

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Protamin ME 1000 I.E./ml**

Injektionslösung

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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker 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 ME 1000 I.E./ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Protamin ME 1000 I.E./ml beachten?
3. Wie ist Protamin ME 1000 I.E./ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Protamin ME 1000 I.E./ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Protamin ME 1000 I.E./ml und wofür wird es angewendet?**

Protamin ME 1000 I.E./ml wird zur Inaktivierung von Heparin angewendet.

### **Anwendungsgebiete**

Antagonisierung von unfraktioniertem Heparin bei:

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

### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Protamin ME 1000 I.E./ml beachten?**

**Protamin ME 1000 I.E./ml 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, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Protamin ME 1000 I.E./ml anwenden.

- 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 1000 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 1000 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 ein höheres Risiko, anaphylaktische Reaktionen zu entwickeln.
- Um diese Reaktionen bei besonders prädisponierten Patienten zu vermeiden, sollte Protamin ME 1000 I.E./ml langsam, am besten als Tropfinfusion in physiologischer Kochsalzlösung, verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 3 Wie ist Protamin ME 1000 I.E./ml anzuwenden?).
- Ist eine allergische Reaktion auf Protaminhydrochlorid wahrscheinlich, sollte eine Testdosis eines geeigneten, gängigen Antiallergikums vor der Behandlung mit Protamin ME 1000 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 Herzschlagfrequenz, 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 1000 I.E./ml gegeben werden. Die Neutralisierung von Heparin kann durch Messung der Thrombinzeit überwacht werden.
- Protamin ME 1000 I.E./ml darf nicht zusammen mit Cefazolin über denselben intravenösen Zugang gegeben werden, da Ausfällungsreaktionen beobachtet wurden.

#### **Anwendung von Protamin ME 1000 I.E./ml zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel 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, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

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 um Rat.

##### *Schwangerschaft*

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität sowie zum Einfluss auf die Gebärfähigkeit wurden nicht durchgeführt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Sie dürfen Protamin ME 1000 I. E./ml daher in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den behandelnden Arzt anwenden.

##### *Stillzeit*

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung dieses Arzneimittels bei Stillenden vor. Das potentielle Risiko für den Säugling ist nicht bekannt. Sie dürfen daher Protamin ME 1000 I. E./ml in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den behandelnden Arzt anwenden.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Anwendung von Protamin ME 1000 I. E./ml erfolgt in der Regel bei Krankheitsbildern, die im unmittelbaren Anschluss keine aktive Teilnahme am Straßenverkehr erlauben.

#### **Protamin ME 1000 I.E./ml enthält Natrium**

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

### 3. Wie ist Protamin ME 1000 I.E./ml anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

#### Art der Anwendung

Protamin ME 1000 I.E./ml wird ausschließlich intravenös (langsame Injektion oder langsame Infusion nach Verdünnung) über einen sicheren intravenösen Zugang angewendet.

Bei prädisponierten Patienten sollte Protamin ME 1000 I.E./ml zur Vermeidung anaphylaktischer Reaktionen am besten als Tropfinfusion in 100 bis 200 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht werden (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

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

#### Dosierung und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, ist bei schweren Blutungen nach Heparin-Gaben die Heparin-Behandlung sofort zu unterbrechen und Protaminhydrochlorid als Antagonist in folgender Weise zu applizieren:

Langsame intravenöse Injektion von einer Ampulle Protamin ME 1000 I.E./ml, je nach Schwere des Falles, ggf. in Abständen von wenigen Minuten ein- oder mehrmals wiederholen.

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 1000 I. E. Protaminhydrochlorid ca. 1000 I.E. unfraktioniertes 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:

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 1000 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.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Es liegen keine Informationen zur Anwendung von Protamin ME 1000 I. E./ml bei Kindern und Jugendlichen vor.

#### **Wenn Sie eine größere Menge Protamin ME 1000 I.E./ml angewendet haben, als Sie sollten**

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

#### *Anzeichen und Symptome*

Bei Überdosierung von Protamin ME 1000 I.E./ml kann es in Folge des Protamin-eigenen 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.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker 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.

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 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Protamin ME 1000 I.E./ml wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

##### **Häufig** (bei weniger als 1 von 10 Patienten zu erwarten)

- anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (Nesselausschlag)
- Gefäßerweiterung
- Blutdruckabfall
- langsamer Herzschlag
- Bronchialkrampf
- Hitzewallung
- Atemnot
- Übelkeit, Erbrechen
- Wärmegefühl

##### **Selten** (bei weniger als 1 von 1000 Patienten zu erwarten)

- Gewebsschwellungen (Angioödem)

- anaphylaktischer Schock
- Lungenhochdruck, Lungenödem
- Rechtsherz- bzw. Herzversagen infolge Lungenhochdruck
- schwerer Blutdruckabfall und Bluthochdruck

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzeigen.

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

## **5. Wie ist Protamin ME 1000 I.E./ml aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung und auf der Ampulle nach <Verwendbar bis> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

### **Hinweis auf Haltbarkeit nach Zubereitung**

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

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter [www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung](http://www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung).

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Protamin ME 1000 I.E./ml enthält**

Der Wirkstoff ist Protaminhydrochlorid.

Eine Ampulle mit 5 ml enthält 50 mg Protaminhydrochlorid.

Die in 1 ml enthaltene Menge Protaminhydrochlorid neutralisiert 1000 I.E. Standardheparin.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Salzsäure 25 % bzw. Natriumhydroxid 27 % (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Protamin ME 1000 I.E./ml aussieht und Inhalt der Packung**

Klare, farblose bis gelbliche Injektionslösung.

Protamin ME 1000 I.E./ml ist in Packungen mit 5 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

MEDA Pharma GmbH & Co. KG

Benzstr. 1

D – 61352 Bad Homburg

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Oktober 2020.**