

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Protamina Hospira 10 mg/ml solución inyectable

## **2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de solución inyectable contiene 10 mg de sulfato de protamina.

Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de sulfato de protamina.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de 5 ml contiene 1,96 mmol (45 mg) de sodio, p-hidroxibenzoato de metilo (E-218) y p-hidroxibenzoato de propilo (E-216).

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

## **3 FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

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**

#### Posología

Como regla general, se administra 1 mg de sulfato de protamina (0,1 ml de solución inyectable) 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 en una sola dosis más de 50 mg de sulfato de protamina (5 ml de solución inyectable).

En los supuestos de cirugía arterial o cardíaca, 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 repetirlas 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 se divida en dos la dosis calculada de sulfato de protamina y se administre en inyecciones intermitentes o en perfusión continua.

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

No hay información sobre el uso de este medicamento en este grupo de pacientes.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía intravenosa lenta, o en perfusión intravenosa (adicionado a solución glucosada, solución de Ringer, etc).

La administración por vía intravenosa debe hacerse de forma lenta durante un periodo aproximado de unos 10 minutos (velocidad de perfusión <5 mg/min) para evitar la aparición de reacciones adversas.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **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 sección 4.8). Durante la administración de sulfato de protamina se deben disponer 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 repetirlas según necesidades, especialmente al neutralizar grandes dosis de heparina administradas durante la cirugía arterial o cardíaca.

Si el médico considera que el uso en niños es necesario, esto debe hacerse con precaución, teniendo un control estricto de los parámetros de la coagulación.

La administración excesivamente rápida de protamina puede causar hipotensión grave y bradicardia.

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.

#### Excipientes

Este medicamento contiene 45 mg de sodio por vial equivalente a 2,25% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene p-hidroxibenzoato de metilo (E-218) y p-hidroxibenzoato de propilo (E-216).

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

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

#### **4.6 Fertilidad, 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**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen de las reacciones adversas

Se ha atribuido, en ocasiones, un aumento de los casos de muerte tras cirugía coronaria de bypass, a los cambios hemodinámicos asociados con eventos de hipertensión pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico e hipotensión grave, aunque no existe una relación clara entre estas reacciones y el tratamiento.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como:

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a

<1/1.000), Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad <sup>(1)</sup>
Trastornos cardíacos y vasculares	No conocida	Hipotensión <sup>(2)</sup> , Hemorragia <sup>(3)</sup> , Bradicardia <sup>(4)</sup> , Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Hipertensión pulmonar, Insuficiencia respiratoria, Edema pulmonar no cardiogénico, Broncoespasmo, Disnea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Angioedema, Urticaria, Eritema.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Neutropenia <sup>(5)</sup> , Trombocitopenia <sup>(5)</sup>
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Náuseas, Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Dolor de espalda, Sensación de calor

1- Incluyendo shock anafiláctico (ver sección 4.4 para posibles factores de riesgo), angioedema, broncoespasmo, disnea, hipotensión, urticaria, eritema.

2- Suele ser moderada y de corta duración, aunque también se ha comunicado hipotensión prolongada acompañada de bradicardia, cianosis, estupor, síncope, pérdida de conciencia o parada cardíaca transitoria.

3- se ha descrito como el resultado de un "efecto rebote" (ver secciones 4.4 y 4.9).

4 - puede ser causada por la administración excesivamente rápida de protamina junto con hipotensión.

5 - Ambos son típicamente moderados y reversibles.

#### 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 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**

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos, 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 intravenosa 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 Lista de excipientes**

p-hidroxibenzoato de metilo (E 218)  
p-hidroxibenzoato de propilo (E-216)  
Cloruro de sodio  
Agua para preparaciones inyectables

### **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 perfusión, que contengan otros principios activos.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.  
Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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.

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

HOSPIRA INVICTA, S.A.  
Avenida de Europa 20B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Protamina Hospira      N° de registro: 45.777

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

Fecha de la primera autorización: 02 Mayo 1968

Fecha de la última renovación: 27 Diciembre 2013

**10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2020