

ZUSAMMENASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Protamin Meda 1000 I.E./ml - Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung enthält 50 mg (5000 I.E.) Protaminhydrochlorid.

Die in 1 ml enthaltene Menge Protaminhydrochlorid (1000 I.E.) neutralisiert 1000 I.E. Standardheparin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 41 mg Natriumchlorid/Ampulle

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (pH=6,7-7,3).

Klare, farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Inaktivierung von Heparin bei stärkeren Blutungen nach intravenöser oder subkutaner Verabreichung von Heparin.
- Inaktivierung von Heparin nach Anwendung des extrakorporalen Kreislaufes und der künstlichen Niere.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Neutralisation von unfractioniertem Heparin:

Die zu applizierende Protamin-Dosis hängt von der Art und Menge des zu neutralisierenden Heparins ab. Bei schweren Blutungen nach Heparin-Gabe ist die Heparin-Behandlung sofort zu unterbrechen und Protaminhydrochlorid als Antagonist in folgender Weise zu applizieren:

Als allgemeine Dosierungsrichtlinie für die Behandlung heparinbedingter Blutungen kann gelten, dass die benötigte Protamindosis 50% der letzten applizierten Heparindosis (in I.E.) entspricht.

Bei unbekannter Heparinkonzentration wird empfohlen, anfänglich nicht mehr als 1 ml Protamin langsam i.v. zu verabreichen.

Gerinnungstests wie aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder Thrombinzeit (TZ) sollten 5 bis 15 Minuten nach Protamingabe durchgeführt werden. Weitere Dosen von Protamin können erforderlich sein, da Protaminsulfat schneller aus dem Blut eliminiert wird als Heparin und insbesondere als niedermolekulare Heparine. Nach subkutaner Gabe von Heparinen macht die verlängerte Absorption eventuell wiederholte Dosen von Protamin erforderlich.

Inaktivierung von Heparin nach Anwendung des extrakorporalen Kreislaufes

Zur Inaktivierung von Heparin nach Anwendung des extrakorporalen Kreislaufes richtet sich die Dosis von Protamin nach dem Ergebnis der wiederholten Gerinnungsbestimmungen (z.B: Thrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit).

Erfahrungsgemäß antagonisieren 1000 I. E. Protaminhydrochlorid ca. 1000 I.E. unfractioniertes Heparin.

Neutralisation von niedermolekularen Heparinen:

Bei der Antagonisierung von niedermolekularen Heparinen ist zu berücksichtigen, dass die Anti-Faktor IIa-Aktivität von niedermolekularen Heparinen rasch und praktisch vollständig aufgehoben werden kann, die Anti-Faktor Xa-Aktivität aber nur partiell. Die verbleibende Anti-Faktor Xa-Aktivität ist von der Art des niedermolekularen Heparins abhängig und kann zwischen 40 und 80 % betragen.

Die für die Antagonisierung verschiedener niedermolekularer Heparine erforderlichen Protamin-Dosen gehen aus Tabelle 1 hervor:

Tabelle 1

Wirkstoff	1 mg (100 Antiheparineinheiten) Protamin neutralisiert
Nadroparin-Ca	160 I. E. Anti-Xa Nadroparin
Dalteparin-Na	100 I.E. Dalteparin (Verlängerung der aPTT)
Enoxaparin-Na	1mg (100 I.E.) Enoxaparin (neutralisiert Anti-Faktor-IIa-Aktivität)
Tinzaparin-Na	100 Anti-Xa-I.E. Tinzaparin
Certoparin-Na	200 I.E. Certoparin-Natrium (Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung auf aPTT, Thrombin sowie Blutungszeit)
Bemiparin	71 I.E. Bemiparin
Reviparin	82 Anti-Xa-Einheiten (BRS) von Reviparin-Natrium.

Herz- und gefäßchirurgische Operationen:

In der Regel wird die zu applizierende Protamin-Dosis im Rahmen herz- und gefäßchirurgischer Operationen anhand der „activated clotting time“ (ACT) bestimmt, da sie sowohl von der Menge applizierten Heparins als auch vom Zeitpunkt der letzten Heparin-Gabe abhängt.

Erfahrungsgemäß antagonisiert 1ml (1000 I.E.) Protamin ca. 1000 I.E. unfraktioniertes Heparin.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung

Die Anwendung von Protamin erfolgt ausschließlich intravenös als langsame Injektion (über 1-3 Minuten) oder als langsame Infusion nach Verdünnung über einen sicheren intravenösen Zugang.

