



FICHA TÉCNICA

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROTAMINA HOSPIRA 50 mg. solución inyectable

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 5 ml contiene:

Sulfato de protamina50 mg

Cada ml de solución contiene 10 mg de sulfato de protamina

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3 FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable, en viales de 5 ml.

Solución incolora, transparente, exenta de partículas visibles

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 *Indicaciones terapéuticas*

Neutralización de la acción anticoagulante de la heparina, y heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Restablecimiento rápido a la normalidad del tiempo de coagulación en pacientes que han recibido heparina en cirugía, circulación extracorpórea o diálisis.

Tratamiento de hemorragias producidas por heparina.

4.2 *Posología y forma de administración*

Se administra por vía intravenosa (i.v.) lenta, o en infusión i.v. (adicionado a solución glucosada, solución de Ringer, etc).

Como regla general, se administra 1 mg de sulfato de protamina (0,1ml) por cada 100 U.I. de heparina a neutralizar si el tiempo transcurrido desde la administración de la heparina es menor de 15 minutos. Cuando el tiempo transcurrido es mayor de 15 minutos, se reducirá proporcionalmente la cantidad de sulfato de protamina, hasta llegar a la mitad, cuando el tiempo transcurrido sea de 30 minutos, es decir, si han pasado más de 30 minutos la dosis deberá ser de 0,5 mg de protamina por cada 100 U.I. de heparina y así sucesivamente.

No debe administrarse más de 50 mg (5 ml) de sulfato de protamina en una sola dosis

En los supuestos de cirugía arterial o cardiaca, con circulación extracorpórea, en los que hay que neutralizar grandes cantidades de heparina, la dosis de protamina se debe controlar mediante pruebas de coagulación: tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) o tiempo de

coagulación activado, realizadas de 5 a 15 minutos después de la administración de sulfato de protamina y repetir las según necesidades.

En el caso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con vida media más larga y administración subcutánea, se recomienda que cuando haya pasado más de una vida media de la HBPM dividir en dos la dosis calculada de sulfato de protamina y administrarlo en inyecciones intermitentes o en infusión continua.

HBPM	Tiempo de vida media (h)
BEMIPARINA	5,3
DALTEPARINA	2
ENOXAPARINA	4
NADROPARINA	8-10
TINZAPARINA	1,5

Ancianos: no hay información sobre el uso de este medicamento en este grupo de pacientes.

Niños: No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños

Forma de administración:

PROTAMINA HOSPIRA se administra por vía i.v. lenta durante un periodo aproximado de unos 10 minutos (velocidad de infusión ≤ 5 mg/min).

4.3 *Contraindicaciones*

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la protamina o a alguno de sus excipientes.

4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*

Se recomienda usar con precaución en pacientes con antecedentes de alergia al pescado, pacientes vasectomizados o infértiles, diabéticos en tratamiento con insulina-protamina o en pacientes previamente expuestos a la protamina, ya que en estos pacientes es más frecuente la aparición de reacciones anafilácticas, incluyendo broncoespasmo, colapso cardiocirculatorio y parada cardíaca (*Ver 4.8: Reacciones adversas*). Se recomienda que durante la administración de sulfato de protamina debe disponerse de los medios adecuados para tratar este tipo de reacciones.

Se recomienda monitorización cuidadosa con pruebas de coagulación, tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) o tiempo de coagulación activado, de 5 a 15 minutos después de la administración del sulfato de protamina y repetir las según necesidades, especialmente al neutralizar grandes dosis de heparina administradas durante la cirugía arterial o cardíaca.

Se recomienda utilizar con precaución en niños, con estricto control de los parámetros de coagulación.

La inyección i.v. debe hacerse de forma lenta (unos 10 minutos) para evitar la aparición de reacciones adversas. No se debe administrar más de 50 mg de sulfato de protamina en una única dosis.



El sulfato de protamina es un antídoto específico de la heparina y no se debe utilizar como antídoto de otros anticoagulantes como cumarínicos.

Dosis excesivas pueden prolongar el tiempo de coagulación puesto que el sulfato de protamina por sí misma posee actividad anticoagulante.

Ocasionalmente se ha notificado un efecto anticoagulante de rebote con hemorragia a pesar de la inhibición adecuada de la heparina con sulfato de protamina. Esto ocurre con mayor frecuencia en caso de circulación extracorpórea en cirugía vascular, en el intervalo comprendido entre los 30 minutos y las 18 horas después de la administración de sulfato de protamina.

4.5 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

4.6 *Embarazo y lactancia*

Embarazo:

No se han realizado estudios de toxicidad sobre la reproducción con protamina ni en animales ni en humanos. Por lo tanto, no se recomienda su utilización durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia:

No se dispone de información suficiente sobre la excreción de la protamina en la leche materna. Por lo tanto, cuando sea necesario administrar protamina a mujeres lactantes, se les recomendará que eviten la lactancia.

4.7 *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

Sulfato de protamina no influye sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria peligrosa o de precisión.

4.8 *Reacciones adversas*

La incidencia de reacciones adversas a la protamina en ensayos clínicos es variable, llegando al 11%.

Acontecimientos leves tales como sensación de calor, rubor e hipotensión son frecuentemente notificadas tras la administración de sulfato de protamina.

Raramente se han notificado reacciones sistémicas graves, tales como hipertensión pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico e hipotensión grave. Se ha atribuido en ocasiones, un aumento de los casos de muerte tras cirugía coronaria de bypass, a los cambios hemodinámicos asociados a estos eventos, aunque esta reacción no está claramente vinculada al tratamiento.

No se dispone de las incidencias exactas.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen hipotensión, disnea, broncoespasmo, rubor, urticaria, angioedema, shock anafiláctico (ver en la sección 4.4, los factores de riesgo potenciales)

Trastornos cardiacos y vasculares

La hipotensión es una respuesta frecuente a la sulfato de protamina, y usualmente es moderada y de corta duración.

La hipotensión prolongada, acompañada de bradicardia, cianosis, estupor, síncope, pérdida de consciencia o parada cardiaca transitoria, se ha notificado en raras ocasiones.

Una administración demasiado rápida de protamina puede causar hipotensión grave o bradicardia.

Se han descrito hemorragias como consecuencia de un “efecto rebote” (ver sección 4.4 y 4.9)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Disnea, broncoespasmo, hipertensión pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia respiratoria.

La hipertensión pulmonar y el edema pulmonar no cardiogénico son reacciones poco frecuentes.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Rubor, urticaria, angioedema.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han observado en raras ocasiones neutropenia y trombocitopenia, habitualmente de forma moderada y reversible.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas y vómitos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor de espalda, sensación de calor.

4.9 *Sobredosis*

Efecto clínico de la sobredosis

La sobredosis puede dar lugar a sangrado, puesto que sulfato de protamina posee por sí misma un efecto anticoagulante. En voluntarios tratados con altas dosis de sulfato de protamina (800 mg/70 kg) se observaron signos típicos de liberación de histamina de forma dosis dependiente, tales como: prurito, rubor, fatiga, malestar, náuseas/ vómitos, cefalea, hiperventilación y elevación de la temperatura.

Tratamiento de la sobredosis

En el caso de sangrado debido a una sobredosis de sulfato de protamina, debe interrumpirse la administración del producto. Para determinar que sulfato de protamina está contribuyendo al sangrado, habitualmente se emplea el ensayo de valoración de la heparina con sulfato de protamina y la determinación del tiempo de trombina plasmática. En caso de hemorragia grave, puede también ser necesaria una transfusión de sangre o de plasma fresco congelado. Los pacientes hipotensos pueden precisar fluidos intravenosos adicionales, epinefrina, dobutamina o dopamina.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 *Propiedades farmacodinámicas*

Código ATC: V03AB14.



El sulfato de protamina es una proteína de bajo peso molecular con un pH fuertemente básico, constituida por un número relativamente pequeño de aminoácidos, entre los que predomina la arginina. La protamina se obtiene del esperma y testículos de diversas especies de salmones. La protamina actúa, tanto *in vitro* como *in vivo*, como antagonista de la heparina, sustancia fuertemente ácida, formando con ella complejos inactivos sin efecto anticoagulante. Se necesita aproximadamente 1 mg de sulfato de protamina para neutralizar el efecto de 100 UI de heparina, aunque la cantidad de protamina puede variar dependiendo del tipo de heparina.

La actividad de la protamina comienza entre 1 y 2 minutos tras su administración por vía intravenosa, persistiendo durante aproximadamente 2 horas.

Administrada sin heparina, la protamina puede tener efecto anticoagulante propio.

El sulfato de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de la heparina. Neutraliza casi por completo la actividad antitrombina (anti IIa) de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y parcialmente su actividad anti Xa.

5.2 *Propiedades farmacocinéticas*

Distribución: Tras la administración por vía i.v. en animales, las concentraciones tisulares en el hígado y riñón son muy elevadas. El volumen de distribución en humanos es de aproximadamente de 5,4 litros.

Metabolismo: El proceso metabólico del complejo heparina-protamina no ha sido dilucidado.

Eliminación: La protamina se elimina principalmente por vía renal y, en una pequeña porción, a través del hígado y la vía biliar en forma de complejos inactivos con la heparina. El aclaramiento plasmático es aproximadamente de 1,4 l/min y la semivida de eliminación en humanos es de unos 5 minutos.

5.3 *Datos preclínicos sobre seguridad*

No se han realizado estudios de reproducción en animales con sulfato de protamina.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 *Relación de excipientes*

E218, Parahidroxibenzoato de metilo
E216, Parahidroxibenzoato de propilo
Cloruro sódico
Agua bidestilada apirógena

6.2 *Incompatibilidades*

Las soluciones de sulfato de protamina son incompatibles con ciertos antibióticos, incluyendo muchas penicilinas y cefalosporinas.

PROTAMINA HOSPIRA no debe mezclarse con otras soluciones para inyección y/o infusión, que contengan otros principios activos.

6.3 *Periodo de validez*

36 meses.

6.4 *Precauciones especiales de conservación*

Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera). No congelar.

Conservar este medicamento en el embalaje exterior, para protegerlo de la luz.

6.5 *Naturaleza y contenido del recipiente*

Viales de vidrio tipo I, con tapón de clorobutilo y cápsula de aluminio.

Envases de 1 y 100 viales conteniendo 5 ml de solución.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora y exenta de partículas visibles.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HOSPIRA INVICTA, S.A.

Avda. de Europa 20-B - Parque Empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas – Madrid-España

8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PROTAMINA HOSPIRA N° de registro: 45.777

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2007