

# **PROTAMINA 1000<sup>®</sup>**

(cloridrato de protamina)

CELLERA FARMACÊUTICA S.A.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

10 mg/ml

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **Protamina 1000®**

cloridrato de protamina

### APRESENTAÇÃO

Solução Injetável 10 mg/mL - embalagem contendo 25 ampolas de 5 mL.

### USO INTRAVENOSO

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 10 mg de cloridrato de protamina equivalente a 1.000 UI de protamina.

Veículo: cloreto de sódio, metilparabeno, propilparabeno, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Protamina 1000®** é indicada para neutralizar a ação anticoagulante da heparina em casos de hemorragias graves secundárias à heparinoterapia e para neutralizar o efeito da heparina administrada no pré-cirúrgico e durante circulação extracorpórea, como na diálise e nas cirurgias cardiovasculares.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma meta-análise de estudos clínicos randomizados e não-randomizados avaliou os benefícios e a segurança da administração de protamina para reverter a anticoagulação após angioplastia coronariana. Foram considerados como desfechos primários: morte e sangramento grave. E como desfecho secundário: infarto do miocárdio. Um total de cinco estudos clínicos foram incluídos na meta-análise, envolvendo 6.762 pacientes (72,6% no grupo protamina e 27,4% no grupo padrão). A administração de protamina não se associou com uma diferença na mortalidade no curto prazo (2,8% versus 2,7%, respectivamente), mas se associou com uma redução significativa na frequência de sangramentos graves (2,4% versus 4,1%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ). Não foram observadas diferenças na frequência de infarto do miocárdio. Os autores concluíram que a administração de protamina é segura e reduz a frequência de sangramentos graves (De Luca e cols., 2010).

Uma segunda meta-análise de estudos clínicos randomizados e não-randomizados avaliou a segurança e a eficácia da administração de protamina para reverter os efeitos da heparina após a realização de endarterectomia carotídea. Odds ratios (OR) agrupados foram calculados para os desfechos de acidente vascular cerebral (AVC) e hematoma local para os pacientes recebendo ou não a protamina após o procedimento. Um total de sete estudos clínicos foram incluídos na meta-análise, envolvendo 3.817 pacientes recebendo protamina e 6.070 não recebendo protamina para a reversão dos efeitos anticoagulantes da heparina. Uma redução estatisticamente significativa na frequência de hematoma local necessitando reoperação foi registrada após a administração de protamina em pacientes submetidos à endarterectomia carotídea (OR de 0,42; intervalo de confiança de 95% de 0,22 a 0,80,  $p = 0,008$ ). Em contraste, não houve diferença significativa na frequência de AVC entre os grupos de pacientes que receberam ou não protamina (OR de 0,71; intervalo de confiança de 95% de 0,49 a 1,03;  $p = 0,07$ ). Os autores concluíram que a administração de protamina reduz o risco de hematoma local sem aumentar o risco de acidente vascular cerebral (AVC) (Kakisis e cols., 2016).

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

De Luca G, Parodi G, Antonucci D. Safety and benefits of protamine administration to revert anticoagulation soon after coronary angioplasty. A meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Nov;30(4):452-8. doi: 10.1007/s11239-010-0482-4.

Kakisis JD, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, Schneider F, Geroulakos G, Ricco JB. Protamine Reduces Bleeding Complications without Increasing the Risk of Stroke after Carotid Endarterectomy: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Sep;52(3):296-307.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As protaminas são proteínas de baixo peso molecular, alcalinas, de carga fortemente positiva e ricas em arginina derivadas do esperma do salmão e de outros peixes da família *Salmonidae*. A protamina, de carga positiva, combina-se com a heparina, que é negativamente carregada, formando um sal estável desprovido de atividade anticoagulante. A neutralização da heparina ocorre cerca de 5 minutos após administração intravenosa de **Protamina 1000®**. A meia vida do complexo formado entre a protamina e a heparina é de 24 minutos em animais.

**Protamina 1000®** é inativada enzimaticamente no plasma. Após administração intravenosa em animais, comprovou-se que o fígado e os rins são os órgãos que apresentaram as maiores concentrações. A **Protamina 1000®** é eliminada principalmente por via renal e, em menor grau, por via hepática e biliar.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Protamina 1000®** é contraindicada em pacientes que tenham demonstrado intolerância prévia ao medicamento.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com histórico de alergia a peixe podem desenvolver reações de hipersensibilidade à protamina. A exposição prévia à protamina pode induzir uma resposta imune humoral e predispor o paciente ao desenvolvimento de reações inesperadas na exposição subsequente à droga. Pacientes expostos à protamina pelo uso de insulina contendo zinco e protamina (como, por exemplo, a insulina NPH) no tratamento de diabetes ou para a neutralização dos efeitos anticoagulantes da heparina, estão sujeitos a reações que provocam

risco de vida e anafilaxia fatal após receberem altas doses de protamina por via intravenosa. Reações graves à protamina intravenosa podem ocorrer na ausência de reações alérgicas locais ou sistêmicas à injeção subcutânea de insulina contendo protamina. Existem relatos de positividade para anticorpos antiprotamina no soro de homens estéreis ou vasectomizados, o que sugere que alguns desses indivíduos podem apresentar reações adversas durante o uso de protamina. Reação à heparina ou hemorragia foram relatadas em cirurgias cardíacas apesar da neutralização adequada de heparina com protamina. A infusão rápida de protamina (>1 mL/minuto) está associada com o aumento da incidência de bradicardia, dispneia, sensação de calor, rubor e hipotensão grave; hipertensão também pode ocorrer.

Não existem relatos de instruções especiais de uso para pacientes idosos.

Não se sabe se a protamina é excretada no leite humano, por isso, deve-se ter cautela quando a protamina é administrada a lactantes.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (Categoria C).**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes portadores de diabetes que fazem uso de insulinas contendo zinco e protamina (como, por exemplo, a insulina NPH) têm um risco aumentado de desenvolvimento de reações adversas à **Protamina 1000<sup>®</sup>**, incluindo hipotensão e anafilaxia.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

**Protamina 1000<sup>®</sup>** possui 24 meses de validade a partir de sua data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Aspecto do Conteúdo: Líquido límpido, incolor, isento de fibras e partículas em suspensão.

Aspecto da Ampola: Ampolas de vidro incolor, rotuladas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose necessária de **Protamina 1000<sup>®</sup>** depende da quantidade de heparina circulante no sangue e do período de tempo transcorrido desde a sua administração. Cada 1 mL de **Protamina 1000<sup>®</sup>** neutraliza 1.000 UI de heparina. Caso a concentração de heparina não seja determinada, recomenda-se não administrar mais do que 1 mL de **Protamina 1000<sup>®</sup>**. Como regra geral, para o tratamento das hemorragias secundárias ao uso de heparina, pode-se utilizar uma dose de **Protamina 1000<sup>®</sup>** que neutralize 50% da última dose de heparina. Para inativar a heparina após emprego de circulação extracorpórea, **Protamina 1000<sup>®</sup>** pode ser utilizada nas mesmas proporções descritas e a posologia adaptada pela avaliação dos exames de coagulação (tempo de trombina, tempo parcial da tromboplastina).

**Protamina 1000<sup>®</sup>** deve ser administrada diretamente por via intravenosa lenta num período de, aproximadamente, 10 minutos para doses que não excedam 50 mg (5.000 UI). Geralmente são injetados 10 mg/mL, correspondente a 1 mL (1.000 UI) em um período de 1 a 3 minutos.

Atenção: interromper a administração de **Protamina 1000<sup>®</sup>** quando o tempo de protrombina for normalizado, para evitar um excesso de protamina.

**Para aspirar o medicamento da ampola:** recomenda-se a utilização de uma agulha de calibre 18G.

**Para administração do medicamento por via intravenosa:** recomenda-se a utilização de uma agulha de calibre entre 21G e 24G.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS:

A administração intravenosa de **Protamina 1000<sup>®</sup>** pode causar hipotensão e bradicardia; rubor transitório e sensação de calor; dispneia, náusea, vômito e cansaço. Podem ocorrer reações de sensibilidade, principalmente em pacientes portadores de diabetes que estejam recebendo insulina contendo protamina, como a insulina NPH e outras preparação de insulina; que tenham sido submetidos a procedimentos, tais como angioplastia coronariana ou circulação extracorpórea; que sejam alérgicos à peixe ou que sejam estéreis ou vasectomizados. Pacientes que receberam doses repetidas de protamina para neutralizar altas doses de heparina podem ter hemorragia quando a dose de protamina for maior do que a necessária para a neutralização.

Dores nas costas foram relatadas em pacientes conscientes submetidos a procedimentos tais como cateterização cardíaca. Outras reações adversas já foram relatadas como anafilaxia ou reações anafilactoides que podem resultar em insuficiência respiratória, choque, edema pulmonar não cardiogênico e hipertensão pulmonar aguda.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE:

A superdosagem de **Protamina 1000<sup>®</sup>** pode causar hemorragia. A protamina tem um efeito anticoagulante fraco devido a uma interação com plaquetas e com muitas proteínas, incluindo o fibrinogênio. Este efeito deve ser distinguido da anticoagulação rebote que pode ocorrer 30 minutos a 18 horas após a reversão dos efeitos da heparina com protamina.

A dose letal mediana (DL50) de protamina é de 50 mg/kg em camundongos. A perda de sangue deve ser repostada com transfusão sanguínea ou com plasma fresco congelado. Se o paciente estiver com hipotensão, deve-se administrar epinefrina, dobutamina ou dopamina.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0440.0184

Registrado por: Celleria Farmacêutica S.A.

Alameda Capovilla, 129 - Indaiatuba - SP

CNPJ 33.173.097/0002-74

Indústria Brasileira

Produzido por: União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550 - Pouso Alegre - MG

#### **USO SOB PRESCRIÇÃO**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**



**ANEXO B  
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/11/2017	2222120/17-4	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2017	0369752/17-8	11203 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	07/08/2017	INCLUSÃO INICIAL DEVIDO AO PROCESSO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 1 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 15 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML
25/04/2018	0325042/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 1 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 15 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML
01/04/2019	0289290/19-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 1 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 15 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML
08/04/2021	1341095/21-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 1 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 15 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML
							9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
29/11/2021	4700915/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/09/2022	4763978/22-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2022	4757745/22-2	11105 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Redução do prazo de validade do medicamento	30/09/2022	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML
26/06/2025	0839965/25-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML
							4. CONTRAINDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	
18/12/2025	1620386/25-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML
27/02/2026	NA	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD TRANS X 5 ML

NA = Não aplicável.