

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protamina Meda 50 mg/5 ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Una fiala contiene

*Principio Attivo:*

Protamina cloridrato 50 mg.

*Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1*

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Per neutralizzare l'azione dell'eparina.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Protamina Meda viene somministrata per via endovenosa; è invece inattiva per via intramuscolare o sottocutanea. La somministrazione endovenosa deve essere effettuata molto lentamente o mediante infusione lenta dopo diluizione. Per evitare reazioni anafilattiche nei pazienti predisposti, una fiala di Protamina Meda deve preferibilmente essere somministrata come infusione goccia a goccia, in 100-200 ml di soluzione fisiologica. La soluzione per l'infusione deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. La quantità di Protamina Meda effettivamente necessaria dipende dalla quantità di eparina circolante nel sangue.

#### **Inattivazione di eparina dopo la circolazione extracorporea**

Per l'inattivazione dell'eparina dopo l'uso della circolazione extracorporea si può ricorrere a Protamina Meda nelle quantità necessarie, modificando il dosaggio in base a determinazioni ripetute della coagulazione (tempo di trombina, tempo di tromboplastina parziale attivata).

Un ml di protamina 1000 UI / ml (pari a 10 mg / ml) neutralizza circa 1000 UI di eparina.

L'attività di anticoagulanti cumarinici non viene neutralizzata dalla Protamina Meda.

#### **Neutralizzazione di eparina non frazionata**

In caso di grave sanguinamento dopo somministrazione di eparina, il trattamento con eparina deve essere sospeso immediatamente e

l'antagonista protamina cloridrato deve essere somministrato come segue:

Per via endovenosa iniettare una fiala di Protamina Meda. A seconda della gravità può essere necessario ripetere la somministrazione di una fiala di Protamina Meda una volta o più volte a intervalli di 15 minuti.

La dose di protamina cloridrato da somministrare dipende dal tipo e la quantità di eparina che devono essere neutralizzati nel sangue circolante.

Solitamente, la dose di protamina cloridrato che deve essere somministrata nella chirurgia cardiovascolare è determinata dal tempo di coagulazione attivato (ACT), in quanto dipende sia dalla quantità di eparina somministrata sia da quando è stata fatta l'ultima somministrazione di eparina.

Tuttavia, data la breve emivita dell'eparina, la quantità di protamina necessaria per la sua neutralizzazione si riduce man mano che aumenta il tempo trascorso dall'iniezione.

### **Neutralizzazione di eparina a basso peso molecolare (LMW)**

Quando viene neutralizzata l'eparina a basso molecolare, deve essere considerata la possibilità di una rapida e quasi completa neutralizzazione della loro attività anti-fattore IIa da parte della protamina cloridrato. A seconda del tipo di eparina a basso peso molecolare, viene mantenuta un'attività anti-fattore Xa residua tra il 40 e l'80%. La dose di protamina cloridrato necessaria per neutralizzare le diverse eparine a basso peso molecolare è elencata nella tabella seguente:

Sostanza attiva	Dose
nadroparina-Ca	1 mg o 100 unità anti-eparina di protamina cloridrato neutralizzano circa 160 UI anti-Xa nadroparin
dalteparina-Na	1 mg o 100 unità anti-eparina di protamina cloridrato neutralizzano l'effetto di 100 UI dalteparin sul prolungamento dell' aPTT
enoxaparina-Na	1 mg o 100 unità anti-eparina di protamina cloridrato neutralizzano l'attività anti fattore IIa indotta da 0,01 ml enoxaparina
reviparina-Na	1 mg o 100 unità anti-eparina di protamina cloridrato neutralizzano 82 unità anti-Xa di reviparina-Na
tinzaparina-Na	Forma endovenosa: 1 mg o 100 unità anti-eparina per 100 UI anti-Xa tinzaparina
certoparina-Na	1 mg o 100 unità anti-eparina di protamina cloridrato somministrato per via endovenosa possono immediatamente e completamente neutralizzare l'effetto anticoagulante di 200 UI

	certoparina-Na su aPTT, trombina e tempo di sanguinamento.
--	--

La somministrazione di Protamina Meda deve essere considerata solo in casi gravi, poichè l'eccesso di protamina cloridrato esercita anch'esso un effetto anticoagulante e può indurre reazioni anafilattiche. Per evitare di dare una quantità eccessiva di protamina cloridrato, Protamina Meda deve essere somministrato solo fino alla normalizzazione del tempo di trombina.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*Avvertenze:*

