

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml, oplossing voor injectie
Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml: Protaminehydrochloride 10 mg/ml, 1 ml neutraliseert 1000 I.E. heparine.

Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml: Protaminehydrochloride 50 mg/ml, 1 ml neutraliseert 5000 I.E. heparine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml: oplossing voor intraveneuze injectie.
Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml: oplossing voor intramusculaire injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Protaminehydrochloride MPH is geïndiceerd voor:

- Inactivering van heparine na toepassing van extracorporale circulatie.
- Inactivering van heparine bij matige tot ernstige bloedingen na heparine toediening.

4.2. Dosering en wijze van toediening

- Inactivering van heparine na toepassing van extracorporale circulatie

Naar gelang de benodigde hoeveelheid proteïne kan Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml resp. Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml gebruikt worden, waarbij de dosering wordt vastgesteld aan de hand van herhaalde bloedstollingsbepalingen (o.a. trombinetijd, geactiveerde partiële thromboplastine tijd).

- Inactivering van heparine bij matige tot ernstige bloedingen na heparine toediening

- Na intraveneuze toediening van heparine: intraveneuze injectie van een ampul Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml; zo nodig met intervallen van 15 minuten eenmaal of meerdere malen herhalen.
- Na subcutane of intramusculaire toepassing van heparine (depot-preparaten): eerst intraveneuze injectie van een ampul Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml voor inactivering van het zich in de circulatie bevindende heparine. Aansluitend intramusculaire injectie van een ampul Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml voor

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml, oplossing voor injectie
Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml, oplossing voor injectie

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

de neutralisatie van het geleidelijk uit het depot in het bloed komende heparine (ev. na enkele uren herhalen).

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Protaminehydrochloride MPH bij kinderen. Veiligheid en effectiviteit zijn niet vastgesteld en derhalve dient Protaminehydrochloride MPH niet te worden gebruikt bij kinderen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De toediening van protamine is geassocieerd met het risico op een anafylactische reactie die kan leiden tot bronchospasmen, cardiovasculaire shock en hartstilstand. Al de algemene medische voorzorgsmaatregelen voor het behandelen van dergelijke reacties moeten daarom genomen worden.

Toediening van protamine kan resulteren in cardiovasculaire complicaties. Het is bekend uit klinische en experimentele waarnemingen dat neutralisatie van heparine door protamine een stijging van de druk in de longarterie en een daling van de systolische en diastolische bloeddruk, het myocardiale zuurstofverbruik, cardiac output, hartslag en systemische vaatweerstand kan veroorzaken. Deze diverse cardiovasculaire effecten worden gemedieerd via complement activatie, het vrijkomen van histamine, productie van thromboxaan en stikstofoxide, en de vorming van antistoffen.

Voorzichtigheid is geboden bij onvruchtbare mannen, en bij eerder gebruik van protamine of protamine bevattende insuline.

Wanneer de werking van heparine geneutraliseerd is, zorgvuldig vermijden niet te veel protamine toe te dienen wegens het risico op bloeding, dat de inhiberende werking van protamine zelf op de bloedstolling zou kunnen teweegbrengen. De neutralisatie van heparine kan worden gecontroleerd door het meten van de trombinetijd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bekende overgevoeligheid wegens het mogelijk risico op kruisallergie met allergie voor vissen en bij mannen die een vasectomie hebben ondergaan, vanwege het grotere risico op anafylactische reacties.

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml moet zeer traag intraveneus worden geïnjecteerd. Zo mogelijk wordt de voorkeur gegeven aan de toediening door middel van een perfusie na verdunning in 100-200 ml isotonische natriumchloride-oplossing. Indien een allergische reactie op protamine waarschijnlijk is, dan moet eerst een test dosis met een adequate basis anti-allergie therapie toegediend worden voordat protamine toegediend wordt.

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml bevat 16,1 mg natrium per ampul van 5 ml, dat is minder dan 1 mmol natrium per ampul (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Protamine MPH 5000 IE/ml bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij combinatie met curare-achtige spierverslappers kan het effect van deze laatste worden gepotentieerd.

Protamine neutraliseert heparine door complexvorming. Protaminehydrochloride MPH mag niet gemengd worden met andere farmaceutische stoffen, vooral met bepaalde antibiotica (o.a. cefazoline) of röntgen contrast media, aangezien dit precipitatie kan veroorzaken.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar effecten op de zwangerschap en/of embryonale foetale ontwikkeling en/of bevalling en/of postnatale ontwikkeling. Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Protaminehydrochloride MPH behoort niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële gevaren voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of protamine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Indien de toediening van Protaminehydrochloride MPH noodzakelijk is, dient, uit veiligheidsoverwegingen, de borstvoeding gestaakt te worden.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Toediening van protamine vindt gewoonlijk plaats bij aandoeningen waarbij de patiënt niet mag autorijden.

