

1. LEGEMIDLETS NAVN

Protaminsulfat LEO Pharma 1400 anti-heparin IE/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Protaminsulfat 1400 anti-heparin IE/ml (tilsvarende 10 mg/ml) ekstrahert fra sperma fra *Onchorhynchus keta* (laks).

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Protaminsulfat kan brukes

- til behandling av overdose eller blødning oppstått ved behandling med heparin eller lavmolekylært heparin (LMWH)
- for å motvirke den antikoagulerende effekten av heparin eller LMWH før akutt kirurgi
- for å reversere den antikoagulerende effekten av heparin ved operasjoner i hjerte-lungemaskin (kardiopulmonal bypass).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Protaminsulfat skal gis som en langsom intravenøs injeksjon i løpet av 10 minutter eller som en konstant langsom intravenøs infusjon. Den største enkeltinjeksjon (bolus dose) bør ikke overstige 5 ml (7000 anti-heparin IE/50 mg protaminsulfat). Ideelt sett bør dosen følges av blodkoagulasjonstester. Den aktiverte partielle tromboplastintid (APTT), aktiverte koagulasjonstid (ACT), anti-Xa og protamin-nøytraliserings-test ved sengekanten er hensiktsmessig til dette formål. Koagulasjonstestene blir vanligvis tatt 5–15 minutter etter administrering av protaminsulfat. Det kan være nødvendig med flere doser fordi protaminsulfat forsvinner fra blodet hurtigere enn heparin og spesielt LMWH. Den forlengede absorpsjonen etter subkutan tilførsel av heparin eller LMWH indikerer også at gjentatte doser må gis.

Nøytralisering av heparin:

1 ml Protaminsulfat LEO Pharma (10 mg protaminsulfat) nøytraliserer ca 1400 IE heparin. Da heparin har en relativ kort halveringstid gitt intravenøst (30 minutter – 2 timer), bør dosen av protaminsulfat justeres etter den tid som er gått siden siste tilførsel av intravenøst heparin. Dosen av protaminsulfat i forhold til gitt mengde heparin bør reduseres dersom det har gått mer enn 15 minutter siden siste intravenøse injeksjon av heparin.

Nøytralisering av lavmolekylært heparin (LMWH):

Dosen 1 ml Protaminsulfat LEO Pharma (10 mg protaminsulfat) per 1000 anti-Xa IE LMWH er vanligvis anbefalt. Protaminsulfat nøytraliserer de forskjellige LMWH i varierende grad; man bør derfor følge retningslinjene fra de ulike produsenter av LMWH i tilfelle en overdose (se pkt. 5.1). Protaminsulfat nøytraliserer kun delvis anti-Xa aktiviteten ved LMWH, og nøytraliseringen vil ikke være mer effektiv om det gis høyere doser protaminsulfat enn anbefalte doser. Det er risiko for at nøytraliseringen ikke blir fullstendig med kun en injeksjon protaminsulfat etter subkutan administrert LMWH. Absorpsjonsfasen fra injeksjonsstedet kan medføre at ytterligere LMWH kommer ut i sirkulasjonen (en såkalt depoteffekt). I disse tilfeller kan det være nødvendig med gjentatt administrering av protaminsulfat eller man kan benytte en kontinuerlig, langsam intravenøs infusjon. Ved beregning av protaminsulfatdosen skal det tas hensyn til halveringstiden til LMWH og den tid som er gått siden siste LMWH dose.

Kardiopulmonal bypass-prosedyrer

Det anbefales at doseringen av protaminsulfat styres av koagulasjonstestene. Den aktiverte partielle tromboplastintid (APTT), aktiverte koagulasjonstid (ACT), anti-Xa og sengekants protaminnøytraliserings-test er egnet til dette formål. Koagulasjonstestene blir vanligvis foretatt 5-15 minutter etter administrering av protaminsulfat.. Vanligvis gis en dose på 0,1 ml-0,2 ml (1-2 mg) Protaminsulfat LEO Pharma intravenøst til hver 100 IE heparin gitt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av protaminsulfat hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått, se pkt. 4.8.

Pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger ingen opplysninger om bruk av protaminsulfat til pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon.

Eldre pasienter

Det foreligger ingen informasjon om bruk av protaminsulfat til eldre.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Administrering av protaminsulfat kan forårsake anafylaktiske reaksjoner og derfor skal mulighet for gjenoppliving og behandling av sjokk finnes tilgjengelig.

Administrering av protaminsulfat, spesielt tilført for raskt, kan forårsake alvorlig hypotensjon.

Risikofaktorer for hypersensitivitet (inkludert anafylaktiske reaksjoner) ved protaminsulfat:

- Allergi mot fisk
- Tidligere behandling med protamininsulin, protaminsulfat eller protaminklorid
- Infertilitet hos menn
- Tidligere gjennomgått vaskotomi (f.eks. sterilisering)

Hvis protaminsulfat gis som en livreddende behandling til en pasient med en av disse tilstandene, bør pasienten overvåkes nøye under behandling.

Overdosering av protaminsulfat eller gitt ved fravær av heparin eller LMWH kan indusere forlenget koagulasjonstid fordi protaminsulfat i seg selv har en antikoagulerende effekt.

Rebound antikoagulerende effekt av heparin/LMWH med blødning har blitt rapportert av og til på tross av initial adekvat heparinnøytraliserende med protaminsulfat. Dette skjer oftere i tilfeller med ekstrakorporal sirkulasjon ved hjertekirurgi innen 30 minutter til 18 timer etter administrering av protaminsulfat. Denne rebound blødningen responderer på ytterligere doser med protaminsulfat.

Rebound blødning kan også inntreffe når protaminsulfat blir brukt til å reversere subkutan heparin eller LMWH, som skyldes kontinuerlig frigjøring av heparin eller LMWH fra det subkutane injeksjonssted som virker som depot.

Pasienter som gjennomgår langvarige inngrep med gjentatte doser protaminsulfat skal monitoreres nøye med hensyn til koagulasjonsparametre, f.eks. aktivert koagulasjonstid (ACT), og da trombocytopeni sekundært til den ekstrakorporale sirkulasjonen kan forverres av protaminsulfat bør blodplatetallet monitoreres.

Ved heparinoverdose og fravær av blødning, bør det nøye overveies hvorvidt protaminsulfat skal gis og nytte/risiko vurdering bør foretas for den enkelte pasient. Den relativ korte halveringstid for heparin (særlig hvis gitt intravenøst) og potensiell risiko ved å gi protaminsulfat må tas med i vurderingen.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml, dvs. nærmest "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført andre interaksjonsstudier ut over studier med heparin og LMWH.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av protaminsulfat hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet. Protaminsulfat er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med protaminsulfat sterkt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om protaminsulfat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med protaminsulfat.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske eller non-kliniske studier med protaminsulfat når det gjelder fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Protaminsulfat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger er ikke kjent og kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelige data.

De mest alvorlige rapporterte bivirkninger er hypotensjon, pulmonal hypertensjon og anafylaktiske reaksjoner.

Bivirkninger er listet etter MedDRA System Organ Class. Innenfor hver MedDRA SOC er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Gastrointestinale sykdommer

Oppkast

Forstyrrelser i immunsystemet

Anafylaktisk reaksjon (inkl. anafylaktisk sjokk, også fatalt)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ryggsmarter

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Pulmonal hypertensjon

Karsykdommer

Hypotensjon (inkl. nedsatt blodtrykk)*

Blødning

* Noen av de rapporterte hypotensive tilfellene kan ha anafylaktisk årsak.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert immun-medierte allergiske reaksjoner (se pkt. 4.4 for potensielle risikofaktorer).

Symptomer som urtikaria eller andre hudutslett, perifer vasodilatasjon, dyspne eller angioødem og mer alvorlige reaksjoner som bronkospasme, hypotensjon med hjerte og sirkulatoriske forandringer, tap av bevissthet og kramper er blitt observert. Fatalt anafylaktisk sjokk har blitt sett etter administrering av protamin.

Forlenget hypotensjon ledsaget av bradykardi, cyanose, stupor, synkope, tap av bevissthet eller forbigående asystole.

For hurtig administrering kan forårsake hypotensjon (forbigående eller alvorlig) eller bradykardi og øke risikoen for anafylaktisk reaksjon.

Pediatrisk populasjon

Den observerte sikkerhetsprofilen er lik hos barn og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Klinisk effekt av overdose:

Overdose kan forårsake blødning da protaminsulfat i seg selv har en svak antikoagulerende effekt. Videre er det hos friske frivillige som har fått svært høye doser protaminsulfat (800 mg/70 kg), sett typiske tegn på doseavhengig histaminfrigjøring som: kløe, perifer vasodilatasjon, fatigue, sykdomsfølelse, kvalme/oppkast, hodepine, hyperventilering og temperaturstigning.

Behandling av overdose:

I tilfelle blødning pga. overdose av protaminsulfat bør produktet seponeres. For å vurdere om protaminsulfat er årsak til blødningen benyttes i denne forbindelse vanligvis heparin titeringstest med protaminsulfat og bestemmelse av plasmatrombintid. Ved alvorlige blødninger kan det være nødvendig med blodoverføring eller tilførsel av fersk frosset plasma eller annen intervensjon. Til hypotensive pasienter kan det være nødvendig med ytterligere intravenøs væske, oksygen, adrenalin, dobutamin eller dopamin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forgiftninger, ATC-kode: V03A B14

Protaminsulfat er et sterkt basisk peptid med polykationer, bestående av en renset blanding av peptidsulfater hovedsakelig bestående av de basiske aminosyrene arginin (> 67 %), prolin, serin og valin. Når protaminsulfat kombineres med det sterkt sure heparinet eller lavmolekylært heparin, dannes et stabilt kompleks uten antikoagulerende effekt.

Protaminsulfat nøytraliserer den antikoagulerende effekten av heparin. Det nøytraliserer nesten fullstendig antitrombinaktiviteten (anti-IIa) av lavmolekylært heparin, og nøytraliserer delvis dens anti-Xa effekt.

Graden av nøytralisering av ulike LMWH med protaminsulfat er bestemt *in vitro*. Resultatene er sammenfattet i nedenstående tabell:

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

Anti-IIa aktiviteten ble nøytralisert til under laveste kvantifiseringsgrense.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Protaminsulfat virker raskt. Gitt intravenøst inntre nøytralisering av heparin i løpet av 5 – 15 minutter.

Det er ukjent hva som skjer metabolsk med komplekset av protamin-heparin/protamin-lavmolekylært heparin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen relevante prekliniske data som ikke er nevnt i andre avsnitt av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Protaminsulfatoppløsninger er uforlikelig med visse antibiotika, inkludert flere typer cefalosporiner og penicilliner.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Må brukes umiddelbart etter at ampullen er anbrutt.

Oppløsningen må brukes umiddelbart ved fortynning til bruk som en langsom intravenøs infusjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml oppløsning i fargeløse ampuller (type 1 glass)
Pakningsstørrelser: 5 x 5 ml og 50 x 5 ml
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Må brukes umiddelbart etter åpning av ampullen.
Eventuelle rester av oppløsningen må kasseres.
Må kun brukes hvis oppløsningen er klar, uten synlige partikler og ampullen intakt.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Protaminsulfat LEO Pharma kan gis som en langsom intravenøs infusjon og i slike tilfelle skal natriumklorid 9 mg/ml oppløsning brukes.
Slike blandinger skal ikke lagres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

06-3910

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

28.11.2006 / 04.08.2010

10. OPPDATERINGSDATO

14.10.2014