1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protamine sulfaat LEO Pharma 1400 anti-heparine IE/ml oplossing voor injectie en infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Protamine sulfaat 1400 anti-heparine IE/ml (stemt overeen met 10 mg/ml) geëxtraheerd uit de hom van de Onchorhynchus keta (zalm).

1 ml bevat 1400 anti-heparine IE protamine sulfaat (10 mg)
5 ml bevat 7000 anti-heparine IE protamine sulfaat (50 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie en infusie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Protamine sulfaat kan worden gebruikt:
- ter behandeling van overdosis of hemorragie tijdens heparine- of Laag Moleculair Gewicht Heparine (LMGH) therapieën.
- voor het neutraliseren van de anticoagulerende effecten van heparine of LMGH voor een chirurgische spoedingreep.
- voor het neutraliseren van de anticoagulerende effecten van heparine tijdens cardiopulmonaire bypass ingrepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Protamine sulfaat wordt toegediend als langzame intraveneuze injectie over een periode van ongeveer 10 minuten of als een continu, langzaam intraveneus infuus.
De grootste eenmalige injectie (bolus dosis) mag niet groter zijn dan 5 ml (7000 anti-heparine I.E./50 mg protamine sulfaat). Idealiter dient de dosis geleid te worden door bloedcoagulatiestudies. De geactiveerde partiële thromboplastinetijd (APTT), de geactiveerde stollingstijd (activated clotting time - ACT), anti Xa en protamine neutralisatietesten aan het ziekbed zijn hiervoor geschikt. Coagulatietesten worden doorgaans 5 tot 15 minuten na het toedienen van protamine sulfaat uitgevoerd. Bijkomende dosissen kunnen nodig zijn omdat protamine sulfaat sneller uit het bloed verdwijnt dan heparine en LMGH in het bijzonder. De verlengde absorptie na subcutane toediening van heparine of LMGH kan ook aanwijzen dat herhaaldosissen moeten worden gegeven.

Neutralisatie van heparine:
1 ml Protamine sulfaat LEO Pharma (10 mg protamine sulfaat) neutraliseert ongeveer 1400 I.E. heparine. Vermits heparine bij intraveneuze toediening een relatief korte halfwaardetijd heeft (30 minuten - 2 uren) moet de dosis protamine sulfaat aangepast worden al naargelang de tijd die verstreken is sinds de intraveneuze toediening van heparine werd gestaakt. De dosis protamine sulfaat die in verhouding staat tot de toegediende hoeveelheid heparine moet worden verminderd indien meer dan 15 minuten verstreken zijn sinds de stopzetting van de intraveneuze heparine-injectie.

Neutralisatie van Laag Moleculair Gewicht Heparine (LMGH):
De gebruikelijk aanbevolen dosis Protamine sulfaat LEO Pharma (10 mg protamine sulfaat) is 1 ml per 1000 anti Xa I.E. LMGH.
Protamine sulfaat neutraliseert de verschillende LMGH's op een verschillende manier; daarom moeten in geval van overdosis de specifieke richtlijnen van elke LMGH fabrikant geraadpleegd worden (zie rubriek 5.1).
Protamine sulfaat neutraliseert slechts gedeeltelijk de anti-Xa activiteit van de LMGH, en de neutralisatie wordt niet versterkt indien hogere dosissen protamine sulfaat dan aanbevolen toegediend worden.
Er bestaat een risico op onvolledige neutralisatie met slechts één injectie protamine sulfaat bij de neutralisatie van subcutaan toegediende LMGH. De absorptie fase vanuit de plaats van injectie leidt ertoe dat bijkomende LMGH aan de circulatie wordt toegevoegd (het zogenaamde "depot-effect"). In deze gevallen kan het herhaaldelijk toedienen van protamine sulfaat noodzakelijk zijn of kan men gebruik maken van een continu, langzaam intraveneus infuus. Er moet ook rekening worden gehouden met de halfwaardetijd van LMGH's bij het bepalen van de vereiste dosis protamine sulfaat in verhouding tot de tijd die verstreken is sinds de laatste dosis LMGH.

Cardiopulmonaire bypass procedures
Het wordt aanbevolen de dosis protamine sulfaat aan de hand van bloedcoagulatiestudies te bepalen. De geactiveerde partiële thromboplastinetijd (APTT), de geactiveerde stollingstijd (activated clotting time - ACT), anti Xa en protamine neutralisatietesten aan het ziekbed zijn hiervoor geschikt. Coagulatietesten worden doorgaans 5 tot 15 minuten na het toedienen van protamine sulfaat uitgevoerd. In de meeste gevallen wordt een dosis van 0,1 ml tot 0,2 ml (1 – 2 mg) Protamine sulfaat LEO Pharma intraveneus toegediend voor elke 100 gekregen heparine eenheden.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van protamine sulfaat bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van protamine sulfaat bij patiënten met lever-of nierfunctiestoornissen.