4.8. Bijwerkingen

Misselijkheid, overgeven, warmtegevoel, plotselinge roodheid van de huid, bradycardie, dyspnoea, ernstige hypotensie en hypertensie kunnen voorkomen indien protamine te snel intraveneus wordt toegediend. In zeldzame gevallen werden allergische reacties (angio-oedeem, anafylactische shock) waargenomen. Predisponerende factoren voor dergelijke reacties zijn: allergie voor vissen, vasectomie, behandeling met protamine – zink insuline of met protamine voor de inactivatie van heparine (zie rubriek 4.4.).

Met protaminehydrochloride (Protaminehydrochloride MPH), in tegenstelling tot andere protaminezouten, werd geen ‘heparine rebound effect’ (een daling in heparine activiteit voor de excretie van het heparine-protamine complex na extracorporeale circulatie) geobserveerd. Het is niet bekend of het niet-cardiogeen albuminerijke pulmonair oedeem, waargenomen na toediening van protamine bij patiënten die een cardiopulmonaire bypass operatie ondergaan, een klinisch beeld voorstelt dat verschilt van anafylactische reacties.

Hieronder volgt een tabel met de bijwerkingen samenhangend met Protaminehydrochloride MPH genoemd per orgaansysteem.

	Vaak, >1/100-<1/10	Zelden, >1/10000-<1/1000
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	Anafylactische en	Angiooedeem, anafylactische

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml, oplossing voor injectie
Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml, oplossing voor injectie

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

	anafylactoïde reacties (o.a. urticaria)	shock
<i>Hartaandoeningen:</i>		Rechter ventrikel falen t.g.v. pulmonaire hypertensie Bradycardie
<i>Bloedvataandoeningen:</i>	Hypotensie, vasodilatatie, rood worden van de huid	Ernstige hypotensie en hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	Bronchospasma	Pulmonaire, arteriële hypertensie, pulmonair oedema Dyspnoea
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>		Misselijkheid, overgeven
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	Warmtegevoel	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Aangezien protamine een intrinsiek anticoagulerend effect heeft, kunnen bij overmatige toediening van Protaminehydrochloride MPH bloedingen optreden. Dergelijke bloedingen kunnen beheerst worden door een gecontroleerde toediening van heparine totdat de trombinetijd weer genormaliseerd is.

Overdosering dient zorgvuldig te worden vermeden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Protaminen zijn hoog alkalische laagmoleculaire proteïnen met een hoog gehalte aan arginine. Ze worden verkregen uit de testis van verschillende zalmsoorten.

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

- *Farmacotherapeutische groep (ATC-code)*
Antidota (V03A B14).

- *Werkingsmechanisme*

Protamine werkt zowel *in vitro* als *in vivo* als heparine antagonist dat met het zure heparine een inactief complex vormt zonder anticoagulerende activiteit.

1 ml Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml neutraliseert *in vitro* 1000 I.E. heparine.

1 ml Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml neutraliseert *in vitro* 5000 I.E. heparine.

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml, oplossing voor injectie
Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml, oplossing voor injectie

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

In vivo is minder nodig aangezien het organisme zelf heparine inactieveert.
Protamine is werkzaam 1-2 minuten na intraveneuze injectie.
Protamine zelf kan een anticoagulerend effect uitoefenen wanneer het alleen wordt toegediend.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

- Metabolisme

Protamine wordt geïnactiveerd in het plasma door enzymen waarbij het protamine-heparine complex waarschijnlijk gedeeltelijk afgebroken wordt en er heparine vrijkomt.

- Distributie

De hoogste concentraties werden waargenomen in de lever en de nieren na intraveneuze toediening bij dieren.

- Eliminatie

Protamine wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren en, in mindere mate, via de lever en de gal.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen studies uitgevoerd om het potentieel voor mutageniciteit, carcinogeniteit en voortplantingstoxiciteit te bepalen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml: natriumchloride, zoutzuur (E 507), natriumhydroxide, water voor injecties

Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml: zoutzuur (E 507), natriumhydroxide, water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Zie rubriek 4.5.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar.

Houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. Deze staat vermeld achter de aanduiding 'Niet te gebruiken na'.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml, oplossing voor injectie
Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml, oplossing voor injectie

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml: 5 ampullen van kleurloos glas type I à 5 ml
Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml: 5 ampullen van kleurloos glas type I à 5 ml

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Healthcare BV
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMERS VAN DE VERRGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Protaminehydrochloride MPH 1000 IE/ml: RVG 06666
Protaminehydrochloride MPH 5000 IE/ml: RVG 06667

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 1974
Datum van de laatste verlenging: 13 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 1 juli 2020