

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Протамин-Бинергия



Регистрационный номер: ЛП-001025

Торговое наименование: Протамин-Бинергия

Международное непатентованное или группировочное наименование: протамина сульфат

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

1 мл раствора содержит

действующее вещество: протамина сульфат – 10 мг;

вспомогательные вещества: серной кислоты 0,05 М раствор до рН 4,0-6,0, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство.

Код АТХ: V03AB14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антагонист гепарина. Инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним.

Протамин является пептидом, получаемым из зрелых семенников различных рыб в виде сульфата или хлорида, и используется для нейтрализации противосвертывающего эффекта гепарина. Примерно 67 % аминокислотного состава протамина составляет аргинин, который делает его сильно щелочным поликатионным веществом с молекулярной массой 4,5 тыс. Да. Множественные положительно заряженные цепи протамина соединены с отрицательно заряженными группами ДНК.

In vitro при добавлении к протамину гепарина образуется стабильный преципитат за счет ионных взаимодействий. Молекула протамина содержит два активных центра, один из кото-

рых нейтрализует гепарин, а другой обладает умеренной антикоагулянтной активностью независимо от гепарина.

Активность препарата определяют биологическим методом по способности нейтрализовать противосвертывающее действие гепарина на бычьей или бараньей плазме *in vitro*, в присутствии избытка кальция хлорида. Активность выражается в международных единицах действия (МЕ). В 1 мл препарата должно содержаться не менее 750 МЕ. 1 мг (75 МЕ) протамина сульфата нейтрализует примерно 85 МЕ гепарина натрия.

Эффективен при некоторых видах геморрагий, связанных с гепариноподобными нарушениями свертывания крови.

Хотя препарат считают антагонистом гепарина, в больших дозах он сам способен оказать антикоагулирующее действие, что иногда ошибочно оценивают как результат недостаточной нейтрализации гепарина.

Фармакокинетика

При внутривенном введении эффект наступает с момента введения и длится около 2 ч. Протамина сульфат выводится из организма в основном через почки и в меньшей степени – через печень (с желчью). Вместе с гепарином образует неактивный комплекс, период полураспада которого составляет 24 мин. Протамина сульфат инактивируется в плазме крови энзимами, тогда как протамин-гепариновый комплекс, по-видимому, разрушается в жировой ткани с высвобождением гепарина.

Показания к применению

- Кровотечения, вызванные передозировкой гепарина;
- Перед операцией у больных, которые принимают гепарин с лечебной целью;
- После операций на сердце и кровеносных сосудах с экстракорпоральным кровообращением;
- Гипергепаринемия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата;
- Идиопатическая или врожденная гипергепаринемия (в таких случаях препарат не эффективен и может усилить кровоточивость);
- Выраженная артериальная гипотензия;
- Тромбоцитопения;
- Недостаточность коры надпочечников;

- Прием больными инсулинов, содержащих протамина сульфат, а также других лекарственных средств, содержащих протамина сульфат;
- Аллергические реакции на рыбу в анамнезе.

Опыт медицинского применения у детей ограничен.

С осторожностью

Возможно проявление перекрестной повышенной чувствительности у больных сахарным диабетом, получающих протамин-цинк-инсулин. У больных, принимавших протамин-цинк-инсулин для лечения сахарного диабета, возможны анафилактические реакции на протамина сульфат.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

До настоящего времени контролируемые клинические и доклинические исследования влияния протамина сульфата на беременность не проводились. Препарат назначают беременным только в случае, если ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода. Неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно струйно медленно или капельно под контролем свертываемости крови.

При передозировке гепарина струйно вводят 1 мл (10 мг) раствора протамина сульфата в течение 2 мин. В случае необходимости инъекции повторяют с интервалами 15-30 мин, общая доза обычно составляет 5 мл (50 мг).

Максимальная доза составляет 150 мг/ч.

При кровотечениях суточная доза составляет 5-8 мг/кг; внутривенно капельно вводят в 2 приема с интервалом 6 ч.

Доза препарата зависит от способа введения гепарина. Вычисленную дозу препарата растворяют в 300-500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

1. При болюсных инъекциях гепарина, доза протамина сульфата уменьшается в зависимости от времени, прошедшего от введения гепарина, так как последний непрерывно удаляется из организма.

Время, прошедшее после инъекции гепарина	Доза протамина сульфата в расчете на 100 МЕ гепарина
15-30 минут	1,2-1,3 мг
30-60 минут	0,5-0,75 мг
Свыше 2 часов	0,25-0,375 мг

2. Если гепарин вводился внутривенно капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25-30 мг протамина сульфата.
3. При подкожных и внутримышечных инъекциях гепарина, доза протамина сульфата составляет 1,2-1,3 мг на каждые 100 МЕ гепарина.

Первые 25-50 мг протамина сульфата следует ввести внутривенно медленно, а оставшуюся дозу - внутривенно капельно в течение 8-16 часов. Возможно дробное введение протамина сульфата, что требует контроля активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Например, если введено подкожно 20000 МЕ гепарина, через 2 часа происходит резорбция гепарина из комплексов с протамином по 3333 МЕ гепарина, в связи с этим следующая доза протамина сульфата составляет 33 мг.

4. В случае использования экстракорпорального кровообращения при оперативном вмешательстве, доза протамина сульфата составляет 1,2-1,3 мг на каждые 100 МЕ гепарина. При определении дозы протамина сульфата необходимо учитывать путь введения гепарина.

Максимальная длительность лечения – 3 дня.

При гипергепаринемии, связанной с экстракорпоральным кровообращением, дозу препарата можно увеличить; в этих случаях препарат вводят капельно.