Ouderen
Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van protamine sulfaat bij ouderen.

Wijze van toediening

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat het toedienen van protamine sulfaat een anafylactische reactie kan veroorzaken moet materiaal voor reanimatie en shockbehandeling beschikbaar zijn.
Het toedienen van protamine sulfaat kan, in het bijzonder wanneer dit te snel gebeurt, ernstige hypotensie veroorzaken.

Risicofactoren voor overgevoeligheid (waaronder anafylactische reacties) voor protamine sulfaat zijn:
- allergie voor vis
- eerdere behandeling met protamine insuline, protamine sulfaat of protamine chloride
- onvruchtbaarheid bij mannen
- medische geschiedenis van vasectomie (bijvoorbeeld sterilisatie).

Indien protamine sulfaat wordt toegediend als levensreddende maatregel aan een patiënt met één van deze risicofactoren, dient de patiënt behandeld te worden onder extra medisch toezicht.

Buitensporige dosering van protamine sulfaat of toediening in de afwezigheid van heparine of LMGH kan de coagulatietijd verlengen aangezien protamine sulfaat zelf een anti-coagulerende werking heeft.

Een rebound anti-coagulatie effect van heparine/LMGH gepaard gaande met bloedingen, is in enkele gevallen gerapporteerd, ondanks initiële toereikende heparineneutralisatie door protamine sulfaat. Dit komt frequenter voor in het geval van extracorporale circulatie tijdens cardiovasculaire ingrepen, binnen 30 minuten tot 18 uren na het toedienen van protamine sulfaat. Deze rebound-bloedingen zijn het gevolg van herhaalde doseringen van protamine sulfaat.

Rebound-bloedingen kunnen ook optreden wanneer protamine sulfaat wordt gebruikt voor het neutraliseren van subcutaan toegediende heparine of LMGH, ten gevolge van continue afgifte van heparine of LMGH uit de subcutane injectieplaats, die werkt als een depot.

Bij patiënten die langdurige behandelingen ondergaan waarbij gebruik wordt gemaakt van herhaaldelijke dosissen van protamine sulfaat, moeten de stollingsparameters zoals de ‘activated clotting time’ (ACT), strikt opgevolgd worden.Vermits thrombocytopenie als gevolg van extracorporale circulatie kan worden verergerd door protamine sulfaat dient ook het aantal bloedplaatjes gecontroleerd te worden.

In geval van een overdosis heparine en bij afwezigheid van een duidelijke bloeding, moet ernstig worden overwogen of protamine sulfaat gebruikt dient te worden, waarbij de risico/voordelen ratio zal worden bepaald voor de individuele patiënt. De relatieve korte halfwaardetijd van heparine (vooral bij intraveneuze toediening) en de potentiële risico’s bij het gebruik van protamine sulfaat moeten worden afgewogen bij de beoordeling.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd anders dan studies met heparine en LMGH’s.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van protamine sulfaat bij zwangere vrouwen
Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de reproductietoxiciteit.
Het gebruik van protamine sulfaat wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met protamine sulfaat strikt noodzakelijk maakt.

Borstvoeding
Het is niet bekend of protamine sulfaat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met protamine sulfaat.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van protamine sulfaat op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Protamine sulfaat heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen is niet bekend en kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

De meest ernstige gemelde bijwerkingen zijn hypotensie, pulmonaire hypertensie en anafylactische reacties.
De bijwerkingen worden volgens MedDRA Soc naar orgaansysteem gerangschikt. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt volgens ernst.

Maagdarmstelselaandoeningen:
braken

Immuunsysteemaandoeningen:
Anafylactische reacties (waaronder anafylactische shock, soms fataal)
Overgevoeligheid

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Rugpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Pulmonaire hypertensie

Bloedvataandoeningen:
Hypotensie (waaronder bloeddruk verlaagd)*
Hemorragie
* Sommige van de hypotensiemeldingen kunnen een anafylactische oorzaak hebben.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Overgevoeligheid waaronder immuun-gemedieerde allergische reacties (zie rubriek 4.4 voor mogelijke risicofactoren).

Symptomen zoals urticaria of andere huiduitslag, perifere vasodilatatie, dyspneu of angio-oedeem zijn waargenomen. Meer ernstige reacties zijn bronchospasme, hypotensie met cardiale of circulatie stoornissen, bewustzijnsverlies en krampen. Fatale anafylactische shock is waargenomen na toediening van protamine sulfaat.

