

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004554 - 231117

СОГЛАСОВАНО

ПРОТАГЕМ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ПРОТАГЕМ®

Международное непатентованное наименование (МНН): протамина сульфат

Лекарственная форма: Раствор для внутривенного введения

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: протамина сульфат 10 мг;

Вспомогательное вещество: вода для инъекций до 1 мл

Описание: Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость

Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.

Код АТХ: V03AB14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Протамин является пептидом, специфическим антагонистом гепарина. Нейтрализует действие гепарина, обладает гемостатическим и слабым антикоагуляционным свойствами. Примерно 67 % аминокислотного состава протамина составляет аргинин, который делает его сильнощелочным поликатионным веществом с молекулярной массой 4,5 тыс.Да. Множественные положительно заряженные цепи протамина соединены с отрицательно заряженными группами ДНК. *In vitro*, при добавлении к протамину гепарина образуется стабильный преципитат за счет ионных взаимодействий. Молекула протамина содержит два активных центра, один из которых нейтрализует гепарин, а другой обладает умеренной антикоагулянтной активностью независимо от гепарина.

Активность препарата определяют по способности нейтрализовать противосвертывающее действие гепарина на бычьей или бараньей плазме *in vitro*, в присутствии избытка кальция хлорида. Активность выражается в единицах действия (ЕД). В 1 мл 1% раствора должно содержаться не менее 750 ЕД; 1 мг (75 МЕ) нейтрализует примерно 80 - 100 ЕД гепарина.

Эффективен при некоторых видах геморрагий, связанных с гепариноподобными нарушениями свертывания крови.

Фармакокинетика

При внутривенном введении эффект наступает мгновенно («на игле») и длится около 2 ч. Вместе с гепарином образуется неактивный комплекс, период полураспада которого составляет 24 минуты. Протамина сульфат инактивируется в плазме крови энзимами, тогда как протамин-гепариновый комплекс, по-видимому, разрушается в жировой ткани с высвобождением гепарина.

Протамина сульфат выводится из организма в основном почками и в меньшей степени через печень с желчью.

Показания к применению

- Кровотечения, вызванные передозировкой гепарина,
- перед операцией на фоне гепариновой терапии,
- после операций на сердце и кровеносных сосудах с экстракорпоральным кровообращением,
- гипергепаринемия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата,
- идиопатическая или врожденная гипергепаринемия (в таких случаях препарат не эффективен и может усилить кровоточивость),
- выраженная артериальная гипотензия,
- тромбоцитопения,
- недостаточность коры надпочечников,
- прием больными инсулинов, содержащих протамина сульфат, а также других лекарственных средств, содержащих протамина сульфат,
- наличие в сыворотке крови антител против протамина,
- аллергические реакции на рыбу в анамнезе,
- детский возраст, в виду отсутствия исследований в данной группе пациентов.

С осторожностью

Пациенты, принимавшие протамин–цинк инсулин для лечения сахарного диабета - возможны анафилактические реакции на протамин сульфат.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Слишком быстрое введение протамина сульфата может вызвать тяжелую гипотензию и анафилактоидные реакции. Следует строго соблюдать рекомендованный режим введения препарата. Должны быть доступны средства для реанимации и лечения шока. Пациенты, проходящие длительные процедуры с повторными дозами протамина, должны подвергаться тщательному контролю параметров свертывания крови.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные контролируемых клинических исследований влияния протамина сульфата на беременность отсутствуют, поэтому препарат рекомендуется назначать беременным пациенткам только в случае, когда ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный риск для плода.

Способность протамина сульфата проникать в грудное молоко неизвестна, поэтому рекомендуется во время терапии препаратом прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно струйно, медленно или капельно, под врачебным и лабораторным контролем свертываемости крови (в особенности, частичного времени генерации тромбоцитов (APTT) либо времени генерации свертываемости (ACT), для доведения до нормального, физиологического уровня способности к коагуляции).

При передозировке гепарина, струйно вводят со скоростью 1 мл (10 мг) раствор протамина сульфата в течение 3 минут. В случае необходимости инъекции повторяют с интервалами 15 – 30 минут, общая доза обычно составляет 5 мл (50 мг) раствора – вводят в течение 10 минут. Не следует вводить более 150 мг в течение 1 часа.

При спонтанных кровотечениях суточная доза составляет 5-8 мг/кг, внутривенно капельно вводят в 2 приема с интервалом в 6 ч.

Максимальная длительность лечения - 3 дня.

Доза препарата зависит от способа введения гепарина. Рассчитанную дозу растворяют в 300-500 мл 0.9% раствора натрия хлорида.

При болюсных инъекциях гепарина доза протамина сульфата уменьшается в зависимости от времени, прошедшего от введения гепарина, так как последний непрерывно удаляется из организма.

Время прошедшее после инъекции гепарина	Доза протамина сульфата в расчете на 100 МЕ гепарина
---	--

15 – 30 минут	1 – 1.5 мг
30 – 60 минут	0.5 – 0.75 мг
Свыше 2 часов	0.25 – 0.375 мг

Если гепарин вводился внутривенно капельно, необходимо прекратить инфузию гепарина и ввести 2.5 – 3 мл (25-30 мг) протамина сульфата.

Если гепарин вводился подкожно или внутримышечно доза протамина сульфата составляет 1.2 – 1.3 мг на каждые 100 МЕ гепарина.

