

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРИ БГМА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200277
Разрешение №	BG/4777-55887
31.08.2021	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Паминту 10 mg/ml инжекционен разтвор
Pamintu 10 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инжекционния разтвор съдържа 10 mg протаминав сулфат (protamine sulfate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТАВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Паминту е показан за:

- Лечение на предозиране или кръвоизливи по време на лечение с хепарин или нискомолекулни хепарини;
- Неутрализиране антикоагулантния ефект на хепарин или нискомолекулни хепарини преди спешна хирургична интервенция;
- Премахване (или преодоляване) ефектите на хепарин по време на кардиопулмонален байпас.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

Паминту се прилага като бавна интравенозна инжекция за период от около 10 min. Еднократната доза не трябва да надвишава 50 mg протаминав сулфат.

Дозата зависи от количеството и вида на хепарина, който трябва да бъде неутрализиран, начина на приложение и изминалото време от последното му приложение, тъй като хепарин се неутрализира непрекъснато. В идеалния случай, дозата необходима за неутрализиране на действието на хепарина, трябва да се определи на базата на резултатите от кръвните коагулационни изследвания (активирано парциално тромбoplastиново време, време на съсирване, анти-фактор Ха активност и др.) и от протаминавия неутрализационен тест.

При излишък, протамин действа като антикоагулант.

Неутрализиране на нефракционирани хепарини:



1 mg протамина сулфат обичано неутрализира най-малко 100 международни единици (IU) мукозен хепарин или 80 IU белодробен хепарин. Дозата на протамин трябва да се намали, ако от интравенозната инжекция са изминали повече от 15 min.

Например, ако са изминали 30-60 min от интравенозното инжектиране на хепарин, за неутрализиране на 100 IU мукозен хепарин се препоръчват 0,5-0,75 mg протамина сулфат.

Ако са изминали 2 h или повече, за неутрализиране на 100 IU мукозен хепарин трябва да се приложат 0,25-0,375 mg протамина сулфат.

Ако пациентът получава интравенозна инфузия с хепарин, инфузията трябва да се прекрати и да се приложи 25-50 mg протамина сулфат като бавна интравенозна инжекция.

Ако хепарин е бил приложен като подкожна инжекция, за неутрализиране на 100 IU мукозен хепарин трябва да се приложи 1 mg протамина сулфат, 25-50 mg като бавна интравенозна инжекция, а останалото количество като интравенозна инфузия за 8-16 h.

За неутрализиране на нефракциониран хепарин след кардио-пулмонален байпас може да се приложи посочената по-горе стандартна доза протамина сулфат или дозата може да се титрира, в съответствие с активираното време на съсирване (ACT).

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно чрез изследване на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) или ACT, проведено 5-15 min след приложението на протамина сулфат. Може да се наложи допълнителна доза протамин, поради факта, че протамин се отделя от кръвта по-бързо от хепарин.

Неутрализация на хепарини с ниско молекулно тегло (LMW):

Обичайно се препоръчва доза от 1 mg протамин за неутрализирането на 100 IU LMW хепарин, но трябва да се следват препоръките на производителя.

Anti-Xa активността на LMW хепарините може да не е напълно реверзибилна с протамина сулфат и може да персистира до 24 h след приложение.

По-дългият полуживот на LMW хепарините (приблизително 2 пъти повече от UF хепарините) също трябва да се има предвид при изчисление на необходимата доза на протамина сулфат, в съответствие с времето, изминало от последното приложение на хепарин.

Теоретично, дозата на протамина сулфат трябва да се намали наполовина, когато след последното приложение на LMW хепарин е изминало време, равно на полуживота. За неутрализиране на подкожно приложен LMW хепарин се препоръчват периодични инжекции или постоянна инфузия с протамина сулфат, тъй като може да продължи резорбцията от подкожното депо.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно. Може да се наложат допълнителни дози протамин, защото протамин се отделя от кръвта по-бързо от хепарина, особено от LMW хепарините.

Хора в старческа възраст

Понастоящем няма данни за промяна на препоръчаните дози.



Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца и юноши под 18 години не е установена. Не се препоръчва употреба при деца.

Пациенти с бъбречни нарушения

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречни заболявания.

Кардиопулмонален байпас

Препоръчва се дозата на протаминавия сулфат да се определи от коагулационните тестове. АРТТ, АСТ, анти-фактор Ха активност и протаминавия неутрализационен тест, проведен при леглото на болния, са най-подходящи за тази цел. Обикновено се прилага доза от 1-2 mg протаминов сулфат за всеки 100 IU хепарин.

Пациенти с чернодробни нарушения

Не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробни заболявания.

Начин на приложение

Паминту се прилага като бавна венозна инжекция.

За указания относно начина на приготвяне вж. т. 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Твърде бързото приложение на протаминов сулфат може да предизвика тежка хипотония и анафилактични реакции. Трябва да бъдат налични условия за ресусцитация и лечение на шок.

Протаминов сулфат трябва да се прилага с внимание при пациенти с повишен риск от алергични реакции към протамин. Това са пациенти, при които са налични следните клинични данни:

- преживели процедури като коронарна ангиопластика или кардио-пулмонален байпас, които може да включват приложение на протамин;
- пациенти, лекувани с протамин инсулин, протаминов сулфат или протамин хлорид;
- пациенти, алергични към риба;
- мъже, преживели вазектомия;
- инфертилни мъже, които може да имат антитела срещу протамин.

При пациенти с посочените клинични състояния протаминов сулфат трябва да се прилага само като животоспасяващо средство и при постоянно внимателно наблюдение.

Предозирането на протаминов сулфат, приложението му без предшестващо приложение на хепарин или при приложение на LMW хепарин може да доведе до удължаване времето на съсирване, тъй като протаминов сулфат има антикоагулантна активност.

Ефект на възвръщане на антикоагулантния ефект нанефракциониран хепарин/LMW хепарин с кръвоизливи е докладван независимо от първоначалната адекватна неутрализация на хепарин с протаминов сулфат.



Това настъпва по-често в случаи на екстракорпорална циркулация при кардио-васкуларна хирургия, от 30 min до 18 h след приложението на протаминов сулфат. Този кръвоизлив, дължащ се на възвръщане на антикоагулантния ефект на хепарина, се повлиява от допълнителни дози протаминов сулфат.

Кръвоизлив, дължащ се на възвръщане на антикоагулантния ефект на хепарина, може да настъпи, когато протаминов сулфат е използван за неутрализация на подкожно приложен хепарин или LMW хепарин, поради продължаващата резорбция от подкожните депа.

При пациентите, подложени на продължителни процедури, включващи повторни дози протамин сулфат, трябва внимателно да се проследяват показателите на кръвосъсирването, напр. АСТ, тъй като протаминов сулфат може да задълбочи предизвиканата от екстракорпоралното кръвообращение тромбоцитопения (броят на тромбоцитите трябва да се проследява, също).

При предозиране на хепарин без кръвоизливи, трябва сериозно да се обсъди дали да се приложи протаминов сулфат, като съотношението полза/риск трябва да се прецени индивидуално за всеки пациент. При преценката да се има предвид относително краткия полуживот на хепарин (особено при интравенозно приложение) и потенциалните рискове от приложението на протаминов сулфат.

Високопротеинен, некардиогенен белодробен оток, свързан с употребата на протамин, е бил докладван при пациенти с кардио-пулмонален байпас, преживели сърдечно-съдова операция. Етиологичната роля на протамин в патогенезата на това състояние е неизвестна и в повечето случаи са налице множество фактори. Състоянието е било докладвано и във връзка с приложението на някои кръвни продукти, други лекарства, кардио-пулмонален байпас и други етиологични фактори. Състоянието е трудно за лечение и може да бъде животозастрашаващо.

Предишна експозиция на протамин може да индуцира хуморален имунен отговор и да предразположи чувствителните индивиди към развитие на нежелани реакции при следващо приложение на протамин. Пациентите, получили протамин чрез протамин-съдържащ инсулин или по време на неутрализиране на хепарин, може да получат живота-застрашаващи реакции или фатална анафилаксия при получаване на висока интравенозна доза протамин. Тежки реакции към интравенозен протамин може да настъпят дори при липса на системни алергични реакции при подкожно приложение на протамин-съдържащ инсулин. Съобщенията за наличието на антипротаминови антитела в серума на инфертилни или вазектомизирани мъже предполагат, че някои от тези индивиди могат да реагират на използването на протаминов сулфат.

Протаминов сулфат не е подходящ за неутрализиране на ефектите на пероралните антикоагуланти.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, и практически не съдържа натрий.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца не е установена. Не се препоръчва употреба при деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействие.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има недостатъчно данни за употребата на протамин при бременни жени. Проучванията, проведени при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност. Протаминов сулфат не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал неизползващи контрацепция, освен ако клиничните условия при жената категорично налагат прилагането на протаминов сулфат.

Кърмене

Не е известно дали протаминов сулфат се екскретира с майчиното мляко. Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Поради това, по време на лечение с протаминов сулфат кърменето трябва да се прекрати.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за влиянието на протаминов сулфат върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Паминту не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции на Паминту е неизвестна, тъй като не може да се оцени от наличните данни.

Най-сериозните докладвани нежелани реакции са хипотония, белодробна хипертония и анафилактични реакции.

Нежеланите лекарствени реакции за Паминту са изброени по системо-органен клас по MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са представени по възходящ ред на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система: антикоагулантен ефект (когато се прилагат дози превишаващи необходимите за неутрализиране на антикоагулантния ефект на хепарин).

Нарушения на имунната система: Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, анафилактични реакции и фатална анафилаксия са били докладвани.

Сърдечни нарушения: брадикардия.

Съдови нарушения: рязко спадане на кръвното налягане, системна и белодробна хипертония, преходно зачервяване и чувство на топлина, тежка остра пулмонална вазоконстрикция с кардиоваскуларен колапс.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: Диспнея. Имало е редки случаи на некардиогенен белодробен оток с продължителна хопотния със значителна заболяемост и смъртност.

Стомашно-чревни нарушения: гадене и повръщане.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Слабост.



Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Свърхчувствителност, включваща имунно-медирирани алергични реакции (вж. точка 4.4 за потенциалните рискови фактори).

Описани са симптоми, като уртикария или други кожни обриви, периферна вазодилатация, диспнея или ангиоедем, като са били наблюдавани и по-сериозни реакции, включващи бронхоспазм, хипотония със сърдечни или съдови нарушения, загуба на съзнание и крампи. Наблюдаван е фатален анафилактичен шок след приложение на протамин.

Наблюдавана е продължителна хипотония, придружена от брадикардия, цианоза, ступор, синкоп, загуба на съзнание или преходна асистолия.

Твърде бързото приложение може да предизвика хипотония (преходна или тежка) или брадикардия и да повиши риска от анафилактична реакция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София. Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Клинични ефекти на предозиране:

Предозирането може да предизвика кръвоизливи, тъй като протамина сулфат има слаб антикоагулантен ефект. Освен това, при доброволци, третирани с много високи дози протамина сулфат (800 mg/70 kg), са наблюдавани прояви на дозозависима хистаминолиберация, включващи сърбеж, периферна вазодилатация, умора, неразположение, гадене/повръщане, главоболие, хипервентилация и повишаване на телесната температура.

Лечение на предозирането:

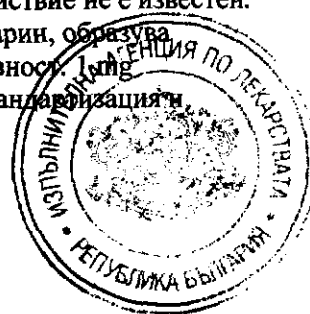
В случай на кръвоизливи поради предозиране на протамина сулфат приложението на продукта трябва да се прекрати. При тежки кръвоизливи може да се наложи трансфузия на пълноценна кръв или пряко замразена плазма след провеждане на коагулационни тестове (aPTT, ACT). При пациентите с хипотония може да се наложат допълнително венозни вливания, кислород и симпатикомиметици (адреналин, добутамин или допамин).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидоти, АТС код: V03AB14

Въпреки, че протамин е мощен антидот на хепарин, точният механизъм на действие не е известен. Все пак, силно алкалният протамин, в комбинация със силно киселинния хепарин, образува стабилна сол, при което двете съединения загубват антикоагулантната си активност. 1 mg протамина сулфат неутрализира между 80 и 120 IU хепарин. Методите на стандартизация



употребата на хепарин от различни източници (мукоза, бял дроб) може да доведе до различен отговор на протамин.

Степени на неутрализация на нискомолекулни хепарини, получени след *in vitro* проучвания.

INN	Неутрализиране на анти-Ха	Неутрализиране на анти-IIa
reviparin	37%	>84%
enoxaparin	46%	>87%
nadroparin	51%	>89%
dalteparin	59%	>93%
tinzaparin	81%	>96%

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма разработени методи за определяне на протамин, на базата на които да бъде направен пълен фармакокинетичен анализ.

Абсорбция

Началото на действие на протамин настъпва до 5 min след интравенозно приложение. При въвеждане на недостатъчно количество протамин възстановяване на действието на хепарин настъпва около 5 h след неутрализацията. Механизмът на този ребаунд ефект не е известен, новероятно се дължи на освобождаване на хепарин от протамин-хепариновите комплекси или от екстраваскуларни пространства.

Разпределение

Не е известно дали протамин се секретира в майчиното мляко.

Метаболизъм

Метаболизмът на протамин-хепариновия комплекс не е известен. Протамин-хепариновият комплекс може частично да бъде метаболизиран от фибринолизин, като при това се освобождава хепарин. Полуживотът на протамин (без наличие на хепарин) е 7,4 min, а след кардио-пулмонален байпас при наличие на хепарин - 4,5 min.

Елиминиране

Протамин се елиминира главно през бъбреците и, в по-слаба степен, чрез черния дроб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма налични данни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Сярна киселина
Динатриев фосфат хептахидрат
Вода за инжекции



6.2 Несъвместимости

Протаминов сулфат е несъвместим с някои антибиотици, включително няколко цефалоспорици и пеницилин.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

След отваряне Паминту 10 mg/ml инжекционен разтвор трябва да се използва незабавно.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветен стъклен флакон (тип I) от 5 ml, затворен с гумена запушалка с отчупваща се обкатка, по 1 в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Паминту 10 mg/ml инжекционен разтвор може да се разтвори с 5 ml вода за инжекции или 0,9% разтвор на натриев хлорид, и да се приложи бавно интравенозно за 1-3 min, максимално 50 mg/10 min.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Онко Фармацевтикалс България ЕООД
ул. Грамада, бл. 18, вх. Б, ап. 28
София 1680, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20200217

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.11.2020

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07.2021

