

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Протамин, 10 мг/мл, раствор для внутреннего введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: протамина сульфат.

Каждый мл раствора содержит 10 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

Препарат Протамин показан к применению у взрослых при следующих показаниях:

- 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 раствор препарата Протамин вводят со скоростью 1 мл (10 мг) в течение 2 мин. В случае необходимости инъекции повторяют с интервалами 15 – 30 мин, общая доза обычно составляет 5 мл (50 мг) раствора, который вводят в течение 10 мин. Не следует вводить более 150 мг препарата в течение 1 ч.

При спонтанных кровотечениях суточная доза препарата 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	1,2 – 1,3 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) препарата Протамин.

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 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 препарата Протамин необходимо учитывать количество введенного НМГ, путь его введения, особенности фармакокинетики используемого препарата, а также время, прошедшее после последней инъекции низкомолекулярного гепарина.

Вводят Протамин внутривенно или в виде инфузии медленно – 1 мг протамина сульфата на 100 анти-Xa МЕ недавно введенного низкомолекулярного гепарина. Через 8 ч после введения НМГ можно использовать половинную дозу Протамина, через 12 ч введение препарата скорее всего не потребуются.

Длительность сохранения эффекта НМГ обусловлена поступлением его из подкожной клетчатки, поэтому необходима инфузия расчетной дозы Протамина в течении нескольких часов или повторное введение половинной дозы Протамина при сохраняющемся кровотечении.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью препарат Протамин следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Протамин у детей не изучали, поэтому препарат не применяют у данной категории больных.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Протамин 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 протамину 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 протамин сульфат, а также других лекарственных средств, содержащих протамин сульфат,
- наличие в сыворотке крови антител против протамин сульфат.
- аллергические реакции на рыбу в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении препарата

Препарат следует применять с осторожностью:

Пациенты, принимавшие протамин-цинк инсулин для лечения сахарного диабета

Возможны анафилактические реакции на протамин сульфат.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Слишком быстрое введение протамин 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 протамин сульфата, должны подвергаться тщательному контролю параметров свертывания крови.

Необходимо соблюдать осторожность при использовании протамин сульфата у пациентов с высоким риском аллергических реакций на протамин сульфат, 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 протамин сульфата 1 %. Таким пациентам перед операцией следует выполнить соответствующие контрольные тесты на повышенную чувствительность (аллергию) к протамин сульфату. В случае подтверждения аллергии на протамин сульфат, следует обдумать использование другого метода нейтрализации действия гепарина или ввести другое вещество, которое нейтрализует действие гепарина. Введение протамин 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 впервые 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 не следует вводить одновременно с другими лекарственными 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 амидотризовой 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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Редко	Нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
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.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Редко	При быстром введении – тахикардия, острая сердечная недостаточность.
Очень редко	Брадикардия.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Редко	При быстром введении – падение артериального давления.
Очень редко	Снижение артериального давления, легочная и системная артериальная гипертензия, некардиогенный отек легких.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень редко	Бронхоспазм.
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Редко	Тошнота, рвота.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Редко	Боль в спине.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
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

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

Телефон: + 7 (800) 550–99–03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или np@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

Симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие лечебные средства; антидоты.

Код АТХ: V03AB14.

Механизм действия

Протамина сульфат 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.

Фармакодинамические эффекты

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)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл в ампулы из нейтрального бесцветного стекла марки НС – 1 или НС – 3, с насечками, кольцами или точками надлома или без них.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку (поддон).

По 1 или 2 контурные упаковки (5 или 10 ампул) вместе с листком-вкладышем и ножом ампульным или скарификатором ампульным помещают в пачку картонную. При упаковке ампул с насечками, кольцами или точками надлома скарификаторы или ножи ампульные не вкладывают.

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

ООО «БрейнФарм»

142201, Российская Федерация, Московская область, г.о. Серпухов, г. Серпухов, ул. Дальняя, д. 2А

Тел.: 8 (916) 670-30-25

Электронная почта: cerekard@yandex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «БрейнФарм»

142201, Московская область, г.о. Серпухов, г. Серпухов, ул. Дальняя, д. 2А

Тел.: 8 (916) 670-30-25

Электронная почта: cerekard@yandex.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Протамин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.