

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

Протамин-Бинергия, 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 объемом 2 мл содержит 20 мг протамина сульфата.

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 50 мг протамина сульфата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

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

Лекарственный препарат Протамин-Бинергия показан к применению у взрослых по следующим показаниям:

- кровотечения, вызванные передозировкой гепарина;
- перед операцией у больных, которые принимают гепарин с лечебной целью;
- после операций на сердце и кровеносных сосудах с экстракорпоральным кровообращением;
- гипергепаринемия.

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

Доза препарата зависит от способа введения гепарина. Вычисленную дозу препарата 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 МЕ гепарина |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 15-30 минут                              | 1,2-1,3 мг                                           |

|               |               |
|---------------|---------------|
| 30-60 минут   | 0,5-0,75 мг   |
| Свыше 2 часов | 0,25-0,375 мг |

2. Если гепарин вводился внутривенно капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25-30 мг протамина сульфата.
3. При подкожных и внутримышечных инъекциях гепарина, доза протамина сульфата составляет 1,2-1,3 мг на каждые 100 МЕ гепарина.  
Первые 25-50 мг протамина сульфата следует ввести внутривенно медленно, а оставшуюся дозу - внутривенно капельно в течение 8-16 часов. Возможно дробное введение протамина сульфата, что требует контроля активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Например, если введено подкожно 20000 МЕ гепарина, через 2 часа происходит резорбция гепарина из комплексов с протамином по 3333 МЕ гепарина, в связи с этим следующая доза протамина сульфата составляет 33 мг.
4. В случае использования экстракорпорального кровообращения при оперативном вмешательстве, доза протамина сульфата составляет 1,2-1,3 мг на каждые 100 МЕ гепарина. При определении дозы протамина сульфата необходимо учитывать путь введения гепарина.

Максимальная длительность лечения – 3 дня.

При гипергепаринемии, связанной с экстракорпоральным кровообращением, дозу препарата можно увеличить; в этих случаях препарат вводят капельно.

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

При передозировке гепарина струйно вводят 1 мл (10 мг) протамина сульфата в течение 2 мин. В случае необходимости инъекции повторяют с интервалами 15-30 мин, общая доза обычно составляет 5 мл (50 мг).

#### Максимальные рекомендованные дозы

Максимальная рекомендованная доза составляет 150 мг/ч.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста коррекция доз не требуется (за исключением пациентов с нарушениями функции почек).

##### *Пациенты с нарушениями функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК)  $\geq 30$  мл/мин и  $< 60$  мл/мин) снижения дозы не требуется, у

пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) дозу следует снизить на 25 %.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

С осторожностью применять при печеночной недостаточности.

#### Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Препарат Протамин-Бинергия применяется внутривенно струйно медленно или капельно под контролем свертываемости крови.

Протамина сульфат применяется для нейтрализации низкомолекулярных гепаринов (НМГ), однако он не способен полностью устранить их антитромботическую активность: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 МЕ анти-Ха активности и не более 60 % анти-Ха 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 медленно (1 мг протамина сульфата на 100 анти-Ха МЕ недавно введенного низкомолекулярного гепарина) или в виде инфузии. Через 8 ч после внутривенного капельного введения низкомолекулярного гепарина можно использовать половинную дозу протамина сульфата, через 12 ч протамина сульфат скорее всего не требуется. Длительное сохранение эффекта низкомолекулярного гепарина, продолжающего поступать из подкожной клетчатки, делает оправданной инфузию расчетной дозы протамина сульфата в течение нескольких часов или повторное введение половинной дозы при сохраняющемся кровотечении.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- 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;

- аллергические реакции на рыбу в анамнезе.

Опыт медицинского применения у детей ограничен.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью:

Введение проводят под контролем свертываемости крови. Перед введением следует убедиться в адекватности объема крови больного (гиповолемия увеличивает риск коллапса).

Необходимо соблюдать осторожность при применении протамина сульфата у пациентов с высоким риском аллергических реакций на препарат, поскольку существует риск возникновения анафилактического шока. Факторами риска развития таких реакций могут быть аллергия на рыбу, вазэктомия, применение протамин-цинк-инсулина у пациентов с сахарным диабетом или протамина сульфата для инактивации гепарина. Следует осуществлять введение препарата в условиях специализированного отделения, имеющего необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи.

Необходимо оценить соотношение пользы и риска перед применением протамина сульфата у пациентов с передозировкой гепарина, но без признаков кровотечения.

У пациентов, которым повторно назначается протамина сульфат, необходимо проведение мониторинга системы гемокоагуляции.

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

Возможно возникновение «феномена отдачи» с развитием кровотечений, несмотря на адекватное ингибирование активности гепарина натрия.

Возможно проявление перекрестной повышенной чувствительности у больных сахарным диабетом, получающих протамин-цинк-инсулин. У больных, принимавших протамин-цинк-инсулин для лечения сахарного диабета, возможны анафилактические реакции на протамина сульфат.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Протамина сульфат является антагонистом низкомолекулярных гепаринов.

Фармацевтически несовместим с цефалоспоридами и пенициллинами.

Может повышать интенсивность и длительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

О взаимодействии с другими лекарственными средствами данных нет.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### **Беременность**

До настоящего времени контролируемые клинические и доклинические исследования влияния протамина сульфата на беременность не проводились. Препарат назначают беременным только в случае, если ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

##### **Лактация**

Неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

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

Учитывая возможные побочные эффекты препарата, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и осуществлении потенциально опасных видов деятельности.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

Данные о частоте развития нежелательных реакций (НР) отсутствуют.

Частота неизвестна (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

##### **Резюме нежелательных реакций**

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* кожная сыпь, зуд, развитие анафилактических реакций, реакции гиперчувствительности, анафилактический шок (в том числе со смертельным исходом).

*Нарушения со стороны сердца:* снижение артериального давления, брадикардия, легочная и системная артериальная гипертензия, некардиогенный отек легких.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* бронхоспазм.

*Желудочно-кишечные нарушения:* тошнота, рвота.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:* боль в спине.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* 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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Передозировка может сопровождаться кровотечением, т.к. протамин 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

Антагонист гепарина. Инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним.

Протамин является пептидом, получаемым из зрелых семенников различных рыб в виде сульфата или хлорида, и используется для нейтрализации противосвертывающего эффекта гепарина. Примерно 67 % аминокислотного состава протамина составляет аргинин, который делает его сильно щелочным 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 биологическим методом по способности нейтрализовать противосвертывающее действие гепарина на бычьей или бараньей плазме *in vitro*, в присутствии избытка кальция хлорида. Активность выражается в международных единицах действия (МЕ). В 1 мл препарата должно содержаться не менее 750 МЕ. 1 мг (75 МЕ) протамина сульфата нейтрализует примерно 85 МЕ гепарина натрия.

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

Хотя препарат считают антагонистом гепарина, в больших дозах он сам способен оказать антикоагулирующее действие, что иногда ошибочно оценивают как результат недостаточной нейтрализации гепарина.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

При внутривенном введении эффект наступает с момента введения и длится около 2 ч.

### Биотрансформация

Вместе с гепарином образует 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 через почки и в меньшей степени – через печень (с желчью).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Серной кислоты 0,05 М раствор (для коррекции pH до 4,0-6,0)

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Протамин-Бинергия не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

4 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С, не допускать замораживания.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 2 мл, 5 мл препарата в ампулы из прозрачного бесцветного стекла 1-го или 2-го гидролитического класса или нейтрального стекла марки НС-3 с цветной точкой излома и насечкой или цветным кольцом излома.

По 5 ампул в контурную пластиковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной и фольги алюминиевой или материала упаковочного.

По 1, 2 контурные пластиковые упаковки (поддона) или контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

#### *Упаковка для стационаров*

По 50, 100 контурных пластиковых упаковок (поддонов) или контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

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**

Нет особых требований к утилизации.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «Бинергия»

143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69, эт. /помещ. 1/41, офис 106А

Тел.: 8-(495)-580-55-02

Факс: 8-(495)-580-55-03

Электронная почта: info@binergia.ru

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Бинергия»

143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69, эт. /помещ. 1/41, офис 106А

Тел.: 8-(495)-580-55-02

Факс: 8-(495)-580-55-03



Электронная почта: info@binergia.ru

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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