Первые 25 – 50 мг протамина сульфата следует вводить внутривенно медленно, оставшуюся дозу – внутривенно капельно, в течение 8 – 16 часов.

Если при оперативном вмешательстве использовалось экстракорпоральное кровообращение – доза протамина сульфата составляет 1.2 – 1.3 мг на каждые 100 МЕ гепарина.

Применение для нейтрализации низкомолекулярного гепарина

Протамина сульфат применяется для нейтрализации низкомолекулярных гепаринов (НМГ), однако не способен полностью устранить антитромбическую активность: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 ЕД анти-IIa активности и не более 60% анти-Xa активности низкомолекулярных гепаринов. При выборе дозы протамина сульфата необходимо учитывать количество введенного низкомолекулярного гепарина, путь его введения, особенности фармакокинетики используемого препарата, а также время, прошедшее после последней инъекции низкомолекулярного гепарина.

Вводят протамина сульфат внутривенно или в виде инфузии медленно – 1 мг протамина сульфата на 100 анти-Xa МЕ недавно введенного низкомолекулярного гепарина. Через 8 часов после введения низкомолекулярного гепарина можно использовать половинную дозу протамина сульфата, через 12 ч введение препарата скорее всего не потребуется. Длительность сохранения эффекта низкомолекулярного гепарина обусловлена поступлением его из подкожной клетчатки поэтому, необходима инфузия расчетной дозы протамина сульфата в течении нескольких часов или повторное введение половинной дозы протамина сульфата при сохраняющемся кровотечении.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести ($КК \geq 30$ мл/мин и < 60 мл/мин) снижение дозы не требуется, у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин) дозу следует снизить на 25 %:

У пациентов с печеночной недостаточностью протамина сульфат следует применять с осторожностью.

Побочное действие

Нежелательные явления перечислены в соответствии с системно-органным классом и абсолютной частотой их возникновения.

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (не может быть оценена по имеющимся данным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - снижение артериального давления, брадикардия, легочная и системная артериальная гипертензия, некардиогенный отек легких. При быстром введении редко - падение артериального давления, тахикардия, острая сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: очень редко - бронхоспазм.

Со стороны органов кроветворения: редко - нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: редко - тошнота, рвота.

Со стороны иммунной системы: редко - кожная сыпь, зуд, реакции гиперчувствительности, анафилактикоидные реакции, анафилактический шок (в том числе со смертельным исходом). В редких случаях идиопатической и врожденной гипергепаринемии, при введении протамина сульфата, может наблюдаться "парадоксальный" эффект - усиление кровотечения.

Со стороны опорно-двигательной системы: очень редко - боль в спине.

Общие: редко - ощущение жара, гиперемия кожи, чувство нехватки воздуха (при чрезмерно быстром введении).

Передозировка

Передозировка может сопровождаться кровотечением, так как протамина сульфат обладает собственной антикоагулянтной активностью.

Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Протамина сульфат является антагонистом низкомолекулярных гепаринов. Может повышать интенсивность и длительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

Фармацевтически несовместим с производными препаратами из пенициллиновой и цефалоспориновой групп.

Несовместим с амидотризоевой и йокслагловой кислотой, а также с их производными, которые используются в диагностике.

Особые указания

Необходимо соблюдать осторожность при использовании протамина сульфата у пациентов с высоким риском аллергических реакций на протамин, поскольку существует риск развития анафилактического шока. Факторами риска развития подобных реакций является

аллергия на рыбу, вазэктомия, применение препарата у пациентов, принимавших протамин-цинк инсулин для лечения сахарного диабета или инактивации гепарина. Эти реакции проявляются после введения дозы от 15 до 35 мг протамина сульфата 1%. Таким пациентам перед операцией следует выполнить соответствующие контрольные тесты на повышенную чувствительность (аллергию) к протамину. В случае подтверждения аллергии на протамин, следует обдумать использование другого метода нейтрализации действия гепарина или ввести другое вещество, которое нейтрализует действие гепарина. Введение протамина сульфата пациенту следует осуществлять в условиях специализированного оснащения неотложной медицинской помощи, под врачебным контролем свертываемости крови.

Перед введением препарата следует убедиться в отсутствии гиповолемии у пациента, так как неадекватный объем крови увеличивает риск коллапса.

Протамина сульфат обладает собственной антикоагулянтной активностью и может удлинять время кровотечения при применении избыточных доз препарата. Такое кровотечение может контролироваться с помощью назначения гепарина натрия до возвращения тромбинового времени в пределы нормы.

- Не следует вводить более 150 мг протамина сульфата в течение 1 часа.
- Не следует вводить впервые 10 минут более 50 мг протамина сульфата.
- Не следует превышать рекомендуемую скорость введения препарата. Слишком быстрое введение препарата может спровоцировать усиление или проявление острых побочных явлений.
- Препарат Протамина сульфат не следует вводить одновременно с другими препаратами.
- Неиспользованные остатки препарата и его отходы следует немедленно утилизировать.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Принимая во внимание развитие возможных побочных эффектов препарата, и специфику применения следует отказаться от управления транспортным средством и осуществления работ с другими потенциально опасными механизмами.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 10 мг/мл.

По 5 мл в ампулы из нейтрального бесцветного стекла марки НС – 1 или НС – 3 (Европейская Фармакопея- 8.4.; ТУ У 00480945-005-96 ГФУ 1.1./ISO 9187 или по ТУ 9462-001-

