis 15 Minuten nach der Gabe von Protaminsulfat durchgeführt. Üblicherweise wird eine Dosis von 0,1 ml–0,2 ml (1–2 mg) Protaminsulfat LEO Pharma je 100 Einheiten Heparin gegeben.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Protaminsulfat bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen, siehe Abschnitt 4.8.

Patienten mit Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Protaminsulfat bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor.

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Protaminsulfat bei älteren Patienten vor.

Art der Anwendung

Informationen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Gabe von Protaminsulfat kann zu anaphylaktischen Reaktionen führen. Deshalb sollte bei dessen Anwendung die Möglich-

keit zur Wiederbelebung und Schockbehandlung gegeben sein.

Protaminsulfat kann ein plötzliches starkes Absinken des Blutdrucks auslösen, insbesondere wenn es zu schnell gegeben wird.

Risikofaktoren für Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktische Reaktionen) gegen Protaminsulfat:

- Allergie gegen Fisch
- vorausgegangene Behandlung mit Protaminsulfat, Protaminsulfat oder Protaminchlorid
- Unfruchtbarkeit bei Männern
- Vasektomie in der Anamnese (z.B. Sterilisation)

Wird Protaminsulfat als lebensrettende Maßnahme bei einem Patienten angewendet, auf den einer dieser Zustände zutrifft, sollte der Patient engmaschig überwacht werden.

Wird Protaminsulfat überdosiert oder in Abwesenheit von Heparin oder NMH verabreicht, kann die Blutgerinnungszeit verlängert sein, da Protaminsulfat selbst gerinnungshemmend wirkt.

Gelegentlich wurde trotz adäquater anfänglicher Neutralisation durch Protaminsulfat von einem Wiederauftreten des blutgerinnungshemmenden Effekts von Heparin/NMH mit Blutungen berichtet. Dieser Effekt tritt häufiger im Fall von extrakorporalem Kreislauf bei kardiovaskulären Operationen, innerhalb von 30 Minuten bis zu 18 Stunden nach der Protaminsulfat Gabe, auf. Diese erneute Blutung spricht auf weitere Dosen von Protaminsulfat an.

Wiederauftretende Blutungen können auch auftreten, wenn Protaminsulfat angewendet wird, um subkutan verabreichtes Heparin oder NMH zu neutralisieren, da subkutane Verabreichungsorte als Depots wirken, aus denen Heparin oder NMH kontinuierlich freigegeben wird.

Patienten, bei denen längere Operationen mit wiederholten Gaben von Protaminsulfat durchgeführt werden, benötigen eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter, wie z.B. die aktivierte Gerinnungszeit (ACT). Darüber hinaus sollte die Thrombozytenzahl überwacht werden, da Protaminsulfat eine Thrombozytopenie nach extrakorporalem Kreislauf verstärken kann.

Bei einer Überdosierung von Heparin und fehlenden Anzeichen einer Hämorrhagie, sollte die Anwendung von Protaminsulfat sorgfältig überdacht und das Nutzen-/Risiko-Verhältnis für jeden Patienten gesondert erwogen werden. Dabei ist die relativ kurze Halbwertszeit von Heparin (insbesondere bei intravenöser Verabreichung) und das mit der Gabe von Protaminsulfat verbundene potentielle Risiko zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien außer mit Heparin und NMH durchgeführt.



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Protaminsulfat bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor.

Protaminsulfat wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, sowie während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn der klinische Zustand der Frau erfordert dringend eine Behandlung mit Protaminsulfat.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Protaminsulfat in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Protaminsulfat unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen oder nicht-klinischen Studien für Protaminsulfat in Bezug auf Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Protaminsulfat LEO Pharma hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nicht bekannt, da sie aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist.

Die schwersten berichteten Nebenwirkungen sind Hypotonie, pulmonale Hypertonie und anaphylaktische Reaktionen.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen (SOC) aufgeführt. Innerhalb einer MedDRA SOC werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Erbrechen

Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaktische Reaktion (inkl. anaphylaktischer Schock, auch tödlich)
Überempfindlichkeit

Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen
Rückenschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums
Pulmonale Hypertonie

Gefäßkrankungen
Hypotonie (inkl. erniedrigtem Blutdruck)*
Blutung

* einige der hypotensiven Ereignisse, von denen berichtet wurde, können durch eine anaphylaktische Reaktion verursacht worden sein

Beschreibungen bestimmter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit sowie immunvermittelte allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4 für mögliche Risikofaktoren).

