

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protamina solfato LEO Pharma
anti 1400 UI di eparina (10 mg) /ml, soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1400 UI/ml (corrispondenti a 10 mg/ml) di protamina solfato anti-eparina estratta dallo sperma di *Onchorhynchus keta* (salmone).

1 ml contiene 10 mg di protamina solfato anti 1400 UI di eparina.
5 ml contengono 50 mg di protamina solfato anti 7000 UI di eparina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione ed infusione.
Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La protamina solfato può essere usata

- nel trattamento del sovradosaggio o dell'emorragia durante la terapia con eparina o con eparina a basso peso molecolare (EBPM),
- per contrastare gli effetti anticoagulanti dell'eparina o della EBPM prima di un intervento chirurgico d'urgenza,
- per invertire gli effetti anticoagulanti dell'eparina nelle procedure di bypass cardiopolmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La protamina solfato viene somministrata come iniezione endovenosa lenta nell'arco di circa 10 minuti o come infusione endovenosa lenta e costante. L'iniezione singola massima (dose bolo) non deve superare i 5 ml ovvero 50 mg di protamina solfato, anti 7000 UI di eparina. Preferibilmente, il dosaggio deve essere stabilito in base a determinazioni ripetute della coagulazione del sangue: tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT), tempo di coagulazione attivato (ACT), anti Xa e test di neutralizzazione della protamina al letto del paziente sono adeguati a questo scopo. I test di coagulazione vengono di solito eseguiti da 5 a 15 minuti dopo la somministrazione di protamina solfato. Possono essere necessarie ulteriori dosi, perché la protamina solfato viene eliminata dal sangue più rapidamente dell'eparina e soprattutto della EBPM. L'assorbimento prolungato dopo somministrazione sottocutanea di eparina o di EBPM può anche indicare che devono essere somministrate dosi ripetute.

Neutralizzazione dell'eparina

1 ml di Protamina solfato LEO Pharma (pari a 10 mg di protamina solfato) neutralizza circa 1400 UI di eparina. Poiché l'eparina ha un'emivita relativamente breve se somministrata per via endovenosa (30 minuti - 2 ore), la dose di protamina solfato deve essere aggiustata in base al tempo trascorso dall'interruzione della somministrazione endovenosa di eparina. La dose di protamina solfato in relazione alla quantità di eparina somministrata deve essere ridotta se sono trascorsi più di 15 minuti dall'interruzione dell'iniezione endovenosa di eparina.

Neutralizzazione dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM)

Di solito viene raccomandata una dose di 1 ml di Protamina solfato LEO Pharma (pari a 10 mg di protamina solfato) per 1000 UI anti Xa di EBPM. La protamina solfato neutralizza in misura diversa le varie EBPM; pertanto, in caso di sovradosaggio, si devono consultare le linee guida del produttore della EBPM somministrata (vedere paragrafo 5.1).

La protamina solfato è solo parzialmente in grado di neutralizzare l'attività anti-Xa esercitata dall'EBPM, e la neutralizzazione non sarà maggiore somministrando dosi di protamina solfato superiori a quelle raccomandate.

Il rischio che con una sola iniezione di protamina solfato la neutralizzazione risulti incompleta esiste in caso di neutralizzazione di un'EBPM somministrata per via sottocutanea. La fase di assorbimento dal sito di iniezione comporta un'aggiunta alla circolazione di ulteriore EBPM (il cosiddetto "effetto depot"). In questi casi può essere necessario ripetere le somministrazioni di protamina solfato oppure si può impiegare un'infusione endovenosa lenta e continua. Anche l'emivita delle EBPM deve essere tenuta presente quando si stima la dose di protamina solfato richiesta in relazione al tempo trascorso dall'ultima dose di EBPM.

Procedure di bypass cardiopolmonare

Si raccomanda di definire le dosi di protamina solfato in base a determinazioni della coagulazione del sangue: tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT), tempo di coagulazione attivato (ACT), anti Xa e test di neutralizzazione della protamina al letto del paziente sono adeguati a questo scopo. I test di coagulazione vengono generalmente eseguiti da 5 a 15 minuti dopo la somministrazione di protamina solfato. In genere si somministra per via endovenosa una dose da 0,1 ml a 0,2 ml (1 – 2 mg) di Protamina solfato LEO Pharma ogni 100 unità di eparina somministrate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della protamina solfato nelle persone di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite, vedere paragrafo 4.8.

