

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Denominação do medicamento

Sulfato de Protamina LEO Pharma 1.400 UI/ml anti-heparina solução injectável ou para perfusão

2. Composição qualitativa e quantitativa

Sulfato de protamina 1.400 UI/ml anti-heparina (correspondente a 10 mg/ml) extraído do esperma do *Onchorhynchus keta* (salmão)

1 ml contém 1.400 UI anti-heparina de sulfato de protamina (10 mg).

5 ml contém 7.000 UI anti-heparina de sulfato de protamina (50 mg).

Sódio 3,3 mg/ml

Para uma lista completa dos excipientes, ver a secção 6.1

3. Forma farmacêutica

Solução injectável ou para perfusão.
Líquido claro, sem cor.

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações terapêuticas:

O sulfato de protamina pode ser usado:

- no tratamento de sobredosagem ou hemorragia durante o tratamento com heparina ou Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)
- para neutralizar os efeitos anti-coagulantes da heparina ou HBPM antes da cirurgia
- para reverter os efeitos anti-coagulantes da heparina em procedimentos de by-pass cardiopulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

O Sulfato de Protamina LEO Pharma é administrado por injeção intravenosa lenta durante um período de cerca de 10 minutos ou por perfusão intravenosa lenta e constante. A dose máxima (bólus) não deve exceder 5ml (7000 UI anti-heparina/50 mg de Sulfato protamina). A dose ideal deve ser ajustada por estudos de coagulação sanguínea. Tempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), Tempo de coagulação activada (TCA), anti Xa e por outro lado um teste de neutralização da protamina são adequados para este fim. Os testes de coagulação são normalmente efectuados 5 a 15 minutos após a administração de sulfato protamina. Poderão ser necessárias mais doses uma vez que o Sulfato

protamina é eliminado do sangue mais rapidamente do que a heparina e especialmente a HBPM. A absorção prolongada após administração subcutânea de heparina ou HBPM poderá também indicar a necessidade de administrar doses repetidamente.

Neutralização da Heparina:

1 ml de Sulfato de Protamina LEO Pharma (10 mg de sulfato protamina) neutraliza aproximadamente 1400 UI de heparina. Uma vez que a heparina tem uma semi-vida relativamente curta quando administrada por via intravenosa (30 minutos – 2 horas), a dose de sulfato protamina deve ser ajustada com base no tempo decorrido após a interrupção da administração intravenosa de heparina. A dose de sulfato protamina face à quantidade administrada de Heparina deve ser reduzida se tiverem decorrido mais de 15 minutos após o final da injeção intravenosa da Heparina.

Neutralização de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM):

Recomenda-se normalmente uma dose de 1 ml (10 mg) de Sulfato de Protamina LEO Pharma por 1000 UI anti-Xa de HBPM. O Sulfato protamina neutraliza as várias HBPM em diferentes graus. Assim, para cada HBPM devem ser consultadas as directrizes do fabricante em caso de sobredosagem (ver também 5.1).

O Sulfato protamina apenas consegue neutralizar em parte a actividade anti-Xa da HBPM, e a neutralização não será mais eficaz se forem administradas doses mais elevadas de sulfato protamina do que as recomendadas.

Existe o risco de a neutralização ser incompleta com apenas uma injeção de Sulfato protamina no caso da neutralização de HBPM administrada por via subcutânea. A fase de absorção a partir do local da injeção levará depois a que essa HBPM adicional seja adicionada à circulação (o chamado “efeito depósito”). Nestes casos, poderá ser necessário repetir as administrações de Sulfato protamina ou poderá ser empregue uma perfusão intravenosa contínua e lenta. Deverá ser tida em consideração a semi-vida das HBPM no cálculo da dose de Sulfato protamina necessária em relação ao tempo decorrido após a última dose de HBPM.

Procedimentos de by-pass cardiopulmonar

É recomendado que as doses de sulfato protamina sejam controladas através de estudos da coagulação sanguínea. O Tempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), Tempo de coagulação activada (TCA), anti Xa e por outro lado o teste de neutralização da protamina são adequados para este fim. Os testes de coagulação são normalmente efectuados 5 a 15 minutos após a administração de Sulfato protamina. Geralmente uma dose de 0,1 a 0,2 ml (1 a 2 mg) de Sulfato de Protamina LEO Pharma é administrada por via intravenosa por cada 100 unidades de heparina administrada.

Dados de eficácia e segurança não foram determinados no recém-nascido e na criança. Não está disponível qualquer informação relativamente à utilização do Sulfato protamina em doentes com insuficiência renal ou doença hepática ou em idosos.

4.3 Contra-indicações

Está contra indicado nos doentes com hipersensibilidade à protamina ou aos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração de Sulfato protamina pode causar reacções anafiláticas, pelo que os meios para tratamento destes choques devem estar sempre disponibilizados.

A administração de Sulfato protamina, especialmente quando muito rápida, pode causar hipotensão grave.

Podem surgir reacções de hipersensibilidade ao Sulfato protamina (incluindo reacções anafiláticas) em doentes alérgicos a peixe, em doentes tratados com insulina retard, sulfato protamina ou cloridrato de protamina, em homens inférteis e em homens com vasectomia (ex. esterilização), pelo que deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Uma dose excessiva pode prolongar o tempo de coagulação uma vez que o próprio sulfato protamina tem actividade anticoagulante.

Tem sido referido ocasionalmente um efeito rebound anticoagulante apesar da adequada inibição da heparina pelo sulfato protamina. Isto ocorre mais frequentemente nos casos de circulação extracorporeal em cirurgia cardiovascular, entre 30 minutos a 18 horas após a administração de sulfato protamina.

Os doentes submetidos a procedimentos prolongados que incluam doses repetidas de protamina deverão ter os parâmetros de coagulação, tais como a trombocitopenia, cuidadosamente monitorizados uma vez que a circulação extracorporeal pode ser agravada pelo Sulfato protamina.

Em caso de sobredosagem de heparina, e na ausência de hemorragia manifesta, deverá ser cuidadosamente ponderada a utilização de Sulfato Protamina e o rácio risco/benefício deve ser considerado para cada doente. A semi-vida relativamente curta da Heparina e o potencial risco de administração do sulfato protamina deverão ser considerados na avaliação.

Este medicamento contém menos de 1mmol (23mg) de sódio por 5 ml, isto é, "livre de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos de interacção ou qualquer outro tipo de estudos com Heparinas e Heparinas de Baixo Peso Molecular.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados relativos ao tratamento em grávidas.

Não foram efectuados estudos em animais relativamente aos efeitos de toxicidade reprodutiva.

Contudo, devido à necessidade de tratamento O Sulfato de Protamina LEO Pharma apenas deve ser utilizada em grávidas quando estritamente necessário.

Aleitamento

Desconhece-se se o sulfato protamina é detectável no leite materno. Devido ao potencial efeito nocivo em crianças, o aleitamento não é recomendado durante o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O sulfato protamina não tem qualquer efeito conhecido sobre a capacidade de condução e uso de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sensação de calor, rubor temporário e hipotensão são frequentemente notificados após a administração de sulfato protamina.

Reacções sistémicas graves, tais como hipertensão pulmonar, edema pulmonar não-cardiogénico, e hipotensão grave são reacções raramente notificadas. Não podem ser indicadas incidências exactas:

Perturbações do sistema imunitário:

Reacções de hipersensibilidade incluindo: hipotensão, dispneia, broncoespasmo, rubor, urticária, angioedema, choque anafiláctico

(ver secção 4.4 para factores de risco potencial)

Para os factores de risco potencial a reacções de hipersensibilidade, ver secção 4.4.

Perturbações vasculares e cardíacas:

Hipotensão prolongada, acompanhada de bradicardia, cianose, estupor, síncope e paragem cardíaca momentânea.

A administração demasiado rápida de protamina pode causar hipotensão grave ou bradicardia.

