

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROMİN 5000 IU/5 mL İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul (5 mL) 50 mg Protamin sülfat (minimum 5000 IU heparini nötralize eder) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....45.0 mg

Sodyum hidroksit.....y.m

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PROMİN'in 1 mg'ı en az 100 IU heparini nötralize eder.

Heparin uygulamasından sonra görülen ciddi hemoraji vakalarında heparini inaktive etmek için kullanılır.

- Heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi esnasında doz aşımı veya kanamanın tedavisinde,
- Acil ameliyat öncesi heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinlerin antikoagülan etkilerini ortadan kaldırmak için,
- Arter ve kalp cerrahisi veya diyaliz işlemlerinde ekstrakorporeal sirkülasyon esnasında uygulanmış olan heparini nötralize etmek için de kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Protamin sülfat dozu, heparinin nötralize edilecek miktarına ve tipine, heparin enjeksiyonundan sonra geçen zamana ve uygulama yoluna bağlıdır.

İdeal olan, heparini nötralize etmek için gerekli olan dozun kan koagülasyon testlerine göre belirlenmesi veya protamin nötralizasyon testine göre hesaplanmasıdır. Hastalar, protamin uygulamasından 5-15 dakika sonra aktive parsiyel tromboplastin zamanı veya aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ölçülerek dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Aşırı miktarda protamin verilmesinden kaçınmak için, protamin sadece trombin zamanı normale dönüncüye kadar uygulanmalıdır. Fazla miktarda protamin uygulanırsa, protaminin kendisi antikoagulan etki gösterir ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir.

Protamin, heparine göre, özellikle düşük moleköl ağırlıklı heparine göre, kandan daha hızlı temizlenir. Bu nedenle daha fazla doz uygulanması gerekebilir.

Protamin uygulaması sadece ciddi vakalarda düşünölmelidir.

Yetişkinler:

Fraksiyone olmayan heparinlerin nötralizasyonu:

Heparin uygulanmasından sonra şiddetli kanama durumunda heparin tedavisi hemen durdurulmalıdır ve aşağıdaki gibi antagonist protamin uygulanmalıdır:

Genellikle, 1 mg protamin sülfat en az 100 IU muköz heparini veya 80 ünite akciğer heparinini nötralize eder. İntravenöz enjeksiyondan sonra 15 dakikadan fazla zaman geçmişse, protamin sülfat dozu azaltılmalıdır. İdeali, heparin aktivitesini nötralize etmek için gerekli olan doz, kan pıhtılaşma testleri ile ayarlanır veya protamin nötralizasyon testinden hesaplama ile belirlenmesidir.

Heparinin intravenöz enjeksiyonundan sonra 30-60 dakika geçmişse her 100 ünite muköz heparin için 0.5-0.75 mg protamin sülfat önerilir. 2 saat veya daha fazla süre geçmişse her 100 ünite muköz heparin için 0.25-0.375mg protamin sülfat uygulanmalıdır.

Eğer hastaya intravenöz infüzyonla heparin uygulanıyorsa, infüzyon durdurulur ve yavaş intravenöz enjeksiyonla 25-50 mg protamin sülfat verilir.

Eğer heparin subkutan olarak uygulanıyorsa, muköz heparinin her 100 ünitesi için 1 mg protamin sülfat verilmelidir, yavaş intravenöz enjeksiyonla 25-50mg verilmeli ve infüzyon süresi 8-16 saate ayarlanmalıdır.

Kardiyopulmoner by-pass sonrası heparinin tersine çevrilmesinde protaminin ya standart dozu verilir ya da aktive edilmiş pıhtılaşma zamanına göre doz titre edilir.

Hastalar protamin sülfat verilmesinden sonra 5-15 dakikada gerçekleştirilen kan pıhtılaşma testleri (ya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) veya aktive pıhtılaşma zamanı) kullanılarak dikkatle takip edilmelidir. Protamin kandan heparinden daha çabuk temizlendiğinden ilave dozlar gerekebilir. Ancak fazla miktarda uygulanan protaminin kendisi bir antikoagülan gibi davranır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin nötralizasyonu:

Aşırı dozda düşük molekül ağırlıklı heparinin etkilerini nötralize etmek için verilecek olan protamin sülfat dozu, uygulanmış olan düşük molekül ağırlıklı heparinin dozuna, ilacın verildiği andan itibaren geçen süreye ve kan pıhtılaşma çalışmalarına bakılarak belirlenir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin, eğer 8 saat önce uygulanmışsa, düşük molekül ağırlıklı heparinin her 100 anti faktör Xa birimi için (örneğin, dalteparin sodyum, Enoksaparin sodyum [1 mg Enoksaparin sodyumun yaklaşık olarak 100 ünite anti-faktör Xa aktivitesi vardır], tinzaparin sodyum) 1 mg protamin sülfat uygulanmalıdır.

Eğer aktive parsiyel trombolastin zamanı (aPTT), ilk protamin sülfat uygulamasından 2-4 saat sonrası ölçüldüğünde hala uzamış bulunmuşsa veya kanama devam ediyorsa ikinci protamin sülfat dozu uygulanmış olan düşük molekül ağırlıklı heparinin her 100 anti faktör Xa birimi için 0.5 mg olarak verilmelidir.

Enoksaparin uygulanması üzerinden 12 saatten uzun süre geçmişse protamin uygulaması yapılmasına gerek yoktur.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin anti- Xa aktivitesi, protamin sülfat ile tamamen geri dönüşümlü olmayabilir ve uygulamadan sonra 24 saate kadar sürebilir

Son heparin dozundan sonra geçen süre ile ilgili gerekli protamin sülfat dozu tahmin edilirken, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin daha uzun yarılanma ömrü (heparinin yaklaşık iki katı) de dikkate alınmalıdır.

Teorik olarak, son düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasının üzerinden bir yarı-ömür kadar zaman geçtikten sonra protamin sülfat dozu yarıya düşürülmelidir. Deri altı tabakası depolarından düşük molekül ağırlıklı heparinin emilimi olabileceğinden, düşük molekül ağırlıklı heparinin subkütan uygulamasını takiben, nötralizasyonu için protamin sülfatın aralıklı enjeksiyonları veya sürekli infüzyonu önerilmektedir. Hastalar dikkatle izlenmelidir. Protamin sülfat kandan, heparinden özellikle de düşük molekülü heparinden daha çabuk temizlendiğinden protaminin daha fazla dozlarına gerek duyulabilir.

Farklı düşük moleküllü heparinleri nötralize etmek için gereken protamin dozu aşağıdaki tabloda listelenmiştir:

Etkin madde	Dozaj
Nadroparin-Ca	Protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi yaklaşık olarak 160 IU anti-Xa nadroparin'i nötralize eder.
Dalteparin-Na	Protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, aPTT'nin gecikmesi üzerinde 100 IU dalteparin etkisini nötralize eder.
Enoksaparin-Na	Protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi 0.01 mL enoksaparin'e bağlı anti-faktör IIa aktivitesini nötralize eder.
Reviparin-Na	Protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, reviparin-Na'un 82 anti-Xa ünitesini nötralize eder.
Tinzaparin-Na	İntravenöz formu: Her 100 anti-Xa IU tinzaparin başına 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi
Sertoparin-Na	İntravenöz uygulanan protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, aPTT, trombin ve kanama zamanı üzerinde 200 IU sertoparin-Na'un antikoagülan etkisini hemen ve tamamen nötralize edebilir.

Ekstrakorporeal sirkülasyon sırasında heparinin nötralizasyonu:

Ekstrakorporeal sirkülasyon esnasında uygulanan her 100 ünite heparinin nötralizasyonu için genellikle 1.5 mg protamin sülfat kullanılır.