Протамина сульфат применяется для нейтрализации низкомолекулярных гепаринов (НМГ), однако он не способен полностью устранить их антитромботическую активность: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 МЕ анти-IIa активности и не более 60 % анти-Xa активности низкомолекулярных гепаринов. При выборе дозы протамина сульфата необходимо учитывать количество введенного низкомолекулярного гепарина, путь его введения, особенности фармакокинетики используемого препарата, а также время, прошедшее после последней инъекции низкомолекулярного гепарина.

Вводят протамина сульфат внутривенно медленно (1 мг протамина сульфата на 100 анти-Xa МЕ недавно введенного низкомолекулярного гепарина) или в виде инфузии. Через 8 ч после внутривенного капельного введения низкомолекулярного гепарина можно использовать половинную дозу протамина сульфата, через 12 ч протамина сульфат скорее всего не требуется. Длительное сохранение эффекта низкомолекулярного гепарина, продолжающего поступать из подкожной клетчатки, делает оправданной инфузию расчетной дозы протамина сульфата в течение нескольких часов или повторное введение половинной дозы при сохраняющемся кровотечении.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК ≥ 30 мл/мин и < 60 мл/мин) снижения дозы не требуется, у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) дозу следует снизить на 25 %.

С осторожностью применять при печеночной недостаточности.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция доз не требуется (за исключением пациентов с нарушениями функции почек).

Использование в педиатрии

Данных о применении препарата у детей нет.

Безопасность и эффективность применения протамина сульфата у детей не изучали, поэтому препарат не применяют у данной категории больных.

Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, брадикардия, легочная и системная артериальная гипертензия, некардиогенный отек легких.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм.

Со стороны кроветворных органов: нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны иммунной системы: кожная сыпь, зуд, развитие анафилактических реакций, реакции гиперчувствительности, анафилактический шок (в том числе со смертельным исходом).

Со стороны опорно-двигательной системы: боль в спине.

Прочие: ощущение жара, гиперемия кожи, чувство нехватки воздуха (при чрезмерно быстром введении).

Передозировка

Может сопровождаться кровотечением, т.к. протамин обладает собственной антикоагулянтной активностью. Лечение - симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Протамина сульфат является антагонистом низкомолекулярных гепаринов.

Фармацевтически несовместим с цефалоспоридами и пенициллинами.

Может повышать интенсивность и длительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

О взаимодействии с другими лекарственными средствами данных нет.

Особые указания

Введение проводят под контролем свертываемости крови. Перед введением следует убедиться в адекватности объема крови больного (гиповолемия увеличивает риск коллапса).

Необходимо соблюдать осторожность при применении протамина сульфата у пациентов с высоким риском аллергических реакций на препарат, поскольку существует риск возникновения анафилактического шока. Факторами риска развития таких реакций могут быть аллергия на рыбу, вазэктомия, применение протамина-цинк-инсулина у пациентов с сахарным диабетом или протамина сульфата для инактивации гепарина. Следует осуществлять введение препарата в условиях специализированного отделения, имеющего необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи.

Необходимо оценить соотношение пользы и риска перед применением протамина сульфата у пациентов с передозировкой гепарина, но без признаков кровотечения.

У пациентов, которым повторно назначается протамина сульфат, необходимо проведение мониторинга системы гемокоагуляции.

Протамина сульфат обладает собственной антикоагулянтной активностью и может удлинять время кровотечения при применении избыточных доз. Такое кровотечение можно контролировать с помощью назначения гепарина натрия до возвращения тромбинового времени в пределы нормы.

Возможно возникновение «феномена отдачи» с развитием кровотечений, несмотря на адекватное ингибирование активности гепарина натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Учитывая возможные побочные эффекты препарата, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и осуществлении потенциально опасных видов деятельности.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 10 мг/мл.

По 2 мл, 5 мл препарата в ампулы из прозрачного бесцветного стекла: 1-го или 2-го гидролитического класса или нейтрального стекла.

По 5 ампул помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной и фольги алюминиевой печатной лакированной или материала упаковочного.

1, 2 контурные пластиковые упаковки (поддоны) или контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению и ножом ампульным или скарификатором ампульным помещают в пачку из картона.

При использовании ампул с цветной точкой излома и насечкой или цветным кольцом излома, нож ампульный или скарификатор ампульный не вкладывают.

Упаковка для стационаров

50, 100 контурных пластиковых упаковок (поддонов) или контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С, не допускать замораживания. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии:

ЗАО «Бинергия»,

Россия, 143910, Московская область, г. Балашиха, ул. Крупешина, д. 1.

Тел.: 8-495-580-55-02

Факс: 8-495-580-55-03

Производитель и адрес места производства:

ФКП «Армавирская биофабрика»,

Россия, 352212, Краснодарский край, Новокубанский район, п. Прогресс, ул. Мечникова, д. 11.

Начальник отдела регистрации,
стандартизации и лицензирования
ЗАО «Бинергия»



Устинова Т.А.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001025-301017
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Протамин-Бинергия

наименование лекарственного препарата

раствор для внутривенного введения 10 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

ФКП «Армавирская биофабрика», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

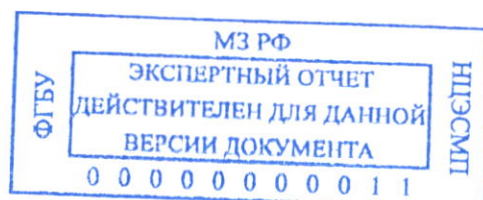
Дата внесения Изменения «___» 301017 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Срок годности: 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.	Срок годности: 4 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Начальник отдела регистрации,
стандартизации и лицензирования
ЗАО «Бинергия»



Устинова Т.А.



107535