Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Protamin Meda 1000 I.E./ml - Injektionslösung

Wirkstoff: Protaminhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:
1. Was ist Protamin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Protamin beachten?
3. Wie ist Protamin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Protamin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Protamin und wofür wird es angewendet?

Protamin wird zur Aufhebung der Wirkung (Inaktivierung) von Heparin angewendet. Heparin ist ein Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung.

Anwendungsgebiete
Zur Anwendung bei Erwachsenen bei stärkeren Blutungen nach Verabreichung von Heparin in die Vene (intravenös) oder unter die Haut (subkutan) sowie zur Inaktivierung von Heparin nach herz- und gefäßchirurgischen Operationen (extrakorporaler Kreislauf) und Anwendung der künstlichen Niere.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Protamin beachten?

Protamin darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Protaminhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Protamin bei Ihnen angewendet wird.

Die Gabe von Protamin soll nur in schweren Fällen erwogen werden, da ein Überschuss von Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt sowie Überempfindlichkeits (anaphylaktische) - Reaktionen bewirken kann.

- Die Gabe von Protaminhydrochlorid kann zu anaphylaktischen und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen wie Verkrampfung der Atemwegsmuskulatur (Bronchospasmus), Herz - Kreislauf bedingtem Schock sowie Herzstillstand und dessen Folgekrankheiten führen. Deshalb ist eine engmaschige Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems während der Anwendung von Protamin zwingend erforderlich. Außerdem sollte die Möglichkeit zur sofortigen Schockbehandlung (Einrichtung, personelle, instrumentelle und medikamentöse Ausstattung) gegeben sein.

- Patienten, die bereits mit Protamin oder mit protaminhaltigem Insulin behandelt wurden, Patienten mit bekannter Fischeiweißallergie sowie Patienten, die sich einer Durchtrennung der

Samenleiter (Vasektomie) unterzogen haben, haben ein höheres Risiko, anaphylaktische Reaktionen zu entwickeln.

Ist eine allergische Reaktion auf Protaminhydrochlorid wahrscheinlich, sollte eine Testdosis eines geeigneten, gängigen Antiallergikums vor der Anwendung von Protamin gegeben werden.

- Die Gabe von Protaminhydrochlorid kann außerdem Herz – Kreislauf bedingte (kardiovaskuläre) Komplikationen auslösen.
  Klinische und experimentelle Beobachtungen haben gezeigt, dass eine Neutralisierung von Heparin durch Protamin zu einem Anstieg des arteriellen Drucks in der Lunge und zur Herabsetzung des (systolischen und diastolischen) Blutdrucks, des Sauerstoffverbrauchs des Herzmuskels, der Herzauswurfrate, der Herzfrequenz und des Gefäßwiderstandes führen kann.

- Protamin selbst wirkt insbesondere in höherer Dosierung hemmend auf die Blutgerinnung. Eine Überdosierung kann deshalb zu einer Blutungsverstärkung führen (siehe „ Wenn eine größere Menge von Protamin angewendet wurde, als es hätte sein sollen“). Deshalb sollte, sobald die Wirkung des Heparins neutralisiert wurde, kein überschüssiges Protamin gegeben werden. Die Neutralisierung von Heparin kann durch Messung der Thrombinzeit überwacht werden.

- Protamin darf nicht zusammen mit bestimmten Antibiotika (z.B. Cefazolin) über denselben intravenösen Zugang gegeben werden, da Ausfällungsreaktionen beobachtet wurden.

Anwendung von Protamin zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

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.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Schwangerschaft:
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Protamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Protamin darf daher in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

Stillzeit:
Es ist nicht bekannt, ob Protamin in die Muttermilch übergeht. Das potentielle Risiko für den Säugling ist nicht bekannt. Falls die Gabe von Protamin zwingend erforderlich ist, sollte abgestillt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nicht zutreffend. Die Anwendung von Protamin erfolgt in der Regel bei Krankheitsbildern, die im unmittelbaren Anschluss keine aktive Teilnahme am Straßenverkehr erlauben.

Protamin enthält Natrium
Protamin enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Protamin anzuwenden?

Protamin ist ausschliesslich zur Anwendung durch den Arzt bzw. durch medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Art der Anwendung
Protamin wird ausschließlich in eine Vene (intravenös) als langsame Injektion oder langsame Infusion nach Verdünnung verabreicht.
Entsprechend den praktischen Erfahrungen empfiehlt es sich, die nötige Menge Protamin langsam, am besten in 100-200 ml physiologischer Kochsalz-Lösung, als Tropfinfusion zu verabreichen. Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung (Verdünnung) sofort zu verwenden. Eine i.v.-Injektion hat sehr langsam (1-3 Minuten) am liegenden Patienten zu erfolgen. Keinesfalls jedoch sollen mehr als 5 ml Protamin pro 10 Minuten verabreicht werden.
Protamin ist nur so lange zu geben, bis die Thrombinzeit wieder normalisiert ist, um einen Überschuss an Protamin zu vermeiden.

Dosierung und Dauer der Anwendung
Ihr Arzt wird die erforderliche Dosis sorgfältig auf Sie abstimmen.

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

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)
Es liegen keine Anhaltspunkte zur Anpassung der empfohlenen Dosierung für ältere Patienten vor.

Leber- oder Niereninsuffizienz
Informationen über die Anwendung bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

Wenn eine größere Menge von Protamin angewendet wurde, als es hätte sein sollen
Bei Überdosierung von Protamin kann es infolge des protamineigenen gerinnungshemmenden Effektes zu Blutungen kommen. Im Falle einer Blutung muss die Anwendung von Protamin abgebrochen werden. Ihr Arzt wird sofort die erforderlichen Behandlungsmaßnahmen ergreifen.

Hinweis für das medizinische Fachpersonal
Informationen zur Überdosierung finden sich am Ende dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	Mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	Weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	Weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
Selten	Weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten	1 oder weniger von 10.000 Behandelten einschließlich Einzelfälle

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Wärmegefühl, Erröten, langsamer Herzschlag, Atemnot, erniedrigter Blutdruck und erhöhter Blutdruck treten insbesondere nach zu schnell erfolgter intravenöser Gabe auf.
In seltenen Fällen wurden allergische Reaktionen (Angioödem, anaphylaktischer Schock) beobachtet. Begünstigende Faktoren dafür sind: Fischeiweißallergie, Durchtrennung der Samenleiter (Vasektomie), mit Protamin-Zink-Insulin vorbehandelte diabetische Patienten oder mit Protaminhydrochlorid zur Inaktivierung von Heparin behandelte Patienten.

Organsysteme	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (z.B.: Nesselausschlag)		Allergische, schmerzhafte Schwellung von Haut und Schleimhaut v.a. im Gesichtsbereich (Angioödem), anaphylaktischer Schock
Herzerkrankungen	langsamer Herzschlag		Rechtsherz- bzw. Herzversagen infolge Lungenhochdruck
Gefäßerkrankungen	erniedrigter Blutdruck Gefäßerweiterung Hautrötung		schwerer Blutdruckabfall und Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchialkrampf, Atemnot		Lungenhochdruck, Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl		

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Protamin aufzubewahren?

Nicht über 25°C lagern! In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung und auf der Ampulle angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Protamin enthält
Der Wirkstoff ist: Protaminhydrochlorid.

5 ml enthalten 50 mg (5000 I.E.) Protaminhydrochlorid.
Die in 1 ml enthaltene Menge an Protaminhydrochlorid neutralisiert 1000 I.E. Standardheparin.

Die sonstigen Bestandteile sind:
Natriumchlorid, Salzsäure 25% bzw. Natriumhydroxidlösung (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Protamin aussieht und Inhalt der Packung
Protamin ist eine klare, farblose bis gelbliche Lösung in einer farblosen Glasampulle.
Protamin Meda-1000 I.E./ml - Injektionslösung sind in Packungen mit 5 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Pharmazeutischer Unternehmer: Mylan Österreich GmbH, 1110 Wien
Hersteller: Meda Pharma GmbH & Co KG, Bad Homburg, Deutschland

Z.Nr.: 8137

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2020.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Neutralisation von unfraktioniertem Heparin:
Die zu applizierende Protamin-Dosis hängt von der Art und Menge des zu neutralisierenden Heparins ab. Bei schweren Blutungen nach Heparin-Gabe ist die Heparin-Behandlung sofort zu unterbrechen und Protaminhydrochlorid als Antagonist in folgender Weise zu applizieren:

Als allgemeine Dosierungsrichtlinie für die Behandlung heparinbedingter Blutungen kann gelten, dass die benötigte Protamindosis 50% der letzten applizierten Heparindosis (in I.E.) entspricht.
Bei unbekannter Heparinkonzentration wird empfohlen, anfänglich nicht mehr als 1 ml Protamin langsam i.v. zu verabreichen.

Gerinnungstests wie aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder Thrombinzeit (TZ) sollten 5 bis 15 Minuten nach Protamingabe durchgeführt werden. Weitere Dosen von Protamin können erforderlich sein, da Protaminsulfat schneller aus dem Blut eliminiert wird als Heparin und insbesondere als niedermolekulare Heparine. Nach subkutaner Gabe von Heparinen macht die verlängerte Absorption eventuell wiederholte Dosen von Protamin erforderlich.

Inaktivierung von Heparin nach Anwendung des extrakorporalen Kreislaufes
Zur Inaktivierung von Heparin nach Anwendung des extrakorporalen Kreislaufes richtet sich die Dosis von Protamin nach dem Ergebnis der wiederholten Gerinnungsbestimmungen (z.B: Thrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit).

Erfahrungsgemäß antagonisieren 1000 I. E. Protaminhydrochlorid ca. 1000 I.E. unfraktioniertes Heparin.

Neutralisation von niedermolekularen Heparinen:
Bei der Antagonisierung von niedermolekularen Heparinen ist zu berücksichtigen, dass die Anti-Faktor IIa-Aktivität von niedermolekularen Heparinen rasch und praktisch vollständig aufgehoben werden kann, die Anti-Faktor Xa-Aktivität aber nur partiell. Die verbleibende Anti-Faktor Xa-

Aktivität ist von der Art des niedermolekularen Heparins abhängig und kann zwischen 40 und 80 % betragen.
Die für die Antagonisierung verschiedener niedermolekularer Heparine erforderlichen Protamin-Dosen gehen aus Tabelle 1 hervor:

Tabelle 1

Wirkstoff	**1 mg (100 Antiheparineinheiten) Protamin neutralisiert**
Nadroparin-Ca	160 I. E. Anti-Xa Nadroparin
Dalteparin-Na	100 I.E. Dalteparin (Verlängerung der aPTT)
Enoxaparin-Na	1mg (100 I.E.) Enoxaparin (neutralisiert Anti-Faktor-IIa-Aktivität)
Tinzaparin-Na	100 Anti-Xa-I.E. Tinzaparin
Certoparin-Na	200 I.E. Certoparin-Natrium (Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung auf aPTT, Thrombin sowie Blutungszeit)
Bemiparin	71 I.E. Bemiparin
Reviparin	82 Anti-Xa-Einheiten (BRS) von Reviparin-Natrium.

Herz- und gefäßchirurgische Operationen:
In der Regel wird die zu applizierende Protamin-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 antagonisiert 1ml (1000 I.E.) Protamin ca. 1000 I.E. unfraktioniertes Heparin.

Therapie der Überdosierung
Im Falle einer Blutung muss die Anwendung von Protamin abgebrochen werden. Um festzustellen, ob Protamin zur Blutung beiträgt, sind der Heparin-Titrationstest und die Bestimmung der Thrombinzeit geeignet. Durch die kontrollierte Gabe von Heparin bis zur Normalisierung der Thrombinzeit können diese Blutungen zum Stillstand gebracht werden. Bei ausgeprägter Hypotonie kann die intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit und gegebenenfalls die Anwendung vasopressorischer Substanzen (Epinephrin, Dobutamin oder Dopamin) angezeigt sein.