Ekstrakorporeal dolaşımda kullanım sonrasında heparin inaktivasyonu için protamin dozu tekrarlanan pıhtılaşma ölçümlerine (örneğin trombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı) dayalı olmalı ve uygulanacak doz buna göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli

PROMİN enjeksiyonu 10 mg/mL olacak şekilde tasarlanmıştır. 100 ila 200 mL serum fizyolojik içinde seyreltilerek damla infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

PROMİN yaklaşık 10 dakikalık bir süre içinde çok yavaş intravenöz enjeksiyon ile uygulanmalıdır. Protamin sülfatın bir defada uygulanan 10 dakikalık periyottaki dozu, 50 mg'dan daha fazla olmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yeni doğanlarda ve çocuklarda kullanımının güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

Önerilen dozun değiştirilmesi için hiçbir geçerli bilgi yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Protamin sülfat veya formülasyonda bulunan herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Protamin sülfat çok hızlı uygulanırsa, şiddetli hipotansiyon ve anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir. Resüsitasyon ve şok tedavisi için imkanlar (iş gücü, tıbbi ürünler ve aletler) mevcut olmalıdır.

Daha önceden PROMİN veya protamin içeren insülin tedavisi almış ve balık proteini alerjisi olanlar veya vazektomi geçirmiş hastalar anaflaktik reaksiyonlar açısından yüksek risk taşır. Bu tür reaksiyonlardan kaçınmak için, duyarlı hastalarda PROMİN yavaşça, tercihen bölüm 4.2'de tanımlandığı gibi serum fizyolojik içinde damla infüzyonu şeklinde uygulanmalıdır. Eğer protamin sülfata bir alerjik reaksiyon olasılığı varsa, uygun bir temel anti-alerjik tedavinin test dozu PROMİN'den önce uygulanmalıdır.

Ayrıca, protamin uygulanması kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Klinik ve deneysel gözlemler, protamin ile heparin nötralizasyonunun pulmoner arter basıncında bir artışa ve sistolik ve diyastolik kan basıncında, miyokard oksijen tüketiminde, kalp debisinde, kalp atım hızında ve sistemik vasküler dirençte bir düşüşe neden olabileceğini göstermiştir.

Protamin özellikle yüksek dozlarda antikoagülan etki de gösterebilir ve doz aşımı kanamayı artırmaya yol açabilir. Bu nedenle, heparin etkisi nötralize edildiğinde, daha fazla protamin

uygulanmaz. Heparin nötralizasyonu trombin zamanı ölçümüyle izlenebilir. Tekrarlanan protamin dozlarını içeren uzun süreli prosedür uygulanan hastalarda pıhtılaşma parametrelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. Bir rebound kanama etkisi, ameliyattan sonraki 18 saate kadar daha fazla protamin dozlarına cevap olarak ortaya çıkabilir.

Çökelti oluşabileceğinden, PROMİN sefazolin ile eşzamanlı olarak aynı yolda uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2).

Protamin sülfat oral antikoagülanların etkilerini tersine çevirmek için uygun değildir. Öncesinde heparine maruz kalmaksızın ortaya çıkan kanamalarda kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol (23mg) 'den daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Protamin heparinle bir kompleks oluşturur ve böylece heparinin etkinliğini nötralize eder.

Çökelti oluşabileceğinden, protamin diğer farmasötik ajanlarla, özellikle antibiyotikler (çeşitli sefalosporinler ve penisilin içeren bazı antibiyotikler) ve radyo kontrast ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Protamin sülfat, nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etkisinin şiddetini ve/veya süresini artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hamilelikte protamin sülfat kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PROMİN açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Protaminin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PROMİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PROMİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Protamin sülfat ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. Protamin sülfat hamile kadınlara uygulandığında fetüse zararlı olup olmayacağı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Protamin sülfat ile bugüne kadar ilacın doğurganlık üzerinde etkisini belirlemek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Uygulanabilir değildir. Ancak genellikle PROMİN uygulanması aktif araç kullanımına izin vermeyen tıbbi durumlarla sınırlandırılır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Heparinin antikoagülan etkisini nötralize etmek için gerekli olan dozdan daha fazlası uygulandığı zaman, protamin sülfat kendi antikoagülan etkisini gösterir. İntravenöz uygulama özellikle çok hızlı yapılırsa bulantı, kusma, sıcaklık hissi, yüz ve boyunda kızarma, bradikardi, dispne, ciddi hipotansiyon ve hipertansiyon görülebilir.

Nadir vakalarda alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, anafilaktik şok) gözlenmiştir. Bu tür reaksiyonlara predispozan faktörler: balık alerjisi, vazektomi, protamin-çinko insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalar veya heparini etkisizleştirmek için protamin ile tedavi edilen hastalar (bkz. Bölüm 4.4). Seyrek olarak önemli morbidite ve mortalite ile birlikte uzamış hipotansiyonlu non-kardiyojenik pulmoner ödem örnekleri olmuştur.

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Anafaktik ve anafaktoid reaksiyonlar (ör. ürtiker)

Seyrek: Anjiyoödem, anafaktik şok

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi

Seyrek: Sağ ventriküler kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyondan kaynaklanan kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, vazodilatasyon, yüz ve boyunda kızarma

Seyrek: Ciddi hipotansiyon ve hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Bronkospazm, dispne

Seyrek: Pulmoner arteriyal hipertansiyon, akciğer ödemi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Seyrek: Sarılık

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Sıcaklık hissi, halsizlik, yorgunluk

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Heparinin nötralizasyonu sırasında, protaminin fazlasının verilmesinden kaçınmak için dikkat edilmelidir.

Bulgular ve semptomlar

Protaminin kendi antikoagülan etkisi nedeniyle, PROMİN doz aşımı kanamaya neden olabilir.

Tedavi düzenlemesi

Trombin zamanı normal değerlere ulaşmaya kadar, heparinin kontrollü uygulanması ile kanama durdurulabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antidotlar

ATC Kodu: V03AB14

Protaminler, yüksek oranda arginin içeren düşük moleküler proteinlerdir. Çeşitli somon türlerinin testislerinden elde edilirler. Tek başına verildiğinde protaminin kendisi antikoagülan etkinlik gösterebilir. Protamin, heparinin güçlü bir antidotu olmasına rağmen kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Ancak, protaminler heparinle birleşerek antikoagülan etkinliği olmayan inaktif kompleksler oluştururlar. 1mg protamin sülfat, 80-120 ünite heparini nötralize eder. Ancak standardizasyon yöntemleri ve farklı kaynaklı heparinin (mukozal, akciğer) kullanımı protamine farklı yanıtlara neden olabilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)'in, antitrombin (anti IIa) aktivitesini neredeyse tamamen nötralize eder ve anti Xa etkisini kısmen nötralize eder.

Protamin sülfat ile farklı DMAH'lerin nötralizasyon derecesi *In-vitro* tespit edilmiştir.

Sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	Nötralize edilmiş Anti Xa	Nötralize edilmiş Anti IIa
Reviparin	37%	>84%
Enoxaparin	46%	>87%
Nadroparine	51%	>89%
Dalteparin	59%	>93%

Tinzaparin	81%	>96%
------------	-----	------

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulanan protaminin emilimi %100'e yakındır. Protamin sülfatın etkisi hızlı başlar. İntravenöz uygulamayı takiben, heparinin nötralizasyonu 5 dakika içinde gerçekleşir.

Dağılım:

Hayvan deneylerinde protaminin en yüksek konsantrasyonda bulunduğu organlar karaciğer ve böbrektir.

Biyotransformasyon:

Protamin sülfat plazmada enzimatik olarak inaktive edilir. Protamin-heparin kompleksinin nasıl metabolize olduğu bilinmemesine rağmen, kompleksin kısmen degrade olduğu ve böylece heparinin serbest kaldığı görülmektedir.

Eliminasyon:

İlaç başlıca böbrekler tarafından atılır, sadece küçük bir miktar karaciğer ve safra yolu ile atılır. İntravenöz uygulamadan sonra, protamin-heparin kompleksinin yarılanma ömrü yaklaşık 24 dakikadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Herhangi bir veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Protamin sülfat, heparinle bir kompleks oluşturur ve böylece heparinin etkinliğini nötralize eder. Çökelti oluşabileceğinden, çeşitli sefalosporinler ve penisilin içeren bazı antibiyotikler ile uyumsuzdur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Ampul açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Yavaş intravenöz infüzyon için seyreltilmiş olan çözeltisi de bekletilmeden hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml renksiz, Tip I kırılma noktalı 1 adet cam ampul/kutu.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Ampul açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Kalan çözelti atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Cinnah Cad. Yeşilyurt Sok. No.3/2 Çankaya/ANKARA

Tel: (0312) 427 43 57-58

Fax: (0312) 427 43 59

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/417

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