

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protamina sulfato LEO Pharma 1.400 UI anti-heparina (10 mg)/ml solución inyectable y para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sulfato de protamina 1.400 UI anti-heparina/ml (equivalente a 10 mg/ml) obtenida a partir de esperma de *Onchorhynchus keta* (salmón).

1 ml contiene 1.400 UI anti-heparina de sulfato de protamina (10 mg)

5 ml contienen 7.000 UI anti-heparina de sulfato de protamina (50 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución incolora, transparente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Sulfato de protamina puede utilizarse

- en el tratamiento de sobredosis o hemorragia producida durante el tratamiento con heparina o Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)
- para neutralizar el efecto anticoagulante de heparina o HBPM antes de cirugía de urgencia
- para revertir el efecto anticoagulante de heparina en procedimientos de bypass cardiopulmonar.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Este medicamento se administra como una inyección intravenosa lenta durante un periodo de unos 10 minutos o como una perfusión intravenosa lenta. La dosis máxima a administrar como inyección única (dosis en bolo) no debe exceder 5 ml (7.000 UI anti-heparina/50 mg de sulfato de protamina). En general, la dosis debe establecerse a partir de los resultados de pruebas de coagulación sanguínea. Para este propósito es adecuada la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), el tiempo de coagulación activada (TCA), la actividad anti-Xa y el ensayo de neutralización con protamina. Los ensayos de coagulación se realizan habitualmente a los 5–15 minutos de la administración de sulfato de protamina. Pueden ser necesarias dosis adicionales puesto que el sulfato de protamina se elimina de la sangre más rápidamente que la heparina y especialmente más rápidamente que la HBPM. La absorción prolongada tras administración subcutánea de heparina o HBPM puede ser también indicativo de que deben administrarse dosis repetidas.

##### ***Neutralización de Heparina:***

1 ml de Protamina sulfato LEO Pharma (10 mg de sulfato de protamina) neutralizará aproximadamente 1.400 UI de heparina. Puesto que la heparina posee una semivida relativamente corta cuando se administra por vía intravenosa (30 minutos - 2 horas), la dosis de sulfato de protamina debe ajustarse en base al tiempo transcurrido desde que se interrumpió la administración intravenosa de heparina. La dosis de sulfato de protamina en relación a la cantidad administrada de heparina debe reducirse si han transcurrido más de 15 minutos desde la finalización de la inyección intravenosa de heparina.

### ***Neutralización de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM):***

Generalmente, se recomienda una dosis de 1 ml de Protamina sulfato LEO Pharma (10 mg de sulfato de protamina) cada 1.000 UI anti-Xa de HBPM. El sulfato de protamina neutraliza las diferentes HBPMs en distinto grado; por tanto en caso de sobredosis deben consultarse las recomendaciones del fabricante de la HBPM en cuestión (ver sección 5.1).

El sulfato de protamina es capaz de neutralizar solo parcialmente la actividad anti-Xa de la HBPM, y la neutralización no será más efectiva si se administran dosis superiores de sulfato de protamina a las recomendadas.

El riesgo de que la neutralización sea incompleta con una única inyección de sulfato de protamina existe en el caso de la neutralización de HBPM administrada subcutáneamente. La fase de absorción desde el lugar de inyección dará lugar a que cantidades adicionales de HBPM alcancen la circulación (también llamado ‘efecto depot’). En estos casos, pueden ser necesarias administraciones repetidas de sulfato de protamina o puede emplearse una perfusión intravenosa lenta continua. Cuando se estima la dosis de sulfato de protamina requerida en relación al tiempo que ha transcurrido desde la administración de la última dosis de HBPM, debe tenerse también en cuenta la semivida de las HBPMs.

### ***Procedimientos de bypass cardiopulmonar:***

Se recomienda establecer la dosis de sulfato de protamina a partir de los resultados de pruebas de coagulación sanguínea. Para este propósito es adecuada la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), el tiempo de coagulación activada (TCA), la actividad anti-Xa y el ensayo de neutralización con protamina. Los ensayos de coagulación se realizan habitualmente a los 5–15 minutos de la administración de sulfato de protamina. Generalmente, se administra una dosis de 0,1 ml a 0,2 ml (1 – 2 mg) de Protamina sulfato LEO Pharma por vía intravenosa por cada 100 unidades de heparina administradas.

### ***Población pediátrica***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sulfato de protamina en niños menores de 18 años, ver sección 4.8.

### ***Pacientes con insuficiencia renal y hepática***

No se dispone de información con respecto a la utilización de sulfato de protamina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### ***Pacientes de edad avanzada***

No se dispone de información con respecto a la utilización de sulfato de protamina en pacientes de edad avanzada.

### **Forma de administración**

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La administración de sulfato de protamina puede provocar reacciones anafilácticas y por tanto debe disponerse de medios de reanimación y tratamiento de shock.

La administración de sulfato de protamina, particularmente cuando se realiza de forma muy rápida, puede causar hipotensión grave.

Factores de riesgo de hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas) al sulfato de protamina:

- Alergia al pescado

- Tratamiento previo con insulina protamina, sulfato de protamina o cloruro de protamina
- Infertilidad en hombres
- Historial médico de vasectomía (por ejemplo, esterilización)

Por lo tanto, si se administra sulfato de protamina como medida para salvar la vida de un paciente con cualquiera de estas condiciones, el paciente debe ser tratado bajo estrecha vigilancia.

Dosis excesivas de sulfato de protamina o la administración en ausencia de heparina o HBPM pueden inducir la prolongación del tiempo de coagulación puesto que el sulfato de protamina por sí mismo posee actividad anticoagulante.

Ocasionalmente se ha notificado un efecto anticoagulante de rebote con hemorragia a pesar de la neutralización inicial adecuada de la heparina/ HBPM por el sulfato de protamina. Esto ocurre con mayor frecuencia en caso de circulación extracorpórea en cirugía cardiovascular, en el intervalo comprendido entre los 30 minutos y las 18 horas después de la administración de sulfato de protamina. Esta hemorragia de rebote responde a nuevas dosis de sulfato de protamina.

También puede producirse una hemorragia de rebote cuando se utiliza sulfato de protamina para revertir la heparina subcutánea o la HBPM, lo que refleja la liberación continua de heparina o HBPM desde los lugares de inyección subcutánea que actúan como depósitos.

Los parámetros de coagulación deben monitorizarse cuidadosamente en pacientes sometidos a procedimientos prolongados que precisen dosis repetidas de sulfato de protamina, por ejemplo mediante el tiempo de coagulación activada (TCA) y, puesto que la trombocitopenia debida a circulación extracorpórea puede agravarse por la administración de sulfato de protamina, debe monitorizarse el recuento de plaquetas.

En caso de una sobredosis de heparina, en ausencia de hemorragia manifiesta, debe evaluarse cuidadosamente la relación beneficio/riesgo para el paciente antes de considerarse la utilización o no de sulfato de protamina. En la evaluación debe tenerse en cuenta la semivida relativamente corta de la heparina (especialmente si se administra por vía intravenosa) y el riesgo potencial de la administración de sulfato de protamina.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 5 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

No se han llevado a cabo otros estudios de interacciones más que los realizados con heparina o HBPM.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de sulfato de protamina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar sulfato de protamina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, a menos que el estado clínico de la mujer requiera claramente el tratamiento con sulfato de protamina.

##### Lactancia

Se desconoce si el sulfato de protamina se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con sulfato de protamina.

##### Fertilidad

No existen estudios clínicos ni preclínicos con sulfato de protamina en relación con la fertilidad.

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

La influencia de sulfato de protamina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas, ya que no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las reacciones adversas más graves notificadas son hipotensión, hipertensión pulmonar y reacciones anafilácticas.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA. Dentro de cada Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

##### ***Trastornos gastrointestinales***

Vómitos

##### ***Trastornos del sistema inmunológico***

Reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico, incluso mortal)

Hipersensibilidad

##### ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***

Dolor de espalda

##### ***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos***

Hipertensión pulmonar

##### ***Trastornos vasculares***

Hipotensión (incluida la disminución de la tensión arterial)\*.

Hemorragia

\*Algunos de los eventos hipotensivos notificados pueden tener un trasfondo anafiláctico.

##### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

Hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas inmunomediadas (ver sección 4.4 para potenciales factores de riesgo).

Se han observado síntomas como urticaria u otras erupciones cutáneas, vasodilatación periférica, disnea o angioedema, y las reacciones más graves incluyen broncoespasmo, hipotensión acompañado de cambios cardíacos y circulatorios, pérdida de conciencia y calambres. Se ha observado un shock anafiláctico mortal tras la administración de protamina.

Hipotensión prolongada acompañada de bradicardia, cianosis, estupor, síncope, pérdida de conciencia o asistolia cardíaca transitoria.

Una administración demasiado rápida puede causar hipotensión (transitoria o grave) o bradicardia y aumentar el riesgo de reacción anafiláctica.

##### **Población pediátrica**

El perfil de seguridad observado es similar en niños y adultos.

##### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### 4.9. Sobredosis

##### *Efecto Clínico de la Sobredosis:*

La sobredosis puede dar lugar a hemorragia, puesto que el sulfato de protamina posee por sí mismo un débil efecto anticoagulante. Además, en voluntarios tratados con dosis muy altas de sulfato de protamina (800 mg/70 kg) se observaron signos típicos de liberación de histamina de forma dosis-dependiente, tales como: prurito, vasodilatación periférica, fatiga, malestar, náuseas/vómitos, cefalea, hiperventilación y elevación de la temperatura.

##### *Tratamiento de la Sobredosis:*

En el caso de hemorragia debido a una sobredosis de sulfato de protamina, debe discontinuarse la administración del producto. Para determinar que el sulfato de protamina está contribuyendo al sangrado, habitualmente se emplea el ensayo de concentración de la heparina por titulación de sulfato de protamina y la determinación del tiempo de trombina. En caso de hemorragia grave, puede ser necesaria también una transfusión de sangre o de plasma fresco congelado o bien alguna otra intervención. Los pacientes hipotensos pueden precisar fluidoterapia intravenosa adicional, oxígeno, adrenalina, dobutamina o dopamina.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos, código ATC: V03AB14.

El sulfato de protamina es un péptido policatiónico muy básico, constituido por una mezcla purificada de sulfatos de péptidos compuestos principalmente de los aminoácidos básicos arginina (más del 67%), prolina, serina y valina. Cuando se combina sulfato de protamina con heparina fuertemente ácida o heparina de bajo peso molecular se forma un complejo estable, carente de actividad anticoagulante.

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.

Se ha determinado in vitro el grado de neutralización de las diferentes HBPMs por el sulfato de protamina. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

	<b>Anti-Xa Neutralizado</b>	<b>Anti-IIa Neutralizado</b>
Reviparina	37%	>84%
Enoxaparina	46%	>87%
Nadroparina	51%	>89%
Dalteparina	59%	>93%
Tinzaparina	81%	>96%

Las actividades anti-IIa fueron neutralizadas por debajo del límite inferior de cuantificación.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

El sulfato de protamina posee un inicio de acción rápido. Tras administración intravenosa, la neutralización de heparina tiene lugar a los 5-15 minutos.

La ruta metabólica de los complejos de protamina-heparina/protamina-heparina de bajo peso molecular es desconocida.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No existen datos preclínicos de relevancia para la evaluación de la seguridad adicionales a los ya incluidos en otros apartados del Resumen de las Características del Producto (Ficha técnica).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Agua para preparaciones inyectables  
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)  
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

### **6.2. Incompatibilidades**

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

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

Utilizar inmediatamente tras la apertura de la ampolla.

Cuando se diluye para administración como una perfusión intravenosa lenta, la mezcla debe utilizarse inmediatamente.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la apertura y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas (vidrio Tipo I) incoloras con 5 ml de solución.

Tamaños de envase: 5 x 5 ml y 50 x 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Debe emplearse inmediatamente tras la apertura de la ampolla.

Desechar la solución sobrante.

Solamente debe emplearse si la solución es transparente y la ampolla está intacta.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Protamina sulfato LEO Pharma puede administrarse como perfusión intravenosa lenta en cuyo caso debe emplearse una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml.  
Tales mezclas no deben conservarse.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

86529

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Enero 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2014

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.