

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

Протамин-Ферейн, 10 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: протамина сульфат.

Каждый мл раствора содержит 10 мг протамина сульфата.

Каждый флакон содержит 50 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.

Прозрачная, бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

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

Протамин-Ферейн показан к применению у взрослых:

- 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) раствора протамина сульфата в течение 2 минут. 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, 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 международных единиц (МЕ) гепарина
15 – 30 мин	1,2 – 1,3 мг
30 – 60 мин	0,5 – 0,75 мг
Свыше 2 ч	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 ч.

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 НМГ. При выборе дозы протамина сульфата необходимо учитывать количество введенного НМГ, 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 НМГ. Через 8 ч после введения НМГ можно использовать половинную дозу протамина сульфата, через 12 ч введение препарата скорее всего не потребуется.

Длительность сохранения эффекта НМГ 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 пожилого возраста

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

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

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

Данные отсутствуют.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к протамина сульфату 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,
- наличие в сыворотке крови антител против протамина,
- аллергические реакции на рыбу в анамнезе,
- детский возраст, ввиду отсутствия исследований в данной группе пациентов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациенты, принимавшие протамин-цинк инсулин для лечения сахарного диабета

Возможны анафилактические реакции на протамина 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.

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 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 Протамин-Ферейн 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 или работы с другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: кожная сыпь, зуд, реакции гиперчувствительности, анафилактические 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

Редко (при быстром введении): тахикардия, острая сердечная недостаточность.

Очень редко: брадикардия

Нарушения со стороны сосудов

Редко (при быстром введении): падение артериального давления.

Очень редко: снижение артериального давления, легочная и системная артериальная гипертензия, некардиогенный отек легких.

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).

Сообщение 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: + 7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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.

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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

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.

Фармацевтически несовместим с цефалоспоридами и пенициллинами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконы вместимостью 10 мл из стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые алюминиевыми колпачками или комбинированными колпачками из алюминия и пластмассы.

По 2 или 5 мл в ампулы нейтрального стекла.

По 5 флаконов или ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5, 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с вставкой с ячейками для флаконов в 1 или 2 ряда из картона.

По 5, 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с вставкой с ячейками для ампул в 1 или 2 ряда из картона.

Упаковка для стационаров

По 50, 108 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

По 10 контурных ячейковых упаковок с флаконами или по 10, 100, 200 контурных ячейковых упаковок с ампулами вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Брынцалов-А»

117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Брынцалов-А»

117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1

Телефон: 8 (499) 611–54–91

Телефон/факс: 8 (499) 611–13–55

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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