La somministrazione di Protamina comporta il rischio di reazioni anafilattiche, che includono anche broncospasmo, collasso cardiocircolatorio, arresto cardiaco, inclusi gli effetti che ne conseguono. Per questo motivo devono essere prese tutte le misure sia di ordine generale che di tipo farmacologico necessarie per essere in grado di trattare tali reazioni. Inoltre, durante la somministrazione di protamina, è obbligatorio un adeguato monitoraggio del sistema cardiovascolare.

Pazienti che vengono pre-trattati con protamina 1000 UI / ml o protamina contenente insulina e coloro che soffrono di allergia alle proteine del pesce o che hanno subito una vasectomia sono a più alto rischio di reazioni anafilattiche. Per evitare tali reazioni nei pazienti predisposti Protamina Meda deve essere somministrata lentamente, preferibilmente per infusione goccia a goccia diluita in soluzione salina fisiologica come descritto nel paragrafo 4.2.

*Precauzioni per l'uso:*

L'iniezione endovenosa del farmaco deve essere praticata lentamente (2-5 minuti). Dopo 15 minuti dalla prima, si potrà iniettare una seconda fiala. Ulteriori somministrazioni di Protamina Meda devono essere precedute da esami di laboratorio sulla coagulazione ematica.

Un eccesso di Protamina Meda determina allungamento del tempo di coagulazione e un sovradosaggio può portare ad aumento del sanguinamento.

Per questo motivo una volta che l'eparina è stata neutralizzata, non bisogna somministrare un eccesso di protamina. La neutralizzazione dell'eparina può essere monitorata con la misurazione del tempo di trombina.

Qualora si ritenga possibile il verificarsi di una reazione allergica alla protamina, è opportuno somministrare una terapia farmacologica antiallergica di base in dose sufficiente e somministrare una dose di prova, prima dell'uso della Protamina.

La protamina non deve essere somministrata in concomitanza alla cefazolina attraverso la stessa via, in quanto sono state osservate reazioni di precipitazione (vedi anche 6.2).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Protamina Meda neutralizza l'eparina formando un complesso. Protamina Meda non deve essere mescolata con altri farmaci, in particolare modo con antibiotici o mezzi di contrasto, poiché può dar luogo alla formazione di precipitati.

#### **4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento**

Non è noto se la protamina possa creare danni al feto quando venga somministrata a donne gravide o se possa influire sulle capacità riproduttive. Pertanto Protamina Meda deve essere somministrata a donne gravide solo in caso di effettiva necessità e quando i possibili benefici superano i potenziali rischi per il feto.

Non è noto se la protamina sia escreta nel latte materno; qualora sia indicata la sua somministrazione in una donna che allatta, è consigliabile interrompere l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non noti.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Possono comparire, specialmente in seguito alla somministrazione rapida per via endovenosa, nausea, vomito, sensazione di calore, vampate, bradicardia, dispnea, grave ipotensione e ipertensione. In rari casi si sono osservate reazioni allergiche, anche gravi, con stato di shock.

Le reazioni di ipersensibilizzazione al farmaco, di vario genere e a sede diversa, sembrano svilupparsi in soggetti predisposti, particolarmente in pazienti con anamnesi di allergia al pesce, in pazienti sottoposti a vasectomia, in pazienti diabetici in terapia con insulina-zinco-protamina oppure in caso di precedente esposizione alla protamina per neutralizzare l'eparina.

Contrariamente a quanto succede con altri sali di protamina, con protamina cloridrato non è stato osservato alcun fenomeno di rebound all'eparina (questo significa riduzione della inattivazione dell'eparina prima della eliminazione dei complessi eparina-protamina dopo circolazione extracorporea).

Non è stato stabilito se l'edema polmonare non cardiogeno associato a livelli elevati di albumina, che viene osservato con l'uso della protamina negli interventi con bypass cardiopolmonare, costituisce un particolare quadro clinico delle reazioni anafilattiche.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti categorie di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Non comuni ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ )

Molto rari ( $<1/10\ 000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

<b>Organo sistema</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche e anafilattoidi (orticaria) angioedema, shock anafilattico		Angioedema, shock anafilattico
Patologie cardiache			Insufficienza ventricolare destra o insufficienza cardiaca derivanti da ipertensione polmonare, bradicardia
Patologie vascolari	Ipotensione, vasodilatazione, vampate		Grave ipotensione e ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo		Ipertensione arteriosa polmonare, edema polmonare, dispnea
Patologie gastrointestinali			Nausea, vomito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore		

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Durante la neutralizzazione dell'eparina, bisogna fare attenzione ad evitare un eccesso di protamina.

##### Segni e sintomi

In caso di sovradosaggio da Protamina Meda, possono sopravvenire emorragie a seguito dell'effetto anticoagulante del prodotto.

##### Trattamento

Tali emorragie possono essere fermate mediante somministrazione controllata di eparina fino a normalizzazione del tempo di trombina.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidoti

Codice ATC: V03A B14

#### *Meccanismo d'azione*

Le protamine sono proteine a basso peso molecolare fortemente basiche. Sono costituite da un numero relativamente piccolo di aminoacidi, tra cui predomina l'arginina. Le protamine vengono ottenute dai testicoli di diverse specie di salmone. Le protamine agiscono in vitro ed in vivo come antagonisti dell'eparina, che è un forte acido, formando dei complessi inattivi, che non hanno alcun effetto anticoagulante. Per neutralizzare 100 U.I. di eparina occorre in vitro circa 1 mg di protamina (sotto forma di cloridrato). In pratica è sufficiente però anche un quantitativo minore per inattivare l'eventuale eccesso eparinico, dato che l'eparina iniettata scompare rapidamente dalla circolazione.

L'attività della protamina si instaura entro 1-2 minuti dopo la somministrazione per via endovenosa. Somministrata da sola, soprattutto se ad alte dosi, la protamina può avere un effetto anticoagulante.

Eparina frazionata a basso peso molecolare non è completamente antagonizzata dalla protamina cloridrato

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Distribuzione*

Dopo somministrazione per via endovenosa nell'animale, le concentrazioni tissutali più elevate sono state riscontrate nel fegato e nei reni

### *Biotrasformazione*

La protamina viene inattivata nel plasma enzimaticamente. Sebbene i processi metabolici del complesso eparina-protamina non siano noti, è possibile che tale complesso venga metabolizzato dagli enzimi responsabili della fibrinolisi, causando liberazione di eparina.

### *Eliminazione*

la protamina viene eliminata principalmente attraverso l'emuntorio renale e, in piccola parte, anche attraverso il fegato e le vie biliari. Forma complessi inattivi con l'eparina. L'emivita di questi complessi nell'animale è di 24 minuti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

1 fiala contiene:

Sodio cloruro

Acido cloridrico 25%

Sodio Idrossido 27%

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Protamina Meda neutralizza l'eparina formando un complesso. Protamina Meda non deve essere mescolata con altri farmaci, in particolare modo con antibiotici o mezzi di contrasto, poiché può dar luogo alla formazione di precipitati.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Soluzione iniettabile per uso endovenoso in fiale di vetro da 5 ml in confezioni da 1 fiala e da 10 fiale.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan Italia S.r.l.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano, Italia

**8. NUMER(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

004698027 "50mg/5ml soluzione iniettabile per uso endovenoso", 1  
fiala da 5ml  
004698039 "50mg/5ml soluzione iniettabile per uso endovenoso",  
10 fiale da 5ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**