

Sulfate de protamine injectable, USP

DESCRIPTION

Le Sulfate de protamine injectable, USP est une solution isotonique, stérile et apyrogène de sulfate de protamine dans de l'eau pour injection. C'est un antagoniste de l'héparine qui exerce aussi une faible activité anticoagulante.

Les protamines sont de simples principes protidiques dérivés du sperme ou cristalline de couleur blanche de poissons. Riches en arginine et fortement basiques, les protamines sont dotées d'un bas poids moléculaire.

Le sulfate de protamine se présente sous la forme d'une fine poudre amorphe ou cristalline de couleur blanche ou blanc cassé. Modérément soluble dans l'eau, son pH se situe entre 6 et 7. La protamine cationique hydrogénée à raison d'un pH de 6,8 à 7,1 réagit avec l'héparine anionique au pH compris entre 5,0 et 7,5 pour former un complexe inactif.

Un mL contient :

10 mg de sulfate de protamine et 9 mg de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection q.s. Le pH de la préparation peut avoir été ajusté avec de l'acide sulfurique et/ou du phosphate dibasique de sodium (heptahydraté).

La préparation ne renferme aucun agent de conservation.

Le sulfate de protamine s'administre par voie intraveineuse.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Administrée seule, la protamine exerce un effet anticoagulant. Toutefois, lorsqu'on l'administre en présence d'héparine (substance fortement acide), il y a formation d'un sel stable avec, comme résultat, perte de l'activité anticoagulante pour les deux agents.

Le sulfate de protamine a un début d'action rapide.

La neutralisation de l'héparine se produit en moins de cinq minutes après l'administration intraveineuse du produit. Bien que le sort métabolique du complexe héparinoprotaminique n'ait pas encore été élucidé, le sulfate de protamine présent dans le complexe héparinoprotaminique serait partiellement métabolisé ou pourrait être l'objet d'une attaque par la fibrinolyse, libérant ainsi l'héparine.

INDICATIONS ET USAGE

Le Sulfate de protamine injectable, USP est indiqué en traitement d'une dose excessive d'héparine.

CONTRE-INDICATIONS

Le sulfate de protamine est contre-indiqué chez les patients qui se sont montrés intolérants au médicament.

MISES EN GARDE

Des cas d'hyperhéparinémie ou de saignement ont été signalés, dans les 30 minutes à 18 heures de la phase postopératoire, chez des animaux de laboratoire ainsi que chez certains opérés cardiaques (sous circulation extracorporelle) malgré la neutralisation complète de l'héparine au moyen de doses adéquates de sulfate de protamine administrées au terme de l'intervention.

Il est donc important de garder les patients sous surveillance étroite suivant une intervention cardiaque. Si les

tests de la coagulation sanguine l'indiquent, comme le dosage du taux d'héparine au moyen de protamine et la détermination du temps de thrombine plasmatique, on pourra administrer des doses additionnelles de sulfate de protamine.

L'administration trop rapide de sulfate de protamine peut déclencher de graves réactions hypotensives et pseudo-anaphylactoides (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On doit avoir à sa portée le nécessaire pour traiter le choc lorsqu'on administre la protamine.

PRÉCAUTIONS

Généralités

En raison de l'effet anticoagulant de la protamine, il n'est pas judicieux d'administrer des doses de plus de 100 mg dans un court laps de temps à moins d'être certain que de telles doses sont requises.

Toute exposition à la protamine par le biais de préparations d'insuline contenant de la protamine ou au cours de la neutralisation de l'héparine peut prédisposer certaines personnes au déclenchement de réactions indésirables lors de l'usage subséquent de cet agent. D'après des comptes rendus faisant état de la présence d'anticorps antiprotaminiques dans le sérum de certains hommes inféconds ou vasectomisés, certains de ces hommes pourraient manifester des réactions par suite de l'administration de sulfate de protamine.

Les patients qui ont des antécédents d'allergie aux poissons peuvent développer des réactions d'hypersensibilité à la protamine, bien qu'on n'ait établi, à ce jour, aucune relation de cause à effet entre les réactions allergiques à la protamine et une allergie aux poissons.

Interactions médicamenteuses

Il a été démontré que le sulfate de protamine est incompatible avec certains antibiotiques, y compris plusieurs préparations de céphalosporine et de pénicilline (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cancérogenèse, mutagenèse, diminution de la fertilité

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer les risques de cancérogénicité, mutagénicité et altération de la fertilité.

Grossesse

Le sulfate de protamine n'a fait l'objet d'aucune étude de reproduction animale. On ignore également si le sulfate de protamine peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Le sulfate de protamine ne devrait être administré à une femme enceinte que si elle en a clairement besoin.

Allaitement

On ignore si le médicament passe dans le lait humain. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre du sulfate de protamine à une femme qui allaite.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'injection de protamine par voie intraveineuse peut provoquer une chute soudaine de la tension artérielle, de la bradycardie, de l'hypertension artérielle pulmonaire, de la dyspnée ou, passagèrement, des bouffées vasomotrices et une sensation de chaleur. Des cas d'anaphylaxie ayant entraîné un encombrement respiratoire ont été signalés (voir PRÉCAUTIONS). D'autres effets indésirables ont été rapportés, notamment hypertension systémique, nausées, vomissements et lassitude. De rares cas de dorsalgie ont été signalés chez des patients conscients lors d'interventions tel le cathétérisme cardiaque. Étant donné que les réactions mortelles signalées après l'administration de sulfate de protamine ressemblent souvent à l'anaphylaxie, on ne doit administrer cet agent que lorsque l'on a sous la main le matériel nécessaire pour la réanimation du patient ou le traitement du choc anaphylactoides.

SURDOSAGE

Compte tenu de l'effet anticoagulant du sulfate de protamine, le surdosage avec ce médicament peut,

en théorie, se solder par une hémorragie. Une étude concernant les surdoses de protamine a cependant démontré que des doses aussi élevées que 600 à 800 mg de sulfate de protamine administrées par voie intraveineuse n'avaient que des effets transitoires minimes sur la coagulation sanguine. Il convient donc de surveiller l'état du patient dans le contexte de tests de la coagulation sanguine et, le cas échéant, d'administrer un traitement symptomatique.

Chez la souris, la DL₅₀ de sulfate de protamine est de 100 mg/kg.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Un mg de sulfate de protamine neutralise environ 90 unités, USP d'activité d'héparine dérivée de la muqueuse pulmonaire du bœuf ou environ 115 unités, USP d'activité de l'héparine dérivée de la muqueuse intestinale du porc.

Le Sulfate de protamine injectable, USP doit être administré par injection intraveineuse très lente à raison de doses n'excédant pas 50 mg par période de 10 minutes (voir MISES EN GARDE).

Le sulfate de protamine est destiné à l'injection, tel quel, sans dilution; toutefois, si on souhaite le diluer davantage, on pourra le faire avec du dextrose à 5 % injectable ou du chlorure de sodium à 0,9 % injectable. Les solutions diluées ne doivent pas être conservées puisqu'elles ne contiennent aucun agent de conservation.

Le sulfate de protamine ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments si l'on ne connaît pas la compatibilité chimique des agents, étant donné qu'il a été démontré que le sulfate de protamine est incompatible avec certains antibiotiques, dont plusieurs préparations de céphalosporine et de pénicilline.

Puisque l'héparine disparaît rapidement de la circulation, la dose requise de sulfate de protamine doit être diminuée rapidement en fonction du laps de temps écoulé depuis l'injection intraveineuse d'héparine. Par exemple, si le sulfate de protamine est administré 30 minutes après l'héparine, la moitié de la dose habituelle peut alors suffire. Il est recommandé que les doses de sulfate de protamine soient fonction des tests de la coagulation sanguine (voir MISES EN GARDE). Quand la solution et le contenant le permettent, les médicaments d'usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de détecter la présence de particules ou une coloration anormale avant que le produit ne soit administré.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Numéro de produit

- C22905 Sulfate de protamine injectable, USP 10 mg/mL, dans des fioles à dose unique et à bout cassable de 5 mL en boîtes de 25.
- C22930 Sulfate de protamine injectable, USP 10 mg/mL, dans des fioles à dose unique et à bout cassable de 30 mL contenant un volume de 25 mL et conditionnées individuellement.

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C). Craint le gel.

Remarque : Les fioles de 25 mL sont destinées au traitement antihéparinique dans certains cas où de fortes doses d'héparine sont administrées durant l'intervention, lesquelles doivent être neutralisées par de fortes doses de sulfate de protamine après l'intervention.

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.

Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724