Es wurden Beschwerden wie Urtikaria oder andere Hautausschläge, periphere Vasodilatation, Dyspnoe oder Angioödem beobachtet. Ernstere Reaktionen umfassen Bronchospasmus, Hypotonie mit Herzkreislaufveränderungen, Bewusstseinsverlust und Krämpfe. Nach Gabe von Protaminsulfat kam es zu einem anaphylaktischen Schock mit Todesfolge.

Anhaltende Hypotonie begleitet von Bradykardie, Zyanose, Stupor, Synkope, Bewusstlosigkeit oder vorübergehender Asystolie des Herzens.

Eine zu schnelle Gabe kann zu Hypotonie (vorübergehend oder schwer) oder Bradykardie führen und erhöht das Risiko für anaphylaktische Reaktionen.

Kinder und Jugendliche

Das beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern ähnelt dem von Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Klinischer Effekt einer Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Blutungen führen, da Protaminsulfat selbst schwach gerinnungshemmend wirkt. Bei Probanden wurden unter sehr hohen Dosen von Protaminsulfat (800 mg/70 kg) außerdem typische Zeichen einer dosisabhängigen Histaminfreisetzung wie Juckreiz, periphere Gefäßerweiterung, Müdigkeit, Unwohlsein, Übelkeit/Erbrechen, Kopfschmerzen, Hyperventilation und erhöhte Temperatur beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Bei Auftreten von Blutungen infolge einer Überdosierung von Protaminsulfat muss die Behandlung abgebrochen werden. Um zu ermitteln, ob Protaminsulfat selbst zur Blutung beiträgt, werden der Heparin-Titrations-Test mit Protaminsulfat und die Bestimmung der Plasmathrombinzeit üblicherweise genutzt. Bei schwerer Hämorrhagie können auch eine Transfusion von Vollblut oder frisch gefrorenem Plasma (FFP) oder andere Interventionen notwendig sein. Bei hypotonen Patienten kann die zusätzliche intravenöse Gabe von Flüssigkeit, Sauerstoff, Adrenalin, Dobutamin oder Dopamin erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote, ATC-Code: V03AB14

Protaminsulfat ist ein stark basisches polykationisches Peptid aus einer gereinigten Mischung von Peptidsulfaten, die vorwiegend die basischen Aminosäuren Arginin (über 67%), Prolin, Serin und Valin enthält. Protamin bildet zusammen mit dem stark sauren Heparin oder niedermolekularem Heparin einen stabilen Komplex ohne anti-koagulatorische Wirkung.

Protaminsulfat neutralisiert die antikoagulatorische Wirkung von Heparin. Es neutralisiert die Anti-Thrombinwirkung (Anti-IIa-Aktivität) von niedermolekularem Heparin (NMH) fast vollständig und die Anti-Xa-Aktivität teilweise.

Der Grad der Neutralisierung verschiedener NMH durch Protaminsulfat wurde in-vitro bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

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

Die Anti-IIa-Aktivität wurde auf Werten unterhalb der Bestimmungsgrenze neutralisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Protaminsulfat hat einen schnellen Wirkungseintritt. Nach intravenöser Gabe kommt es nach 5 bis 15 Minuten zur Neutralisierung von Heparin.

Die Metabolisierungswege der Komplexe aus Protamin mit Heparin bzw. Protamin mit NMH sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen außer den bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschriebenen keine relevanten präklinischen Daten zur Sicherheit vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke
- Salzsäure 32 % (zur pH-Wert Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Protaminsulfat-Lösungen sind nicht kompatibel mit bestimmten Antibiotika, einschließlich verschiedener Cephalosporine und Penicilline.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.



6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Sofort nach Öffnen der Ampulle verwenden.

Nach Verdünnung zur Anwendung als langsame intravenöse Infusion die Mischung sofort verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in farblosen Ampullen (Typ I Glas).

Packungsgrößen: 5 x 5 ml und 50 x 5 ml. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sofort nach Öffnen der Ampulle verwenden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Nur klare Lösung verwenden. Nur unversehrte Ampullen verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Protaminsulfat LEO Pharma kann als langsame intravenöse Infusion angewendet werden. In diesem Fall sollte Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml verwendet werden. Solche Mischungen nicht aufbewahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Örtlicher Vertreter

LEO Pharma GmbH
Frankfurter Str. 233
D-63263 Neu-Isenburg
Tel.: 06102-201 0
Fax: 06102-201 200
www.leo-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

64876.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14.09.2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17.09.2010

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt