

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ, 10 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: протамина сульфат.

Каждый мл раствора содержит 10 мг протамина сульфата.

Каждая ампула содержит 20 мг протамина сульфата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в следующих случаях:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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

При спонтанных кровотечениях суточная доза составляет 5–8 мг/кг, вводят внутривенно капельно 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):

1. 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 международных единиц (МЕ) гепарина
15–30 мин	1–1,5 мг
30–60 мин	0,5–0,75 мг
<u>Свыше 2 ч</u>	<u>0,25–0,375 мг</u>

2. Если гепарин вводился внутривенно капельно, необходимо прекратить инфузию гепарина и ввести 2,5–3 мл (25–30 мг) протамина сульфата.

3. Если гепарин вводился подкожно или внутримышечно – доза протамина сульфата составляет 1,2–1,3 мг на каждые 100 МЕ гепарина.

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

5. 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 единиц действия (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 ч 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 течение нескольких часов или повторное введение половинной дозы протамина сульфата при сохраняющемся кровотечении.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) ≥ 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 %.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Данных о применении препарата у детей нет.

Безопасность и эффективность применения протамина сульфата у детей не изучали, поэтому препарат не применяют у данной категории пациентов.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к протамина сульфату;
- идиопатическая или врожденная гипергепаринемия (в таких случаях препарат не эффективен и может усилить кровоточивость);
- выраженная артериальная гипотензия;
- тромбоцитопения;
- недостаточность коры надпочечников;
- прием пациентами 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;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия исследований в данной группе пациентов).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациентам, принимающим протамина сульфат, – возможны анафилактические реакции на протамина сульфат.

Пациентам 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.

Особые указания

Необходимо соблюдать осторожность при применении 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, вазэктомию, 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 ч.

Не следует вводить в первые 10 мин более 50 мг протамина сульфата.

Не следует превышать рекомендуемую скорость введения препарата. Слишком быстрое введение препарата может спровоцировать усиление или проявление острых нежелательных реакций.

Препарат не следует вводить одновременно с другими препаратами.

Неиспользованные остатки препарата и его отходы следует немедленно утилизировать.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 йоксагловой кислотой, а также с их производными, которые используются в диагностике.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися при применении протамина сульфата, были: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анафилактоидные реакции, анафилактический шок, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность, некардиогенный отек легких, системная артериальная гипертензия и снижение артериального давления.

Резюме нежелательных реакций

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией (СОК) и с частотой их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$;

$<1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения 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 кровоточивости.

Нарушения со стороны сердца: очень редко – брадикардия, некардиогенный отек легких. При быстром введении редко – тахикардия, острая сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко – снижение артериального давления, легочная и системная артериальная гипертензия. При быстром введении редко – падение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения: редко – тошнота, рвота.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень редко – боль в спине.

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко – ощущение жара, гиперемия кожи, чувство нехватки воздуха (при чрезмерно быстром введении).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие лечебные средства; антидоты.

Код АТХ: V03AB14

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении эффект наступает мгновенно («на игле») и длится около 2 ч.

Биотрансформация

Вместе с гепарином образуется неактивный комплекс, период полураспада которого составляет 24 мин. Протамина сульфат инактивируется в плазме крови энзимами, тогда как протамин-гепариновый комплекс, по-видимому, разрушается в жировой ткани с высвобождением гепарина.

Элиминация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 4 до 25 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 или 5 мл в ампулы с точкой или кольцом излома бесцветного нейтрального стекла с классом сопротивления гидролизу HGA1 (первый гидролитический).

На ампулы дополнительно наносят три цветных/маркировочных кольца (верхнее – зеленое, среднее – белое, нижнее – красное) или без дополнительных цветных/маркировочных колец.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (ПВХ).

По 1, 2, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 5 или 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары с гофрированным вкладышем.

Допускается нанесение на пачку двух этикеток защитных перфорированных из полипропиленового двуосноориентированного материала с поверхностным покрытием (контроль первого вскрытия).

Упаковка для стационаров

По 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 50 или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона гофрированного.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20

Тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

Адрес электронной почты: info@ellara.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20

Тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

Адрес электронной почты: info@ellara.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет: <http://eec.eaeunion.org>».