Entsprechend den praktischen Erfahrungen empfiehlt es sich, die nötige Menge Protamin langsam, am besten in 100-200 ml physiologischer NaCl-Lösung, als Tropfinfusion zu applizieren (siehe Abschnitt 4.4). Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung (Verdünnung) sofort zu verwenden.

Eine i.v.-Injektion hat sehr langsam (1-3 Minuten) am liegenden Patienten zu erfolgen. Keinesfalls jedoch sollen mehr als 5 ml Protamin in 10 Minuten verabreicht werden.

Dauer der Anwendung

Protamin ist nur so lange zu geben, bis die Thrombinzeit wieder normalisiert ist, um einen Überschuss an Protamin zu vermeiden.

Kinder

Es liegen nur unzureichende Daten zur Anwendung von Protaminhydrochlorid bei Kindern vor.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Es liegen keine Anhaltspunkte zur Anpassung der empfohlenen Dosierung für ältere Patienten vor.

Leber- oder Niereninsuffizienz

Informationen über die Anwendung bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Protamin darf nicht angewendet werden bei 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 Protamin soll nur in schweren Fällen erwogen werden, da ein Überschuss von Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt sowie anaphylaktische Reaktionen bewirken kann.

Die Gabe von Protaminhydrochlorid kann zu anaphylaktischen und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen wie Bronchospasmus, kardiovaskulärem Schock sowie Herzstillstand und dessen Folgekrankheiten führen. Deshalb ist eine engmaschige Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems während der Anwendung von Protamin zwingend erforderlich. Außerdem sollte die Möglichkeit zur sofortigen Schockbehandlung (Einrichtung; personelle, instrumentelle und medikamentöse Ausstattung) gegeben sein.

Patienten, die bereits mit Protamin oder mit protaminhaltigem Insulin behandelt wurden, Patienten mit bekannter Fischeiweißallergie, sowie Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen haben, haben ein höheres Risiko, anaphylaktische Reaktionen zu entwickeln.

Ist eine allergische Reaktion auf Protaminhydrochlorid wahrscheinlich, sollte eine Testdosis eines geeigneten, gängigen Antiallergikums vor der Anwendung von Protamin gegeben werden.

Die Gabe von Protaminhydrochlorid kann außerdem kardiovaskuläre Komplikationen auslösen. Klinische und experimentelle Beobachtungen haben gezeigt, dass eine Neutralisierung von Heparin durch Protamin zu einem Anstieg des pulmonalen arteriellen Drucks und zur Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, der Herzauswurftrate, der Herzfrequenz und des systemischen Gefäßwiderstandes führen kann.

Protamin selbst wirkt insbesondere in höherer Dosierung antikoagulatorisch. Eine Überdosierung kann deshalb zu einer Blutungsverstärkung führen (siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung). Deshalb sollte, sobald die Wirkung des Heparins neutralisiert wurde, kein überschüssiges Protamin gegeben werden. Die Neutralisierung von Heparin kann durch Messung der Thrombinzeit überwacht werden.

Protamin darf nicht zusammen mit bestimmten Antibiotika (z.B. Cefazolin) über denselben intravenösen Zugang gegeben werden, da Ausfällungen beobachtet wurden (siehe auch Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten).

Protamin enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Protaminhydrochlorid neutralisiert Heparin durch Komplexbildung. Deshalb sollte Protaminhydrochlorid nicht mit anderen pharmazeutischen Bestandteilen, insbesondere Antibiotika (z. B. Cefazolin) oder radiographischen Kontrastmitteln, gemischt werden, da es zu Ausfällungsreaktionen kommen kann.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Protamin bei Schwangeren vor. Präklinische Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Protamin darf daher in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Protamin in die Muttermilch übergeht. Das potentielle Risiko für den Säugling ist nicht bekannt. Falls die Gabe von Protamin zwingend erforderlich ist, sollte abgestillt werden.

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

Nicht zutreffend. Die Anwendung von Protamin erfolgt in der Regel bei Krankheitsbildern, die im unmittelbaren Anschluss keine aktive Teilnahme am Straßenverkehr erlauben.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Wärmegefühl, Flush, Bradykardie, Dyspnoe, schwere Hypotonie und Hypertonie treten insbesondere nach zu schnell erfolgter intravenöser Gabe auf. In seltenen Fällen wurden allergische Reaktionen (Angioödem, anaphylaktischer Schock) beobachtet. Prädisponierende Faktoren dafür sind: Fischeiweißallergie, Vasektomie, mit Protamin-Zink-Insulin vorbehandelte diabetische Patienten oder mit Protaminhydrochlorid zur Inaktivierung von Heparin behandelte Patienten (siehe Sektion 4.4).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig</i>	($\geq 1/10$)
<i>Häufig</i>	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
<i>Gelegentlich</i>	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
<i>Selten</i>	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
<i>Sehr selten</i>	($< 1/10.000$)
<i>Nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 2

Organsysteme	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (z.B. Urticaria)		Angioödem, anaphylaktischer Schock
<i>Herzerkrankungen</i>	Bradykardie		Rechtsherz- bzw. globales Herzversagen infolge pulmonaler Hypertonie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypotonie, Vasodilatation, Flush		schwere Hypotonie und Hypertonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Bronchospasmus, Dyspnoe		Pulmonal-arterielle Hypertonie, Lungenödem
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit, Erbrechen		
<i>Allgemeine Erkrankungen und</i>	Wärmegefühl		

Beschwerden am Verabreichungsort			
---	--	--	--

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax. +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei der Heparin-Neutralisation ist darauf zu achten, dass ein Überschuss an Protamin vermieden wird.

Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung von Protamin kann es in Folge des protamineigenen gerinnungshemmenden Effektes zu Blutungen kommen.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Im Falle einer Blutung muss die Anwendung von Protamin abgebrochen werden. Um festzustellen, ob Protamin zur Blutung beiträgt, sind der Heparin-Titrationstest und die Bestimmung der Thrombinzeit geeignet.

Durch die kontrollierte Gabe von Heparin bis zur Normalisierung der Thrombinzeit können diese Blutungen zum Stillstand gebracht werden.

Bei ausgeprägter Hypotonie kann die intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit und gegebenenfalls die Anwendung vasopressorischer Substanzen (Epinephrin, Dobutamin oder Dopamin) angezeigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidota. ATC-Code: V03AB14

Die Protamine sind stark basische niedermolekulare Proteine mit hohem Argininanteil (67%) und werden aus Testikeln von Salmenarten gewonnen.

Die Aufhebung der Wirkung von unfractioniertem Heparin erfolgt durch eine Heparin-Protamin-Interaktion. Das stark negativ geladene Heparin wird durch Bildung eines Komplexes mit dem positiv geladenen Protamin neutralisiert. Bei dieser Reaktion verliert das gebundene Heparin die gerinnungshemmende Wirkung.

1 ml Protamin neutralisiert 1000 I.E. Heparin *in vitro*.

In vivo werden geringere Mengen benötigt, da der Organismus selbst Heparin inaktiviert.

Nach intravenöser Gabe von Protamin tritt die heparinantagonisierende Wirkung innerhalb kürzester Zeit (Minuten) ein.

In Abwesenheit von Heparin gegeben, wirkt Protamin insbesondere in höherer Dosierung antikoagulatorisch.

Protamin antagonisiert nur zum Teil die Wirkung von fraktionierten, niedermolekularen Heparinpräparaten (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Tabelle 1).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Im Tierversuch fanden sich die höchsten Organkonzentrationen von Protamin in Leber und Niere.

Biotransformation

Protamin wird im Plasma enzymatisch inaktiviert, wobei der Protamin-Heparin-Komplex wahrscheinlich teilweise zerfällt und Heparin freigesetzt wird.

Elimination

Protamin wird hauptsächlich über die Nieren, zu einem geringeren Teil auch über Leber und Galle ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Halbwertszeit der Protamin- Heparin-Komplexe ca. 24 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des mutagenen, karzinogenen und reproduktionstoxischen Potentials mit Protamin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Salzsäure 25% bzw. Natriumhydroxidlösung zur pH-Einstellung und
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Protamin soll nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt verabreicht werden, insbesondere nicht mit Antibiotika (z.B. Cefazolin) oder Röntgenkontrastmitteln, da es zu Ausfällungen kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern! In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 farblose Glasampullen (Klasse 1) zu 5 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung (Verdünnung) sofort zu verwenden.

Bei der Entnahme ist darauf zu achten, dass der sterile Inhalt nicht (mikrobiologisch) kontaminiert wird.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 8137

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.08.1971

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.06.2013

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig