

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prosulf 1000 U.A.H./mL (10 mg/mL), solution injectable.  
Sulfate de protamine

### 2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de protamine à 1000 U.A.H./mL (10 mg/mL),  
Une ampoule de 5 mL contient 5 000 U.A.H.\* de sulfate de protamine  
et neutralise environ 5 000 UI d'héparine.

\* Unités anti-héparine.

### 3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable  
Solution limpide, incolore.

### 4 DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Le sulfate de protamine est utilisé pour neutraliser l'effet anticoagulant de l'héparine :  
Avant une opération chirurgicale, après une dialyse rénale, après une intervention à cœur ouvert, en cas d'hémorragie excessive et en cas d'administration accidentelle d'une dose excessive.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

*Adultes :*

Prosulf doit être administré en injection intraveineuse lente en environ 10 minutes. Ne pas administrer plus de 5 000 U.A.H (50 mg) de sulfate de protamine en une seule fois.

La dose dépend de la quantité d'héparine à neutraliser, de sa voie d'administration et du temps écoulé depuis sa dernière administration, puisque l'héparine est excrétée de façon continue. Dans l'idéal, la dose nécessaire pour neutraliser l'action de l'héparine doit être déterminée en fonction de tests de coagulation ou calculée à partir d'un test de neutralisation par la protamine.

La protamine à une dose excessive agit elle-même comme un anticoagulant.

#### Neutralisation des héparines non fractionnées (HNF) :

100 U.A.H (1 mg) de sulfate de protamine permet habituellement de neutraliser environ 100 unités internationales (UI) d'héparine (soit entre 80 et 120 UI d'héparine) . La dose de sulfate de protamine doit être réduite si plus de 15 minutes se sont écoulées depuis l'injection intraveineuse.

Par exemple, si 30 à 60 minutes se sont écoulées depuis que l'héparine a été injectée par voie intraveineuse, une dose de 50 à 75 U.A.H de sulfate de protamine pour 100 UI d'héparine est recommandée. Si deux heures ou plus se sont écoulées, il conviendra d'administrer 25 à 37,5 U.A.H. de sulfate de protamine pour 100 UI d'héparine.

Si le patient reçoit une perfusion intraveineuse d'héparine, la perfusion doit être stoppée et une dose de 2500 à 5000 U.A.H. de sulfate de protamine doit être administrée en injection

intraveineuse lente.

Si l'héparine a été administrée par voie sous-cutanée, il convient d'administrer 100 U.A.H. de sulfate de protamine pour 100 UI d'héparine: 2500 à 5000 U.A.H. par injection intraveineuse lente et le complément en perfusion intraveineuse en 8 à 16 heures.

Pour la neutralisation de l'HNF après circulation extra-corporelle, il est possible d'administrer une dose standard de protamine, comme indiqué ci-dessus, ou d'adapter la dose en fonction du temps de coagulation activé. Les patients doivent être étroitement surveillés en testant le temps de céphaline activé ou le temps de coagulation activé, 5 à 15 minutes après administration du sulfate de protamine. Des doses supplémentaires peuvent être nécessaires car la protamine est éliminée du sang plus rapidement que l'héparine.

#### Neutralisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

La dose habituellement recommandée est de 100 U.A.H. de sulfate de protamine pour 100 UI d'héparine ; toutefois il convient de consulter les recommandations fournies par le fabricant.

L'activité anti-Xa des HBPM peut ne pas être totalement neutralisée par le sulfate de protamine et peut persister pendant jusqu'à 24 heures après administration.

La demi-vie plus longue des HBPM (environ deux fois celle de l'HNF) doit aussi être prise en compte pour l'estimation de la dose de sulfate de protamine requise en fonction du temps écoulé depuis la dernière administration d'héparine.

En théorie, la dose de sulfate de protamine doit être divisée par deux lorsqu'une demi-vie s'est écoulée depuis la dernière dose d'HBPM. Des injections intermittentes ou une perfusion continue de sulfate de protamine sont recommandées pour la neutralisation de l'HBPM après administration sous-cutanée car il peut y avoir une absorption continue depuis le dépôt sous-cutané.

Les patients doivent être suivis avec attention. Des doses supplémentaires peuvent être nécessaires car la protamine est éliminée du sang plus rapidement que l'héparine, spécialement l'HBPM.

#### *Sujets âgés :*

Rien n'indique actuellement que la dose recommandée doive être modifiée.

#### *Enfant :*

Chez les enfants, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies. Non recommandé.

### **4.3 Contre-indications**

Aucune connue.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'administration trop rapide de sulfate de protamine peut provoquer une hypotension sévère et des réactions anaphylactoides. Un équipement de réanimation et un traitement en cas de choc doivent être disponibles.

Le sulfate de protamine n'est pas adapté à la neutralisation de l'effet des anticoagulants oraux. Il convient

d'être prudent lors de l'administration du sulfate de protamine à des patients pouvant présenter un risque de réaction allergique à la protamine. Ces patients incluent les patients ayant subi certaines interventions, par exemple angioplastie coronarienne ou circulation extra-corporelle, pouvant supposer l'utilisation de protamine, les diabétiques traités par l'insuline protamine, les patients allergiques au poisson et les hommes ayant eu une vasectomie ou les hommes stériles et pouvant présenter des anticorps dirigés contre la protamine.

Les paramètres de coagulation des patients subissant une procédure prolongée, nécessitant l'administration de doses répétées de protamine, doivent être étroitement surveillés. Un effet hémorragique rebond peut survenir jusqu'à 18 heures après l'intervention ; cet effet rebond répond à des doses supplémentaires de protamine.

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

Aucune connue.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Comme la plupart des médicaments, le sulfate de protamine ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est clairement indiqué et doit être utilisé avec prudence pendant l'allaitement.

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

Aucun.

#### **4.8 Effets indésirables**

*Affections du sang et du système lymphatique* : effet anticoagulant (à des doses supérieures aux doses nécessaires pour neutraliser l'effet anticoagulant de l'héparine).

*Affections du système immunitaire* : des réactions d'hypersensibilité, y compris angioedème, réactions anaphylactoides et anaphylaxie fatale, ont été rapportées.

*Troubles cardiaques* : bradycardie

*Troubles vasculaires* : chute brutale de la pression sanguine, hypertension pulmonaire et systémique, bouffées vaso-motrices transitoires et sensation de chaleur, vasoconstriction pulmonaire sévère aiguë avec collapsus cardio-vasculaire

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : dyspnée. De rares cas d'œdème pulmonaire non cardiogène avec hypotension prolongée, associés à une morbidité et à une mortalité significatives, ont été rapportés.

*Troubles gastro-intestinaux* : nausées et vomissements

*Affections musculo-squelettiques et systémiques* : dorsalgie

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : fatigue

#### **4.9 Surdosage**

Symptômes : La protamine présente de faibles propriétés anticoagulantes. Si elle est administrée en l'absence d'héparine ou à des doses supérieures aux doses nécessaires pour neutraliser l'effet anticoagulant de l'héparine, elle exerce son propre effet anticoagulant.

Hypotension, bradycardie, dyspnée, nausées, vomissements, fatigue, bouffées vaso-motrices transitoires et/ou sensation de chaleur peuvent aussi survenir.

Traitement : Inclut le suivi des tests de coagulation, une assistance respiratoire et un traitement symptomatique. Si l'hémorragie est problématique, il convient d'administrer du plasma congelé frais ou du sang complet frais.

## **5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Bien que la protamine soit un antidote puissant de l'héparine, son mécanisme d'action précis n'est pas connu. Toutefois, lorsque la protamine, fortement basique, se combine à l'héparine, fortement acide, un sel stable sans activité anticoagulante se forme.

100 U.A.H (1mg) de sulfate de protamine permet de neutraliser entre 80 et 120 unités d'héparine. Toutefois, les méthodes de standardisation peuvent produire des réponses différentes à la protamine.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le début d'action de la protamine apparaît dans les cinq minutes suivant son administration par voie intraveineuse. Le devenir du complexe protamine-héparine n'est pas connu, mais il se peut qu'il soit partiellement dégradé et qu'il libère ainsi l'héparine.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune donnée n'est disponible.

## **6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
Acide chlorhydrique 3 M  
Hydroxyde de sodium 3 M  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Le sulfate de protamine est incompatible avec certains antibiotiques, notamment plusieurs céphalosporines et la pénicilline.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

5 mL de solution en ampoule (verre de type 1) \_ boîtes de 10 .

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Sans objet.

### **7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Wockhardt UK Ltd  
Ash Road  
North Wrexham  
LL13 9UF  
Royaume Uni

### **8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

PL 29831/0180

### **9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

27 juin 2007

### **10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

17 septembre 2010

Le RCP anglais d'origine est traduit par Sanofi et modifié par l'ANSM avec des données validées par L'ANSM.