

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Протамина сульфат

Международное непатентованное или группировочное наименование: Протамина сульфат

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав (на 1 мл):

Действующее вещество:

Протамина сульфат - 10,0 мг

Вспомогательное вещество:

Вода для инъекций - до 1,0 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 мин. 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, ввиду отсутствия исследований в данной группе пациентов.

С осторожностью

Пациентам, принимающим протамин-цинк инсулин для лечения сахарного диабета – возможны анафилактические реакции на протамина сульфат.

Пациентам с печеночной недостаточностью.

Слишком быстрое введение протамина сульфата может вызвать тяжелую гипотензию и анафилактикоидные 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 (АРТГ) либо времени генерации свертываемости (АСТ), 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 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 МЕ гепарина
15 – 30 мин	1 – 1,5 мг
30 – 60 мин	0,5 – 0,75 мг
Свыше 2 ч	0,25 – 0,375 мг

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 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.

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.

Использование в педиатрии

Данных о применении препарата у детей нет.

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

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 (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ 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 кровоточивости.

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 амидотризовойой и йоксагловой 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 протамина, поскольку существует

риск развития анафилактического шока. Факторами риска развития подобных реакций является аллергия на рыбу, вазэктомию, применение препарата у пациентов, принимавших протамина-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 побочных явлений.

Препарат 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 2 мл или 5 мл в ампулы нейтрального стекла с точкой или кольцом излома.

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

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) либо из пленки полиэтилентерефталатной (ПЭТФ).

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

На пачку дополнительно наносят две этикетки защитные перфорированные из полипропиленового двуосноориентированного материала с поверхностным покрытием (контроль первого вскрытия).

Упаковка для стационаров. 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

50 или 100 контурных ячейковых упаковок с ампулами вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона гофрированного.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский р-н, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20, стр. 2

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский р-н, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20
тел./факс: (49243) 6-42-22, (49243) 6-42-24

Начальник отдела регистрации

ООО «Эллара»



Виноградова И.В.