Verlengde hypotensie, geassocieerd met bradycardie, cyanose, stupor, syncope, verlies van bewustzijn of kortstondige hartstilstand.

Te snelle toediening van protamine kan hypotensie (voorbijgaande of ernstige) of bradycardie en een verhoogde kans of anafylactische reacties veroorzaken.

Pediatrische patiënten
Het veiligheidsprofiel bij kinderen is gelijk aan dit bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden in België via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be en in Luxemburg via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg – Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Overdosering

Klinisch effect van overdosering:
Overdosis kan hemorragie veroorzaken, vermits protamine sulfaat op zichzelf zwak een anticoagulerend effect heeft.
Bovendien werden bij vrijwilligers die zeer hoge dosissen (800 mg/70 kg) protamine sulfaat toegediend kregen, typische verschijnselen van het vrijkomen van histamine waargenomen al naargelang de dosis: jeuk, perifere vasodilatatie, vermoeidheid, gevoel van onbehagen, misselijkheid/overgeven, hoofdpijn, hyperventilatie en verhoging van de lichaamstemperatuur.

Behandelen van overdosering:
In geval van hemorragie als gevolg van een overdosis protamine sulfaat, moet de toediening van het product worden stopgezet. Om vast te stellen dat het protamine sulfaat bijdraagt tot de bloeding, is het gebruikelijk om in dit geval de heparine titratie test met protamine sulfaat en de bepaling van de plasma trombine tijd uit te voeren.
Bij ernstige bloedingen kan het nodig zijn over te gaan tot bloedtransfusie of transfusie van vers bevroren plasma of andere interventies. Het is mogelijk dat patiënten met hypotensie bijkomend intraveneuze vloeistof, zuurstof, adrenaline, dobutamine of dopamine nodig hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidota
ATC code: V03AB14

Protamine sulfaat is een sterk basische polycationische peptide, samengesteld uit een gezuiverd mengsel van peptidesulfaten, voornamelijk samengesteld uit de basische aminozuren arginine (meer dan 67%), proline, serine en valine. Wanneer protamine sulfaat bindt met de sterk zure heparine of LMGH, wordt een stabiel complex gevormd, zonder anticoagulerende activiteit.

Protamine sulfaat neutraliseert het anti-coagulerend effect van heparine. Het neutraliseert bijna volledig de anti-thrombine (anti IIa) werking van een laag moleculair gewicht heparine (LMGH) en neutraliseert gedeeltelijk zijn anti-Xa effect.

De neutralisatiegraad van protamine sulfaat werd voor verschillende LMGH's in-vitro bepaald.
De resultaten worden samengevat in onderstaande tabel:

	Anti Xa geneutraliseerd	**Anti IIa geneutraliseerd**
Reviparine	37%	>84%
Enoxaparine	46%	>87%
Nadroparine	51%	>89%
Dalteparine	59%	>93%
Tinzaparine	81%	>96%

Anti IIa activiteit werd geneutraliseerd tot onder de laagste kwantificatie limiet

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De werking van protamine sulfaat manifesteert zich snel: na intraveneuze toediening wordt heparine geneutraliseerd binnen de 5 tot 15 minuten. De metabolische transformatie van de protamine-heparine/protamine-LMGH-complexen is niet gekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen relevante pre-klinische veiligheidsgegevens als aanvulling van deze die reeds opgenomen werden in andere delen van de SKP.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur (voor pH aanpassing)
Natrium hydroxide (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Protamine sulfaat oplossingen zijn onverenigbaar met bepaalde antibiotica, met inbegrip van verschillende cephalosporines en penicillines.
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Moet onmiddellijk worden gebruikt na opening van de ampul.

Wanneer verdund wordt toegediend als een langzame infusie moet de oplossing onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening en verdunning , zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in kleurloze ampullen (type I glas)
Verpakkingen: 5 x 5 ml en 50 x 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Moet onmiddellijk worden gebruikt na opening van de ampul.
Resterende oplossing moet worden weggegooid.
Mag alleen worden gebruikt indien de oplossing helder is, zonder zichtbare deeltjes, en de ampul intact.
Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

Protamine sulfaat LEO Pharma kan worden toegediend als langzaam intraveneus infuus waarbij natrium chloride 9 mg/ml moet worden gebruikt.
Dergelijke mengsels mogen niet worden bewaard.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE316985

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

2008-08-04

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 10/2014

DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST: 11/2014