Pazienti con insufficienza renale ed epatica

Non sono disponibili dati relativamente all'impiego di protamina solfato in pazienti con insufficienza renale o epatica.

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati relativamente all'impiego di protamina solfato negli anziani.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

La somministrazione di protamina solfato può causare reazioni anafilattiche e pertanto devono essere disponibili tutti gli strumenti necessari per la rianimazione e il trattamento dello shock.

La somministrazione di protamina solfato, soprattutto se troppo rapida, può causare grave ipotensione.

Fattori di rischio per l'ipersensibilità (comprese le reazioni anafilattiche) alla protamina solfato:

- allergia al pesce;

- trattamento precedente con protamina insulina, protamina solfato o protamina cloruro;
- infertilità maschile;
- anamnesi di vasectomia (es. sterilizzazione).

Pertanto, se la protamina solfato viene somministrata come misura salvavita ad un paziente con una di queste condizioni, il paziente deve essere trattato sotto stretta sorveglianza.

Un dosaggio eccessivo di protamina solfato, o una sua somministrazione in assenza di eparina o EBPM, può indurre un allungamento del tempo di coagulazione, perché la protamina solfato ha di per sé un'attività anticoagulante.

Occasionalmente è stato riportato un effetto anticoagulante di rimbalzo (*rebound*) dell'eparina o dell'EBPM con emorragia, nonostante un'iniziale adeguata neutralizzazione dell'eparina da parte della protamina solfato.

Ciò si verifica più frequentemente in caso di circolazione extracorporea in chirurgia cardiovascolare, entro un lasso di tempo che va da 30 minuti a 18 ore dopo la somministrazione di protamina solfato. Questo sanguinamento *rebound* risponde a ulteriori dosi di protamina solfato.

Un'emorragia *rebound* può verificarsi anche quando la protamina solfato viene utilizzata per invertire l'effetto dell'eparina o dell'EBPM sottocutanea. Ciò riflette il rilascio continuo di eparina o EBPM dai siti di iniezione sottocutanea che fungono da depositi (effetto depot).

I pazienti sottoposti a procedure prolungate che comportano dosi ripetute di protamina solfato devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione, ad esempio il tempo di coagulazione attivato (ACT), e, poiché una trombocitopenia dovuta alla circolazione extracorporea può essere aggravata dalla protamina solfato, è necessario monitorare la conta piastrinica.

In caso di sovradosaggio di eparina in assenza di emorragia conclamata, deve essere presa in seria considerazione se utilizzare o meno la protamina solfato e il rapporto rischio/beneficio per il singolo paziente. Nella valutazione devono essere considerati l'emivita relativamente breve dell'eparina (soprattutto se somministrata per via endovenosa) e il rischio potenziale della somministrazione di protamina solfato.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione diversi dagli studi con eparina ed EBPM.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso della protamina solfato nelle donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva.

La protamina solfato non è raccomandata durante la gravidanza e nelle donne di età fertile che non fanno uso di contraccettivi, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano fortemente un trattamento con protamina solfato.

Allattamento

Non è noto se la protamina solfato venga escreta nel latte umano. Non si può escludere un rischio per i neonati. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con protamina solfato.

Fertilità

Non esistono studi clinici o non clinici con protamina solfato riguardo alla fertilità.

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

La protamina solfato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse non è nota, perché non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Le reazioni avverse segnalate più gravi sono ipotensione, ipertensione polmonare e reazioni anafilattiche.

Gli effetti indesiderati sono elencati nelle SOC MedDRA. All'interno di ogni SOC MedDRA, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Disturbi gastrointestinali

Vomito

Disturbi del sistema immunitario

Reazione anafilattica (incl. shock anafilattico, anche fatale)

Ipersensibilità

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Mal di schiena

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Ipertensione polmonare

Patologie vascolari

Ipotensione (incl. diminuzione della pressione sanguigna) *

Emorragia *Alcuni degli eventi ipotensivi riportati possono essere nel contesto di una reazione anafilattica

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità, comprese reazioni allergiche immuno-mediate (vedere paragrafo 4.4 per potenziali fattori di rischio).

Sono stati osservati sintomi come orticaria o altre eruzioni cutanee, vasodilatazione periferica, dispnea o angioedema; reazioni più gravi includono broncospasmo, ipotensione con alterazioni cardiache e circolatorie, perdita di coscienza e crampi. Dopo somministrazione di protamina è stato osservato shock anafilattico fatale.

Ipotensione prolungata accompagnata da bradicardia, cianosi, *stupor*, sincope, perdita di coscienza o asistolia cardiaca transitoria.

Una somministrazione troppo rapida può causare ipotensione (transitoria o grave) o bradicardia e aumentare il rischio di reazione anafilattica.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato è simile nei bambini e negli adulti.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

È importante segnalare le reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale. Ciò consente il 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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Effetto clinico del sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare emorragia, perché la protamina solfato ha di per sé un debole effetto anticoagulante. Inoltre, in volontari trattati con dosi molto elevate di protamina solfato (800 mg/70 kg) sono stati osservati tipici segni di rilascio dose-dipendente di istamina, quali prurito, vasodilatazione periferica, affaticamento, malessere, nausea/vomito, cefalea, iperventilazione e innalzamento della temperatura.

Trattamento del sovradosaggio

In caso di emorragia causata da sovradosaggio di protamina solfato, la somministrazione del prodotto deve essere interrotta. Per stabilire se la protamina solfato sta contribuendo all'emorragia, in questo contesto vengono comunemente utilizzati il test di titolazione dell'eparina con protamina solfato e la determinazione del tempo di trombina plasmatica. In caso di emorragia grave può essere necessaria anche la trasfusione di sangue intero o di plasma fresco congelato o altri interventi. I pazienti ipotesi possono richiedere ulteriori liquidi per via endovenosa, ossigeno, adrenalina, dobutamina o dopamina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidoti, codice ATC: V03AB14.

La protamina solfato è un peptide policationico fortemente basico, composto da una miscela purificata di solfati di peptidi costituiti principalmente dagli amminoacidi basici arginina (più del 67%), prolina, serina e valina. Quando la protamina solfato si combina con l'eparina fortemente acida o con l'eparina a basso peso molecolare si forma un complesso stabile, privo di attività anticoagulante.

La protamina solfato neutralizza l'effetto anticoagulante dell'eparina. Neutralizza quasi completamente l'attività antitrombinica (anti IIa) dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM), e neutralizza parzialmente la sua attività anticoagulante anti-Xa.

Il grado di neutralizzazione di EBPM diverse da parte della protamina solfato è stato determinato *in vitro*. I risultati sono riassunti nella tabella seguente:

	Attività anticoagulante anti-Xa neutralizzata	Attività anti IIa neutralizzata
Reviparina	37%	>84%
Enoxaparina	46%	>87%
Nadroparina	51%	>89%
Dalteparina	59%	>93%
Tinzaparina	81%	>96%

Le attività anti IIa sono state neutralizzate al di sotto del limite inferiore di quantificazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La protamina solfato ha una rapida insorgenza d'azione. Dopo la somministrazione endovenosa, la neutralizzazione dell'eparina avviene entro 5-15 minuti.

Il destino metabolico dei complessi protamina-eparina/protamina-eparina a basso peso molecolare è sconosciuto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non esistono dati preclinici rilevanti per la valutazione della sicurezza che siano aggiuntivi rispetto a quelli già inclusi in altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Le soluzioni di protamina solfato sono incompatibili con alcuni antibiotici, tra cui numerose cefalosporine e penicilline.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da utilizzare subito dopo l'apertura della fiala.

Quando diluita per la somministrazione come infusione endovenosa lenta, la miscela deve essere utilizzata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione speciale di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml di soluzione in fiale incolori (vetro tipo I).
Confezioni: 5 x 5 ml e 50 x 5 ml.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Da utilizzare subito dopo l'apertura della fiala.
Qualsiasi residuo di soluzione deve essere eliminato.
Il medicinale può essere utilizzato solo se la soluzione è limpida e la fiala è intatta.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Protamina solfato LEO Pharma può essere somministrata come infusione endovenosa lenta, nel qual caso deve essere utilizzata una soluzione di cloruro di sodio da 9 mg/ml.
Tali miscele non devono essere conservate.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danimarca

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

049774019 - "anti 1400 UI di eparina (10 mg) /ml, soluzione iniettabile o per infusione" 5 fiale in vetro da 5 ml

049774021 - "anti 1400 UI di eparina (10 mg) /ml, soluzione iniettabile o per infusione" 50 fiale in vetro da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

< Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco