

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sulfate de protamine LEO Pharma 1400 anti-héparine UI/ml solution injectable et pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de protamine 1400 anti-héparine UI/ml (équivalent à 10 mg/ml), extrait du sperme d'*Onchorhynchus keta* (saumon).

1 ml contient 1400 anti-héparine UI sulfate de protamine (10 mg)

5 ml contient 7000 anti-héparine UI sulfate de protamine (50 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable et pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le sulfate de protamine peut être utilisé :

- comme traitement d'un surdosage ou d'une hémorragie lors d'un traitement par héparine ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM),
- pour contrer les effets anticoagulants de l'héparine ou des HBPM avant une intervention chirurgicale d'urgence,
- pour annuler les effets anticoagulants de l'héparine lors d'une opération de pontage coronarien.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le sulfate de protamine doit être administré, soit en injection intraveineuse lente sur une période d'environ 10 minutes, soit par perfusion lente continue. L'injection unique maximale (dose bolus) ne doit pas excéder 5 ml (7000 UI anti-héparine / 50 mg de sulfate de protamine). Idéalement, le choix de la dose devrait être guidé par l'analyse des paramètres de coagulation sanguine. Le temps thromboplastine partielle activée (APTT), le temps de coagulation activée (activated clotting time - ACT), la mesure de l'anti-Xa ainsi que le test de neutralisation de la protamine effectué au lit du patient sont adéquats à cet effet. Les tests de coagulation sont habituellement effectués entre 5 et 15 minutes après l'administration de sulfate de protamine. Des doses supplémentaires peuvent être nécessaires car le sulfate de protamine est éliminé plus rapidement de la circulation sanguine que l'héparine et, particulièrement, que les HBPM. D'autre part, la cinétique de résorption prolongée après une administration sous-cutanée d'héparine ou d'une HBPM peut indiquer que des doses répétées doivent être administrées.

Neutralisation de l'héparine:

1 ml de Sulfate de protamine LEO Pharma (10 mg de sulfate de protamine) permet de neutraliser approximativement 1400 UI d'héparine. Etant donné la demi-vie relativement courte de l'héparine lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse (30 minutes à 2 heures), la dose de sulfate de

Résumé des Caractéristiques du Produit

protamine devra être ajustée par rapport au temps écoulé depuis l'arrêt de l'administration intraveineuse d'héparine. La dose de sulfate de protamine, en relation avec la dose administrée d'héparine, doit être réduite si plus de 15 minutes se sont écoulées depuis l'arrêt de l'administration intraveineuse d'héparine.

Neutralisation des Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM):

Une dose d'1 ml de Sulfate de protamine LEO Pharma (10 mg de sulfate de protamine) pour 1000 anti-Xa UI d'HBPM est habituellement recommandée. Le degré de neutralisation du sulfate de protamine varie en fonction des HBPM. En conséquence, en cas de surdosage, les recommandations du fabricant de l'HBPM concernée devront être consultées (voir rubrique 5.1). Le sulfate de protamine ne neutralise que partiellement l'activité anti-Xa des HBPM. L'emploi de doses supérieures à celles recommandées n'augmente pas le pourcentage de neutralisation.

Le risque que la neutralisation ne soit pas totale après une injection unique de sulfate de protamine existe avec les HBPM administrées par voie sous-cutanée. Cela résulte de la cinétique de résorption puisque une fraction de la dose d'HBPM sera relarguée ultérieurement dans la circulation (phénomène appelé "effet-réservoir"). Dans cette situation, il est nécessaire d'effectuer, soit des administrations répétées de sulfate de protamine, soit une perfusion intraveineuse, lente et continue. Il est important de garder à l'esprit la demi-vie des HBPM lors de l'estimation de la dose de sulfate de protamine nécessaire, celle-ci se faisant en fonction du temps écoulé depuis la dernière administration d'HBPM.

Pontage coronarien:

Il est recommandé d'adapter les doses de sulfate de protamine en fonction des tests de la coagulation sanguine. Le temps thromboplastine partielle activée (APTT), le temps de coagulation activée (activated clotting time - ACT), la mesure de l'anti-Xa ainsi que le test de neutralisation de la protamine effectué au lit du patient sont adéquats à cet effet. Les tests de coagulation sont habituellement effectués entre 5 et 15 minutes après l'administration de sulfate de protamine. Généralement, une dose de 0,1 ml à 0,2 ml (1 – 2 mg) de Sulfate de protamine LEO Pharma est administrée par voie intraveineuse pour chaque 100 unités d'héparine administrée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du sulfate de protamine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans, voir rubrique 4.8.

Patients souffrant d'insuffisance rénale et hépatique

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du sulfate de protamine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Personnes âgées

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du sulfate de protamine chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration du sulfate de protamine pouvant provoquer des réactions anaphylactiques, des équipements de réanimation et de traitement des états de choc doivent être disponibles.

Résumé des Caractéristiques du Produit

L'administration du sulfate de protamine, particulièrement lorsqu'elle est effectuée trop rapidement, peut entraîner une hypotension sévère.

On note parmi les facteurs de risque de développer une hypersensibilité (induisant des réactions anaphylactiques) au sulfate de protamine :

- allergie au poisson
- traitement antérieur à l'insuline protamine, au sulfate de protamine ou au chlorure de protamine
- stérilité chez l'homme
- anamnèse médicale de vasectomie (par exemple stérilisation).

Par conséquent, si le sulfate de protamine doit être administré comme acte vital à un patient qui présente l'un de ces facteurs de risque, le patient doit être traité sous surveillance médicale proche.

Un surdosage du sulfate de protamine ou une administration en l'absence de l'héparine ou HBPM peut prolonger le temps de coagulation car le sulfate de protamine possède une activité anticoagulante intrinsèque.

Un effet anticoagulant rebond d'héparine/HBPM avec des hémorragies a été rapporté en dépit d'une neutralisation initiale adéquate de l'héparine par le sulfate de protamine. Ceci survient plus fréquemment en cas de circulation extracorporelle lors de chirurgie cardiovasculaire, entre 30 minutes et 18 heures après l'administration de sulfate de protamine. Ces saignements rebonds peuvent être traités avec des doses supplémentaires de sulfate de protamine.

Il peut se produire également des saignements rebond lors de l'utilisation de protamine pour inhiber l'héparine ou les HBPM administrées par voie sous-cutanée, par suite de la libération continue d'héparine ou de HBPM du point d'injection sous-cutané, qui agit comme un dépôt.

Les paramètres de la coagulation, comme le « activated clotting time » (ACT) des patients en traitement prolongé, comprenant des administrations répétées de sulfate de protamine, doivent être suivis très étroitement. Les thrombocytopenies, dues à la circulation extracorporelle, peuvent être aggravées par le sulfate de protamine, pour cela il faut aussi suivre les valeurs thrombocytes/plaquettes.

En cas de surdosage à l'héparine, en l'absence d'hémorragie évidente, la nécessité de l'emploi de sulfate de protamine doit être soigneusement évaluée et le rapport bénéfice/risque doit être considéré pour chaque patient individuel. Cette évaluation doit prendre en compte, d'une part le risque potentiel lié à l'administration de sulfate de protamine, et d'autre part le fait que la demi-vie de l'héparine est relativement courte (notamment si administré par voie intraveineuse).

Ce médicament contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par 5 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée, hormis celles avec l'héparine et les HBPM.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou quantité limitée de données sur l'utilisation de sulfate de protamine chez la femme enceinte.

Les tests de toxicité sur l'animal n'ont pas fourni suffisamment d'informations sur les fonctions reproductives.

Le sulfate de protamine est déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes qui peuvent être enceintes mais n'utilisent pas de contraception, à moins que l'état clinique de la femme demande un traitement avec le sulfate de protamine strictement nécessaire.

Allaitement

Il est inconnu si le sulfate de protamine est sécrété dans le lait maternel. Le risque pour le nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec le sulfate de protamine

Fertilité

On ne dispose pas d'études cliniques ou non-cliniques avec le sulfate de protamine concernant la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le sulfate de protamine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables n'est pas connue et ne peut être estimée sur base des informations disponibles.

Parmi les effets indésirables les plus sévères qui ont été rapportés figurent l'hypotension, l'hypertension pulmonaire et des réactions anaphylactiques.

Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque MedDRA classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de sévérité.

Affections gastro-intestinales

Vomissements

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique, parfois fatale)

Hypersensibilité

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Douleurs dorsales

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Hypertension pulmonaire

Affections vasculaires

Hypotension (y compris pression artérielle réduite)*

Hémorragie

*Quelques cas d'hypotension peuvent trouver leur cause dans une réaction anaphylactique.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypersensibilité, dont des réactions allergiques immunomédiées (voir rubrique 4.4 pour les facteurs de risque potentiels).

Des symptômes tels que de l'urticaire ou d'autres éruptions cutanées, une vasodilatation périphérique, une dyspnée ou un angio-œdème ont été observés. Des réactions plus sévères incluent le bronchospasme, l'hypotension avec troubles cardiaques et circulatoires, la perte de conscience et les crampes. Un choc anaphylactique fatal a été observé après l'administration de sulfate de protamine.

Hypotension prolongée, associée à une bradycardie, cyanose, hébétude, syncope, perte de conscience ou arrêt cardiaque transitoire.

Résumé des Caractéristiques du Produit

L'administration trop rapide peut causer une hypotension (transitoire ou grave) ou une bradycardie et un risque accru de réactions anaphylactiques.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité chez l'enfant est identique à celui chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---	---

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél. : (+352) 247-85592

Link pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Effet clinique du surdosage:

Le surdosage peut causer des hémorragies étant donné que le sulfate de protamine possède un effet anticoagulant faible. De plus, chez des volontaires, recevant des doses très élevées de sulfate de protamine (800 mg/70 kg), des manifestations « dose-dépendantes » et caractéristiques d'une libération d'histamine ont été observées telles que: démangeaisons, vasodilatation périphérique, fatigue, malaise, nausées/vomissements, maux de tête, hyperventilation et élévation de la température corporelle.

Traitement de surdosage:

En cas d'hémorragie, du à un surdosage de sulfate de protamine, l'administration du produit doit être interrompue. Pour déterminer l'implication du sulfate de protamine en présence d'un saignement, le test de titration de l'héparine par du sulfate de protamine et la détermination d'un temps de thrombine du plasma sont fréquemment utilisés. En cas d'hémorragie sévère, il peut être nécessaire d'effectuer une transfusion de sang total ou une transfusion de plasma frais congelé ou d'autres interventions. Les patients hypotendus peuvent avoir besoin de liquide intraveineux additionnel, de l'oxygène, de l'adrénaline, de dobutamine ou de dopamine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antidotes
Code ATC: V03AB14

Le sulfate de protamine est un peptide polycationique, fortement basique. C'est un mélange purifié de sulfates peptidiques qui est composé principalement d'acides aminés basiques: arginine (plus de 67%), proline, sérine et valine. Lorsque le sulfate de protamine se combine avec de l'héparine ou avec une HBPM, composés qui sont fortement acides, il y a formation d'un complexe stable qui n'a pas d'activité anticoagulante.

Le sulfate de protamine neutralise l'effet anticoagulant de l'héparine. L'activité antithrombine (anti-IIa) des HBPM est presque complètement neutralisée, alors que la neutralisation de l'activité anti-Xa n'est que partielle.

Le pourcentage de neutralisation des différentes HBPM par le sulfate de protamine a été déterminé *in vitro*. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous:

	Anti-Xa neutralisé	Anti-IIa neutralisé
Réviparine	37%	>84%
Enoxaparine	46%	>87%
Nadroparine	51%	>89%
Daltéparine	59%	>93%
Tinzaparine	81%	>96%

Les activités anti-IIa ont été neutralisées à une valeur inférieure à la limite de détection.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le sulfate de protamine a une action rapide. Suite à une injection intraveineuse, la neutralisation de l'héparine intervient dans les 5 à 15 minutes.

La transformation métabolique des complexes protamine-héparine / protamine-HBPM n'est pas connue.

5.3 Données de sécurité précliniques

Il n'y a pas de données précliniques qui apportent au prescripteur une information complémentaire à ce qui est déjà décrit dans les autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour injections
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Les solutions de sulfate de protamine sont incompatibles avec certains antibiotiques, notamment plusieurs céphalosporines et pénicillines.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

A utiliser immédiatement après l'ouverture de l'ampoule.

Après dilution de l'administration en perfusion intraveineuse lente, le mélange doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ces médicaments ne nécessitent pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation, après ouverture et en cas de dilution du produit, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml, solution en ampoules incolores (verre de type I).

Tailles de conditionnement : 5 x 5 ml et 50 x 5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

A utiliser immédiatement après l'ouverture de l'ampoule.

Tout reliquat de solution doit être éliminé.

Uniquement à utiliser si la solution est claire et l'ampoule est intacte.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le Sulfate de protamine LEO Pharma peut être administré en perfusion lente, dans ce cas une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml doit être utilisée.

Ces préparations ne doivent pas être conservées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE316985

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DERENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 août 2006

Date de dernier renouvellement: 17 septembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 10/2019