Hemorrágico (ver secção 4.4 e secção 4.9)

Perturbações respiratórias, torácicas, e mediastinais:

Hipertensão arterial pulmonar

Perturbações gastrointestinais:

Náuseas e vómitos

Perturbações gerais e na zona de administração:

Dores de costas, sensação de calor

4.9 Sobredosagem

Efeito clínico da sobredosagem:

A sobredosagem pode causar hemorragia, dado que o sulfato protamina tem por si um efeito anti-coagulante. Além disso, em voluntários com elevadas doses de sulfato protamina (800 mg/70kg) foram observados sinais típicos de libertação histamínica dependendo da dose, tais como: prurido, rubor, fadiga, indisposição, náuseas, vômitos, dores de cabeça, hiper ventilação e elevação da temperatura.

Tratamento da sobredosagem:

Em caso de hemorragia devido a sobredosagem de sulfato protamina, a administração do produto deverá ser descontinuada. Para determinar que o Sulfato protamina está contribuindo para a hemorragia, o teste de titulação da heparina com sulfato protamina e a determinação do tempo da trombina do plasma são frequentemente utilizados nesta verificação. Em hemorragias graves poderá ser necessária a transfusão do sangue completo ou de plasma fresco congelado. Doentes hipotensos poderão necessitar de líquidos intravenosos adicionais, epinefrina, dobutamina ou dopamina.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: V03AB14

O sulfato protamina é um péptido básico fortemente policationico, o qual é composto por uma mistura purificada de sulfatos de péptidos composta principalmente pela arginina básica dos aminoácidos (mais de 67%), prolina, serina e valina. Quando o sulfato protamina se combina com a base fortemente ácida da heparina ou da heparina de baixo peso molecular forma-se um complexo estável, com perda de actividade anticoagulante.

O sulfato protamina neutraliza o efeito anticoagulante da heparina. Neutraliza quase completamente a actividade antitrombina (anti-IIa) da Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), e neutraliza parcialmente o seu efeito anti-Xa.

O grau de neutralização das diferentes HBPM pelo sulfato protamina tem sido determinado in-vitro. Os resultados estão resumidos no quadro abaixo:

	Anti-Xa neutralizada	Anti-IIa neutralizada
Reviparina	37%	>84%
Enoxparina	46%	>87%
Nadroparina	51%	>89%
Dalteparina	59%	>93%
Tinzaparina	81%	>96%

As actividades Anti IIa foram neutralizadas a valores abaixo dos limites inferiores de quantificação

5.2. Propriedades farmacocinéticas

O sulfato protamina tem um início de acção rápido. Após a administração intravenosa, a neutralização da heparina ocorre dentro de 5-15 minutos.

O destino metabólico dos complexos protamina-heparina/protamina-Heparina de Baixo Peso Molecular é desconhecido.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos relevantes para a avaliação de segurança além dos já incluídos noutros capítulos do RCM.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Água para preparações injectáveis

Ácido clorídrico (para o ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para o ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

As soluções de sulfato protamina são incompatíveis com certos antibióticos, incluindo várias das cefalosporinas e penicilinas.

Este medicamento não deve ser administrado com outros medicamentos excepto os mencionados na secção 6.6

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Deve ser utilizada logo após a abertura da ampola.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer precauções especiais de armazenagem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro Tipo I incolor de 5 ml,

Dimensão das embalagens: 5 x 5 ml e 50 x 5 ml

Nem todas as embalagens serão comercializadas.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Utilizar imediatamente após abertura da ampola.

O excedente deve ser rejeitado.

O produto só deverá ser utilizado se a solução for clara, sem partículas visíveis e a ampola estiver intacta.

O Sulfato de Protamina LEO Pharma, pode ser administrado como uma perfusão intravenosa lenta, na qual deverá ser utilizada uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml.

As soluções diluídas não devem ser armazenadas.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

8. Número da Autorização de Introdução no Mercado

9. Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado

10. Data da revisão do texto