

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Protamin ME 1000 I.E./ml

Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: 50 mg Protaminhydrochlorid/5 ml

Protamin ME 1000 I.E./ml (Ampullen zu 5 ml) enthält in 1 ml eine Menge Protaminhydrochlorid, die 1000 I.E. Heparin neutralisiert.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriumchlorid 41,0 mg/5 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

Klare, farblose bis gelbliche Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

Protamin ME 1000 I.E./ml ist ein Hämostatikum/Antihämorrhagikum

**4.1 Anwendungsgebiete**

Antagonisierung von unfractioniertem Heparin bei:

- Extrakorporaler Zirkulation
- Interventionellen und operativen gefäßchirurgischen Maßnahmen
- Heparin-induzierten Blutungen im Rahmen einer Nierenersatztherapie oder extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)

**Ältere Patienten**

- Es liegen keine Anhaltspunkte zur Anpassung der empfohlenen Dosierung für ältere Patienten vor.

**Kinder**

- Es liegen nur unzureichende Daten zur Anwendung von Protaminhydrochlorid bei Kindern vor.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Bei schweren Blutungen nach Heparin-Gaben ist die Heparin-Behandlung sofort zu unterbrechen und Protaminhydrochlorid als Antagonist in folgender Weise zu applizieren:

Intravenöse Injektion von einer Ampulle Protamin ME 1000 I.E./ml je nach Schwere des Falles, gegebenenfalls in Abständen von wenigen Minuten ein- oder mehrmals wiederholen.

Die zu applizierende Protaminhydrochlorid-Dosis hängt von der Art und Menge des zu neutralisierenden Heparins ab.

In der Regel wird die zu applizierende Protaminhydrochlorid-Dosis im Rahmen herz- und gefäßchirurgischer Operationen anhand der „activated clotting time“ (ACT) bestimmt, da sie sowohl von der Menge applizierten Heparins als auch vom Zeitpunkt der letzten Heparin-Gabe abhängt.

Erfahrungsgemäß antagonisieren 1000 I.E. Protaminhydrochlorid ca. 1000 I.E. unfractioniertes Heparin.

Bei der Antagonisierung von niedermolekularen Heparinen ist zu berücksichtigen, dass die Anti-Faktor IIa-Aktivitäten von niedermolekularen Heparinen durch Protaminhydrochlorid rasch und praktisch vollständig aufgehoben werden können. Bei der Anti-Faktor Xa-Aktivität bleibt ein Restanteil erhalten, der von der Art des niedermolekularen Heparins abhängig ist und zwischen 40 und 80 % betragen kann. Die für die Antagonisierung verschiedener niedermolekularer Heparine erforderlichen Protaminhydrochlorid-Dosen gehen aus der folgenden Tabelle hervor:

Wirkstoff	Dosierung
Nadroparin-Ca	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protaminhydrochlorid neutralisieren etwa 160 I. E. Anti-Xa Nadroparin.
Dalteparin-Na	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protaminhydrochlorid heben die Wirkung von 100 I.E. Dalteparin auf die Verlängerung der aPTT auf.
Enoxaparin-Na	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protaminhydrochlorid neutralisieren die Anti-Faktor-IIa-Aktivität, die von 0,01 ml Enoxaparin hervorgerufen wird.
Reviparin-Na	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protaminhydrochlorid neutralisieren 82 Anti-Xa-Einheiten (BRS) von Reviparin-Natrium.
Tinzaparin-Na	Intravenöse Darreichung 1 mg oder 100 Antiheparineinheiten pro 100 Anti-Xa-I.E. Tinzaparin.
Certoparin-Na	1 mg oder 100 Antiheparineinheiten intravenös verabreichtes Protaminhydrochlorid können die gerinnungshemmende Wirkung von 200 I.E. Certoparin-Natrium auf aPTT, Thrombin sowie die Blutungszeit sofort und vollständig aufheben.

Die Gabe von Protamin ME 1000 I.E./ml soll nur in schweren Fällen erwogen werden, da ein Überschuss von Protaminhydrochlorid selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt sowie anaphylaktische Reaktionen bewirken kann.

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Anwendung von Protamin ME 1000 I.E./ml erfolgt ausschließlich intravenös (langsame Injektion oder langsame Infusion nach Verdünnung) über einen sicheren intravenösen Zugang.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Protamin ME 1000 I.E./ml bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels:**

Bei prädisponierten Patienten sollte Protamin ME 1000 I.E./ml zur Vermeidung anaphylaktischer Reaktionen am besten als Tropfinfusion in 100 bis 200 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung (Verdünnung) sofort zu verwenden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Protamin ME 1000 I.E./ml darf bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Gabe von Protaminhydrochlorid kann zu anaphylaktischen und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen wie Bronchospasmus, kardiovaskulärem Schock sowie Herzstillstand und dessen Folgekrankheiten führen.

Deshalb ist eine engmaschige Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems während der Anwendung von Protamin ME 1000 I.E./ml zwingend erforderlich. Außerdem sollte die Möglichkeit zur sofortigen Schockbehandlung (Einrichtung, personelle, instrumentelle und medikamentöse Ausstattung) gegeben sein.

Patienten, die bereits mit Protamin ME 1000 I.E./ml oder mit protaminhaltigem Insulin behandelt wurden, Patienten mit bekannter Fischeiweißallergie sowie Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen haben (z. B. zur Sterilisation), haben ein höheres Risiko, anaphylaktische Reaktionen zu entwickeln.

Um diese Reaktionen bei besonders prädisponierten Patienten zu vermeiden, sollte Protamin ME 1000 I.E./ml langsam, am besten als Tropfinfusion in physiologischer Kochsalzlösung, verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Ist eine allergische Reaktion auf Protaminhydrochlorid wahrscheinlich, sollte eine Testdosis eines geeigneten, gängigen Anti-allergikums vor der Behandlung mit Protamin ME 1000 I.E./ml gegeben werden.

Die Gabe von Protaminhydrochlorid kann außerdem kardiovaskuläre Komplikationen auslösen.

Klinische und experimentelle Beobachtungen haben gezeigt, dass eine Neutralisierung von Heparin durch Protamin zu einem Anstieg des pulmonalen arteriellen Drucks und zur Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, der Herzauswurfrate, der Herzfrequenz und des systemischen Gefäßwiderstandes führen kann.

Protaminhydrochlorid kann, insbesondere in höheren Dosen, ebenfalls einen gerinnungshemmenden Effekt ausüben, so dass es infolge einer Überdosierung zu verstärkten Blutungen kommen kann.

Deshalb sollte, sobald die Wirkung des Heparins neutralisiert wurde, kein überschüssiges Protamin ME 1000 I.E./ml gegeben werden.

ben werden. Die Neutralisierung von Heparin kann durch Messung der Thrombinzeit überwacht werden.

Protamin ME 1000 I.E./ml darf nicht zusammen mit Cefazolin über denselben intravenösen Zugang gegeben werden, da Ausfällungsreaktionen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 6.2).

Protamin ME 1000 I.E./ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Protaminhydrochlorid neutralisiert Heparin durch Komplexbildung. Deshalb sollte Protaminhydrochlorid nicht mit anderen pharmazeutischen Bestandteilen, insbesondere Antibiotika (z. B. Cefazolin) oder radiographischen Kontrastmitteln, gemischt werden, da es zu Ausfällungsreaktionen kommen kann. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Protamin ME 1000 I.E./ml in der Schwangerschaft vor. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität in Tieren durchgeführt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Während der Schwangerschaft sollte das Produkt nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Protaminhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Falls die Gabe von Protamin ME 1000 I.E./ml zwingend erforderlich ist, sollte abgestellt werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend. Die Anwendung von Protamin ME 1000 I. E./ml erfolgt in der Regel bei Krankheitsbildern, die im unmittelbaren Anschluss keine aktive Teilnahme am Straßenverkehr erlauben.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Wärmegefühl, Flush, Bradykardie, Dyspnoe, schwere Hypotonie und Hypertonie treten insbesondere nach zu schnell erfolgter intravenöser Gabe auf.

In seltenen Fällen wurden allergische Reaktionen (Angioödem, anaphylaktischer Schock) beobachtet. Prädisponierende Faktoren für solche Faktoren sind: Fischeiweißallergie, Vasektomie, mit Protamin-Zink-Insulin vorbehandelte diabetische Patienten oder mit Protaminhydrochlorid zur Inaktivierung von Heparin behandelte Patienten (siehe Sektion 4.4).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)  
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)  
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)  
Sehr selten (< 1/10.000)  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei der Heparin-Neutralisation ist darauf zu achten, dass ein Überschuss an Protaminhydrochlorid vermieden wird.

#### Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung von Protamin ME 1000 I.E./ml kann es in Folge des Protamin-eigenen gerinnungshemmenden Effektes zu Blutungen kommen.

#### Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Durch die kontrollierte Gabe von Heparin bis zur Normalisierung der Thrombinzeit können diese Blutungen zum Stillstand gebracht werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hämostatikum/Antihämorrhagikum  
ATC-Code: V03AB14

#### Wirkmechanismus

Protamin ist ein Polypeptid, das zu 67 % aus Arginin besteht und hochalkalisch ist. Die Aufhebung der Wirkung von unfraktioniertem Heparin erfolgt durch eine Heparin-Protamin-Interaktion. Dabei erfolgt die Neutralisierung des stark negativ geladenen

Heparins durch Ausbildung eines Komplexes mit dem positiv geladenen Protamin. Bei dieser Reaktion verliert das gebundene Heparin die gerinnungshemmende Wirkung.

1 ml Protamin ME 1000 I.E./ml neutralisiert 1000 IU Heparin *in vitro*.

*In vivo* werden geringere Mengen benötigt, da der Organismus selbst Heparin inaktiviert.

Nach intravenöser Gabe von Protamin tritt die heparinantagonisierende Wirkung innerhalb kürzester Zeit (Minuten) ein.

In Abwesenheit von Heparin gegeben, wirkt Protamin insbesondere in höherer Dosierung antikoagulatorisch. Protamin antagonisiert nur zum Teil die Wirkung von fraktionierten, niedermolekularen Heparinpräparaten.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Distribution

Im Tierversuch fanden sich die höchsten Organkonzentrationen von Protamin in Leber und Niere.

##### Metabolismus

Protamin wird im Plasma enzymatisch inaktiviert, wobei die Plasmaenzyme teilweise auch den Protamin-Heparin-Komplex spalten und so Heparin freisetzen.

##### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, nur ein geringer Anteil wird über Leber und Galle ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Halbwertszeit des Protamin-Heparin Komplexes ca. 24 Minuten.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des mutagenen, karzinogenen und reproduktionstoxischen Potentials mit Protamin ME 1000 I.E./ml durchgeführt.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure 25 % bzw. Natriumhydroxid 27 % zur pH-Wert-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

Organsysteme	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (Urticaria)		Angioödem, anaphylaktischer Schock
<b>Herzerkrankungen</b>	Bradykardie		Rechtsherz- bzw. globales Herzversagen infolge pulmonaler Hypertonie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypotonie, Vasodilatation, Flush		Schwere Hypotonie und Hypertonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Bronchospasmus, Dyspnoe		Pulmonal-arterielle Hypertonie, Lungenödem
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Erbrechen		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Wärmegefühl		

**6.2 Inkompatibilitäten**

Die gleichzeitige Gabe von Cefazolin über denselben Zugang kann zu Ausfällungsreaktionen führen.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

*Dauer der Haltbarkeit nach Zubereitung*

Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung (Verdünnung) sofort zu verwenden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern!

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

5 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstr. 1  
D-61352 Bad Homburg  
Tel.: (06172) 888-01  
Fax: (06172) 888-2740  
Email: [medinfo@medapharma.de](mailto:medinfo@medapharma.de)

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Zul-Nr.: 6037368.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21.10.1966

Datum der letzten Verlängerung:  
16.12.2005

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt