

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Protamin ME 5000 I.E./ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

250 mg Protaminhydrochlorid/5 ml Protamin ME 5000 I.E./ml (Ampullen zu 5 ml) enthält in 1 ml eine Menge Protaminhydrochlorid, die 5000 I.E. Heparin neutralisiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

Protamin ME 5000 I.E./ml ist ein Hämostatikum /Antihämorrhagikum

4.1 Anwendungsgebiete

Antagonisierung von unfractioniertem Heparin bei:

- Extrakorporaler Zirkulation
- Interventionellen und operativen gefäßchirurgischen Maßnahmen
- Heparin-induzierten Blutungen im Rahmen einer Nierenersatztherapie oder extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)

Ältere Patienten

- Es liegen keine Anhaltspunkte zur Anpassung der empfohlenen Dosierung für ältere Patienten vor.

Kinder

- Es liegen nur unzureichende Daten zur Anwendung von Protaminhydrochlorid bei Kindern vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die zu applizierende Protaminhydrochlorid-Dosis hängt von der Art und Menge des zu neutralisierenden Heparins ab.

In der Regel wird die zu applizierende Protaminhydrochlorid-Dosis im Rahmen herz- und gefäßchirurgischer Operationen anhand der "activated clotting time" (ACT) bestimmt, da sie sowohl von der Menge applizierten Heparins als auch vom Zeitpunkt der letzten Heparin-Gabe abhängt.

Erfahrungsgemäß antagonisieren 5000 I.E. Protaminhydrochlorid ca. 5000 I.E. unfractioniertes Heparin.

Bei der Antagonisierung von niedermolekularen Heparinen ist zu berücksichtigen, dass die Anti-Faktor IIa-Aktivitäten von niedermolekularen Heparinen durch Protaminhydrochlorid rasch und praktisch vollständig aufgehoben werden können. Bei der Anti-Faktor Xa-Aktivität bleibt ein Restanteil erhalten, der von der Art des niedermolekularen Heparins abhängig ist und zwischen 40 und 80 % betragen kann. Die für die Antagonisierung verschiedener niedermolekularer Heparine erforderlichen Protaminhydrochlorid-Dosen gehen aus der folgenden Tabelle hervor:

Siehe oben stehende Tabelle

Wirkstoff	Dosierung
Nadroparin-Ca	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protaminhydrochlorid neutralisieren etwa 160 I.E. Anti-Xa Nadroparin.
Dalteparin-Na	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protaminhydrochlorid heben die Wirkung von 100 I.E. Dalteparin auf die Verlängerung der aPTT auf.
Enoxaparin-Na	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protaminhydrochlorid neutralisieren die Anti-Faktor-IIa-Aktivität, die von 0,01 ml Enoxaparin hervorgerufen wird.
Reviparin-Na	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protaminhydrochlorid neutralisieren 82 Anti-Xa-Einheiten (BRS) von Reviparin-Natrium.
Tinzaparin-Na	Intravenöse Darreichung 1 mg oder 100 Antiheparineinheiten pro 100 Anti-Xa-I.E. Tinzaparin.
Certoparin-Na	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten intravenös verabreichtes Protaminhydrochlorid können die gerinnungshemmende Wirkung von 200 I.E. Certoparin-Natrium auf aPTT, Thrombin sowie die Blutungszeit sofort und vollständig aufheben.

Die Gabe von Protamin ME 5000 I.E./ml soll nur in schweren Fällen erwogen werden, da ein Überschuss von Protaminhydrochlorid selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt sowie anaphylaktische Reaktionen bewirken kann.

Art der Anwendung

Die Anwendung von Protamin ME 5000 I.E./ml erfolgt ausschließlich intravenös (langsame Injektion oder langsame Infusion nach Verdünnung) über einen sicheren intravenösen Zugang.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Protamin ME 1000 I.E./ml bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels:

Bei prädisponierten Patienten sollte Protamin ME 5000 I.E./ml zur Vermeidung anaphylaktischer Reaktionen am besten als Tropfinfusion in 500 bis 1000 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung (Verdünnung) sofort zu verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Gabe von Protaminhydrochlorid kann zu anaphylaktischen und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen wie Bronchospasmus, kardiovaskulärem Schock sowie Herzstillstand und dessen Folgekrankheiten führen.

Deshalb ist eine engmaschige Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems während der Anwendung von Protamin ME 5000 I.E./ml zwingend erforderlich. Außerdem sollte die Möglichkeit zur sofortigen Schockbehandlung (Einrichtung, personelle, instrumentelle und medikamentöse Ausstattung) gegeben sein.

Patienten, die bereits mit Protamin ME 5000 I.E./ml oder mit protaminhaltigem Insulin behandelt wurden, Patienten mit bekannter Fischeiweißallergie sowie Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen haben (z.B. zur Sterilisation) haben eine höheres

Risiko, anaphylaktische Reaktionen zu entwickeln.

Um diese Reaktionen bei besonders prädisponierten Patienten zu vermeiden, sollte Protamin ME 5000 I.E./ml langsam, am besten als Tropfinfusion in physiologischer Kochsalzlösung, verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Ist eine allergische Reaktion auf Protaminhydrochlorid wahrscheinlich, sollte eine Testdosis eines geeigneten, gängigen Anti-allergikums vor der Behandlung mit Protamin ME 5000 I.E./ml gegeben werden.

Die Gabe von Protaminhydrochlorid kann außerdem kardiovaskuläre Komplikationen auslösen.

Klinische und experimentelle Beobachtungen haben gezeigt, dass eine Neutralisierung von Heparin durch Protamin zu einem Anstieg des pulmonalen arteriellen Drucks und zur Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, der Herzschlagrate, der Herzfrequenz und des systemischen Gefäßwiderstandes führen kann.

Protaminhydrochlorid kann, insbesondere in höheren Dosen, ebenfalls einen gerinnungshemmenden Effekt ausüben, so dass es infolge einer Überdosierung zu verstärkten Blutungen kommen kann.

Deshalb sollte, sobald die Wirkung des Heparins neutralisiert wurde, kein überschüssiges Protamin ME 5000 I.E./ml gegeben werden. Die Neutralisierung von Heparin kann durch Messung der Thrombinzeit überwacht werden.

Protamin ME 5000 I.E./ml darf nicht zusammen mit Cefazolin über denselben intravenösen Zugang gegeben werden, da Ausfällungsreaktionen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 6.2)

Protamin ME 5000 I.E./ml enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Protaminhydrochlorid neutralisiert Heparin durch Komplexbildung. Deshalb sollte Protaminhydrochlorid nicht mit anderen pharmazeutischen Bestandteilen, insbesondere Antibiotika (z. B. Cefazolin) oder radiographischen Kontrastmitteln, gemischt werden, da es zu Ausfällungsreaktionen kommen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Protamin ME 5000 I.E./ml in der Schwangerschaft vor. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität in Tieren durchgeführt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Während der Schwangerschaft sollte das Produkt nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Protaminhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Falls die Gabe von Protamin ME 5000 I.E./ml zwingend erforderlich ist, sollte abgestellt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend. Die Anwendung von Protamin ME 5000 I.E./ml erfolgt in der Regel bei Krankheitsbildern, die im unmittelbaren Anschluss keine aktive Teilnahme am Straßenverkehr erlauben.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Wärmegefühl, Flush, Bradykardie, Dyspnoe, schwere Hypotonie und Hypertonie treten insbesondere nach zu schnell erfolgter intravenöser Gabe auf.

In seltenen Fällen wurden allergische Reaktionen (Angioödem, anaphylaktischer Schock) beobachtet. Prädisponierende Faktoren für solche Faktoren sind: Fischeiweißallergie, Vasektomie, mit Protamin-Zink-Insulin vorbehandelte diabetische Patienten oder mit Protaminhydrochlorid zur Inaktivierung von Heparin behandelte Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe oben stehende Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Organsysteme	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (Urticaria)		Angioödem, anaphylaktischer Schock
Herzerkrankungen	Bradykardie		Rechtsherz- bzw. globales Herzversagen infolge pulmonaler Hypertonie
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Vasodilatation, Flush		Schwere Hypotonie und Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus, Dyspnoe		Pulmonal-arterielle Hypertonie, Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl		

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Heparin-Neutralisation ist darauf zu achten, dass ein Überschuss an Protaminhydrochlorid vermieden wird.

Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung von Protamin ME 5000 I.E./ml kann es in Folge des Protamineigenen gerinnungshemmenden Effektes zu Blutungen kommen

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Durch die kontrollierte Gabe von Heparin bis zur Normalisierung der Thrombinzeit können diese Blutungen zum Stillstand gebracht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hämostatikum/ Antihämorrhagikum
ATC-Code: V03AB14

Wirkmechanismus

Protamin ist ein Polypeptid, das zu 67 % aus Arginin besteht und hochalkalisch ist. Die Aufhebung der Wirkung von unfraktioniertem Heparin erfolgt durch eine Heparin-Protamin-Interaktion. Dabei erfolgt die Neutralisierung des stark negativ geladenen Heparins durch Ausbildung eines Komplexes mit dem positiv geladenen Protamin. Bei dieser Reaktion verliert das gebundene Heparin die gerinnungshemmende Wirkung.

1 ml Protamin ME 5000 I.E./ml neutralisiert 5000 IU Heparin *in vitro*.

In vivo werden geringere Mengen benötigt, da der Organismus selbst Heparin inaktiviert.

Nach intravenöser Gabe von Protamin tritt die heparinantagonisierende Wirkung innerhalb kürzester Zeit (Minuten) ein.

In Abwesenheit von Heparin gegeben, wirkt Protamin insbesondere in höherer Dosierung antikoagulatorisch. Protamin antagonisiert nur zum Teil die Wirkung von fraktionierten Heparinpräparaten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Im Tierversuch fanden sich die höchsten Organkonzentrationen von Protamin in Leber und Niere.

Biotransformation

Protamin wird im Plasma enzymatisch inaktiviert, wobei die Plasmaenzyme teilweise auch den Protamin-Heparin-Komplex spalten und so Heparin freisetzen.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, nur ein geringer Anteil wird über Leber und Galle ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Halbwertszeit des Protamin-Heparin Komplexes ca. 24 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des mutagenen, karzinogenen und reproduktionstoxischen Potentials mit Protamin ME 5000 I.E./ml durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure 25 % bzw. Natriumhydroxid 27 % zur pH-Wert Einstellung
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Die gleichzeitige Gabe von Cefazolin über denselben Zugang kann zu Ausfällungsreaktionen führen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Zubereitung
Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung (Verdünnung) sofort zu verwenden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

6037397.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Oktober 1966

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt