

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAMİNTU 10 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 10 mg protamin sülfat içerir.

PAMİNTU 5 ml'lik çözelti flakonu, 50 mg protamin sülfat içerir.

PAMİNTU 25 ml'lik çözelti flakonu, 250 mg protamin sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

5 ml'lik çözeltide;

Sodyum klorür.....45 mg

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat.....k.m

25 ml'lik çözeltide;

Sodyum klorür.....225 mg

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat.....k.m

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Renksiz, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PAMİNTU'nun 1 mg'ı en az 100 IU heparini nötralize eder.

Heparin uygulamasından sonra görülen ciddi hemoraji vakalarında heparini inaktive etmek için kullanılır.

- Heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi esnasında doz aşımı veya kanamanın tedavisinde,
- Acil ameliyat öncesi heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinlerin antikoagülan etkilerini ortadan kaldırmak için,
- Arter ve kalp cerrahisi veya diyaliz işlemlerinde ekstrakorporeal sirkülasyon esnasında uygulanmış olan heparini nötralize etmek için de kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Protamin sülfat dozu, heparinin nötralize edilecek miktarına ve tipine, heparin enjeksiyonundan sonra geçen zamana ve uygulama yoluna bağlıdır.

İdeal olan, heparini nötralize etmek için gerekli olan dozun kan koagülasyon testlerine göre belirlenmesi veya protamin nötralizasyon testine göre hesaplanmasıdır. Hastalar, protamin uygulamasından 5-15 dakika sonra aktive parsiyel tromboplastin zamanı veya aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ölçülerek dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Aşırı miktarda protamin verilmesinden kaçınmak için, protamin sadece trombin zamanı normale dönünceye kadar uygulanmalıdır. Fazla miktarda protamin uygulanırsa, protaminin kendisi antikoagülan etki gösterir ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir.

Protamin, heparine göre, özellikle düşük molekül ağırlıklı heparine göre, kandan daha hızlı temizlenir. Bu nedenle daha fazla doz uygulanması gerekebilir.

Protamin uygulaması sadece ciddi vakalarda düşünülmelidir.

Yetişkinler

Fraksiyone olmayan heparinlerin nötralizasyonu:

Heparin uygulanmasından sonra şiddetli kanama durumunda, heparin tedavisi hemen durdurulmalıdır ve aşağıdaki gibi antagonist protamin uygulanmalıdır:

Genellikle, 1 mg protamin sülfat en az 100 IU muköz heparini veya 80 ünite akciğer heparinini nötralize eder. İntravenöz enjeksiyondan sonra 15 dakikadan fazla zaman geçmişse, protamin sülfat dozu azaltılmalıdır. İdeali, heparin aktivitesini nötralize etmek için gerekli olan dozun, kan pıhtılaşma testleri ile ayarlanması veya protamin nötralizasyon testinden hesaplama ile belirlenmesidir.

Heparinin intravenöz enjeksiyonundan sonra 30-60 dakika geçmişse her 100 ünite muköz heparin için 0.5-0.75 mg protamin sülfat önerilir. 2 saat veya daha fazla süre geçmişse her 100 ünite muköz heparin için 0.25-0.375 mg protamin sülfat uygulanmalıdır.

Eğer hastaya intravenöz infüzyonla heparin uygulanıyorsa, infüzyon durdurulur ve yavaş intravenöz enjeksiyonla 25-50 mg protamin sülfat verilir.

Eğer heparin subkutan olarak uygulanıyorsa, muköz heparinin her 100 ünitesi için 1 mg protamin sülfat verilmelidir. Yavaş intravenöz enjeksiyonla 25-50 mg verilmeli ve infüzyon süresi 8-16 saate ayarlanmalıdır.

Kardiyopulmoner by-pass sonrası heparinin tersine çevrilmesinde protaminin ya standart dozu verilir ya da aktive edilmiş pıhtılaşma zamanına göre doz titre edilir.

Hastalar protamin sülfat verilmesinden sonra 5-15 dakikada gerçekleştirilen kan pıhtılaşma testleri (ya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) veya aktive pıhtılaşma zamanı) kullanılarak dikkatle takip edilmelidir. Protamin kandan heparinden daha çabuk

temizlendiğinden ilave dozlar gerekebilir. Ancak fazla miktarda uygulanan protaminin kendisi bir antikoagulan gibi davranır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin nötralizasyonu

Aşırı dozda düşük molekül ağırlıklı heparinin etkilerini nötralize etmek için verilecek olan protamin sülfat dozu, uygulanmış olan düşük molekül ağırlıklı heparinin dozuna, ilacın verildiği andan itibaren geçen süreye ve kan pıhtılaşma çalışmalarına bakılarak belirlenir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin, eğer 8 saat önce uygulanmışsa, düşük molekül ağırlıklı heparinin her 100 anti faktör Xa birimi için (örneğin, dalteparin sodyum, Enoksaparin sodyum [1 mg Enoksaparin sodyumun yaklaşık olarak 10 ünite anti-faktör Xa aktivitesi vardır], tinzaparin sodyum) 1 mg protamin sülfat uygulanmalıdır.

Eğer aktive parsiyal trombolastin zamanı (aPTT), ilk protamin sülfat uygulamasından 2-4 saat sonrasında ölçüldüğünde hala uzamış bulunmuşsa veya kanama devam ediyorsa, ikinci protamin sülfat dozu uygulanmış olan düşük molekül ağırlıklı heparinin her 100 anti faktör Xa birimi için 0.5 mg olarak verilmelidir.

Enoksaparin uygulanması üzerinden 12 saatten uzun süre geçmişse protamin uygulaması yapılmasına gerek yoktur.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin anti-Xa aktivitesi, protamin sülfat ile tamamen geri dönüşümlü olmayabilir ve uygulamadan sonra 24 saate kadar sürebilir.

Son heparin dozundan sonra geçen süre ile ilgili gerekli protamin sülfat dozu tahmin edilirken, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin daha uzun yarılanma ömrü (heparinin yaklaşık iki katı) de dikkate alınmalıdır.

Teorik olarak, son düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasının üzerinden bir yarı-ömür kadar zaman geçtikten sonra protamin sülfat dozu yarıya düşürülmelidir. Deri altı tabakası depolarından düşük molekül ağırlıklı heparinin emilimi olabileceğinden, düşük molekül ağırlıklı heparinin subkütan uygulamasını takiben, nötralizasyonu için protamin sülfatın aralıklı enjeksiyonları veya sürekli infüzyonu önerilmektedir. Hastalar dikkatle izlenmelidir. Protamin sülfat kandan, heparinden özellikle de düşük molekül heparinden daha çabuk temizlendiğinden protaminin daha fazla dozlarına gerek duyulabilir.

Farklı düşük molekül heparinleri nötralize etmek için gereken protamin dozu aşağıdaki tabloda listelenmiştir:

Etkin Madde	Dozaj
Nadroparin-Ca	Protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi yaklaşık olarak 160 IU anti-Xa nadroparin'i nötralize eder.
Dalteparin-Na	Protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, aPTT'nin gecikmesi üzerinde 100 IU dalteparin etkisini nötralize eder.
Enoksaparin-Na	Protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi 0.01 ml enoksaparin'e bağlı anti-faktör IIa aktivitesini nötralize eder.
Reviparin-Na	Protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, reviparin-Na'un 82 anti-Xa ünitesini nötralize eder.
Tinzaparin-Na	İntravenöz formu : Her 100 anti-Xa IU tinzaparin başına 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi

Sertoparin-Na	İntravenöz uygulanan protaminin 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, aPTT, trombin ve kanama zamanı üzerinde 200 IU sertoparin-Na'un antikoagülan etkisini hemen ve tamamen nötralize edebilir.
---------------	--

Ekstrakorporeal sirkülasyon sırasında heparinin nötralizasyonu

Ekstrakorporeal sirkülasyon esnasında uygulanan her 100 ünite heparinin nötralizasyonu için genellikle 1.5 mg protamin sülfat kullanılır.

Ekstrakorporeal dolaşımda kullanım sonrasında heparin inaktivasyonu için protamin dozu tekrarlanan pıhtılaşma ölçümlerine (örneğin trombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı) dayalı olmalı ve uygulanacak doz buna göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

PAMİNTU enjeksiyonu 10 mg/ml olacak şekilde tasarlanmıştır.

PAMİNTU yaklaşık 10 dakikalık bir süre içinde çok yavaş intravenöz enjeksiyon ile uygulanmalıdır. Protamin sülfatın bir defada uygulanan 10 dakikalık periyottaki dozu, 50 mg'dan daha fazla olmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Yeni doğanlarda ve çocuklarda kullanımının güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon

Önerilen dozun değiştirilmesi için hiçbir geçerli bilgi yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Protamin sülfat veya formülasyonda bulunan herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kullanımı kontraendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Protamin sülfat çok hızlı uygulanırsa, şiddetli hipotansiyon ve anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir. Resüsitasyon ve şok tedavisi için imkanlar (iş gücü, tıbbi ürünler ve aletler) mevcut olmalıdır.
- Protamin sülfat oral antikoagülanların etkilerini tersine çevirmek için uygun değildir.
- Protamine alerjik reaksiyon gösterme riski olan hastalara uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır. Bu hastalara, protamin kullanımı gerektiren koroner anjioplasti veya kardiyopulmoner by-pass gibi operasyonlar geçirenler, protamin insülin ile tedavi edilen diyabet hastaları, balığa alerjisi olan kişiler, vasktomü geçirmiş veya infertil erkekler ve protamin antikorü olan hastalar dahildir.

- Protamin sülfatın aşırı dozda uygulanması pıhtılaşma süresini uzatabilir, çünkü protamin sülfatın kendisi de antikoagülan aktiviteye sahiptir.
- Protamin sülfat ile yeterli heparin inhibisyonuna rağmen hemoraji ile seyreden rebound antikoagülan etkisi rapor edilmiştir. Bu, kardiyovasküler cerrahisinde ekstrakorporeal sirkülasyonda, protamin sülfatın uygulanmasından sonra 30 dakika ile 18 saat içinde daha sık görülür.
- Protaminin tekrarlanan dozlarını içeren uzun süreli prosedürlerin uygulanacağı hastaların, protamin sülfat tarafından ağırlaşmış olabilecek ekstrakorporeal dolaşım sebepli trombositopeni gibi pıhtılaşma parametrelerinin dikkatle izlenmesi gerekir.
- Protamin dozuna bağlı olarak postoperatif dönemde 18 saate kadar rebound kanama görülebilir.
- Heparinin doz aşımı ile aşık kanamanın olmamasında, protamin sülfat kullanılmasının gerekli olup olmadığı ve risk/yarar oranı her hasta için ciddi bir biçimde düşünülmelidir. Heparinin göreceli olarak kısa yarılanma ömrü ve protamin sülfatın uygulanmasının potansiyel riski değerlendirmede dikkate alınmalıdır.
- Bu tıbbi ürün, her 5 ml'lik flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".
- Bu tıbbi ürün, her 25 ml'lik flakonda 88.5 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Mevcut veri bulunmamaktadır. Ancak protamin heparinle bir kompleks oluşturur ve böylece heparinin etkinliğini nötralize eder.

Çökelti oluşabileceğinden, protamin diğer farmasötik ajanlarla, özellikle antibiyotikler (çeşitli sefalosporinler ve penisilin içeren bazı antibiyotikler) ve radyo kontrast ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Protamin sülfat, nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etkisinin şiddetini ve/veya süresini artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hamilelikte protamin sülfat kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hamilelikte protamin sülfat yalnızca dikkatli bir yarar-risk analizinden sonra uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiği için emziren kadına protamin yalnızca dikkatli bir yarar risk analizinden sonra uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Protamin sülfat ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. Protamin sülfat hamile kadınlara uygulandığında fetüse zararlı olup olmayacağı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Protamin sülfat ile bugüne kadar ilacın doğurganlık üzerine etkisini belirlemek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi yoktur. Ancak genellikle PAMİNTU uygulanması aktif ilaç kullanımına izin vermeyen tıbbi durumlarla sınırlandırılır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İntravenöz uygulama özellikle çok hızlı yapılırsa sıcaklık hissi, deride kızarma, kan basıncında düşme, bradikardi ve dispne görülebilir.

Heparinin antikoagülant etkisini nötralize etmek için gerekli olan dozdan daha fazlası uygulandığı zaman, protamin sülfat kendi antikoagülant etkisini gösterir.

Bağışıklık Sistemi Hastalıkları

Yaygın: Anafaktik ve Anafaktoid reaksiyonlar(kızarma, ürtiker)

Seyrek: Anjiyoödem, anafaktik şok

Kardiyak Hastalıklar

Yaygın: Vazodilatasyon, kan basıncında ani düşme (hipotansiyon), bradikardi

Seyrek: Sağ ventriküler kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyondan kaynaklanan kalp yetmezliği

Solunum Sistemi Hastalıkları

Yaygın: Bronkospazm, dispne

Seyrek: Ciddi morbidite ve mortalite ile birlikte kardiyak orijinli olmayan akciğer ödemi ile uzamış hipotansiyon, pulmoner arteriyal hipertansiyon.

Gastrointestinal Hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Sıcaklık hissi, halsizlik

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Protamin zayıf antikoagülan özelliğe sahiptir. Heparin yokluğunda verilmişse veya heparinin antikoagülan etkisini nötralize etmek için gerekli olan dozdan fazlası verilmişse kendisi antikoagülan etki gösterir.

Semptomlar

Hipotansiyon, kızarıklık, bradikardi ve sıcaklık hissi, bulantı, kusma, baş ağrısı halsizlik ve geçici ateş basması ile birlikte dispne.

Tedavi

Tedavi; pıhtılaşma testleri, solunum havalandırma ve semptomatik tedavinin izlenmesini içerir. Ciddi kan kaybı için, taze donmuş plazma veya taze tam kan verilmelidir.

Hipotansif hastalara ek intravenöz sıvı, epinefrin, dobutamin veya dopamin verilmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidotlar

ATC kodu: V03AB14

Protaminler, yüksek oranda arginin içeren düşük moleküler proteinlerdir. Çeşitli somon türlerinin testislerinden elde edilirler. Tek başına verildiğinde protaminin kendisi antikoagülan etkinlik gösterebilir. Protamin, heparinin güçlü bir antidotu olmasına rağmen kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Ancak, protaminler heparinle birleşerek antikoagülan etkinliği olmayan inaktif kompleksler oluştururlar. 1 mg protamin sülfat, 80-120 ünite heparini nötralize eder. Ancak standardizasyon yöntemleri ve farklı kaynaklı heparinin (mukozal, akciğer) kullanımı protamine farklı yanıtlara neden olabilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), antitrombin (anti IIa) aktivitesini neredeyse tamamen nötralize eder ve anti Xa etkisini kısmen nötralize eder.

Protamin sülfat ile farklı DMAH'lerin nötralizasyon derecesi In-vitro tespit edilmiştir.

Sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	Nötralize Edilmiş Anti Xa	Nötralize Edilmiş Anti IIa
Reviparin	%37	> %84
Enoksaparin	%46	> %87
Nadroparin	%51	> %89
Deltaparin	%59	> %93
Tinzaparin	%81	> %96

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulanan protaminin emilimi %100'e yakındır. Protamin sülfatın etkisi hızlı başlar. İntravenöz uygulamayı takiben, heparinin nötralizasyonu 5 dakika içinde gerçekleşir.

Dağılım:

Hayvan deneylerinde protaminin en yüksek konsantrasyonda bulunduğu organlar karaciğer ve böbrektir.

Biyotransformasyon:

Protamin sülfat plazmada enzimatik olarak inaktive edilir. Protamin-heparin kompleksinin nasıl metabolize olduğu bilinmemesine rağmen, kompleksin kısmen degrade olduğu ve böylece heparinin serbest kaldığı görülmektedir.

Eliminasyon:

İlaç başlıca böbrekler tarafından atılır, sadece küçük bir miktar karaciğer ve safra yolu ile atılır. İntravenöz uygulamadan sonra, protamin-heparin kompleksinin yarılanma ömrü yaklaşık 24 dakikadır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Herhangi bir veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su
Sülfürik asit
Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

6.2. Geçimsizlikler

Proteinin sülfat, heparinle bir kompleks oluşturur ve böylece heparinin etkinliğini nötralize eder. kelti oluşabileceğinden, çeşitli sefalosporinler ve penisilin içeren bazı antibiyotikler ile uyumsuzdur.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altıdaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız. Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Her kutuda 10 mg/mL protamin sülfat içeren 5 mL'lik veya 25 mL'lik Tip I nötral cam flakon, bromobütil kauçuk tıpa ve alüminyum flip tear off kapaktan oluşmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sadece tek bir kullanım içindir, kullanılmamış zelteler atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Kosel İlaç San. ve Tic. A.ř.
Kořuyolu Cad. No:34,
34718, Kadıköy / İstanbul
Tel: + 90 (216) 544 90 00
Faks: +90 (216) 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

2016/225

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.04.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