

PROTAMINE SULFATE

Injeksi i.v.

PERINGATAN

Protamine Sulfate dapat menyebabkan hipotensi berat, kolaps kardiovaskular, edema pulmoner nonkardiogenik, vasokonstriksi pulmoner katastropik, dan hipertensi pulmoner. Faktor-faktor risiko termasuk dosis tinggi atau overdosis, pemberian yang cepat (lihat **DOSIS DAN CARA PEMBERIAN**), dosis berulang, pemberian Protamine sebelumnya, dan penggunaan obat-obat yang mengandung Protamine (insulin NPH, insulin Protamine *zinc*, *betablocker* tertentu) saat ini atau sebelumnya. Alergi terhadap ikan, menjalani vasektomi sebelumnya dan disfungsi ventrikel kiri yang berat serta hemodinamika pulmoner praoperasi yang abnormal juga dapat menjadi faktor-faktor risiko. Pada pasien dengan faktor-faktor risiko seperti ini, perlu dipertimbangkan dengan hati-hati risiko terhadap manfaat dari pemberian Protamine Sulfate. *Vasopressor* dan alat resusitasi harus segera tersedia pada kasus reaksi yang berat terhadap Protamine. Protamine Sulfate tidak boleh diberikan ketika perdarahan terjadi tanpa penggunaan heparin sebelumnya.

KOMPOSISI

Tiap mL injeksi mengandung Protamine Sulfate 10 mg.

INDIKASI

Protamine Sulfate Injeksi diindikasikan untuk pengobatan overdosis heparin.

FARMAKOLOGI

Ketika diberikan secara tunggal, Protamine memiliki efek antikoagulan. Namun, ketika diberikan dengan heparin (yang bersifat sangat asam), garam stabil terbentuk dan aktivitas antikoagulan kedua obat tersebut hilang. Protamine Sulfate memiliki onset aksi yang cepat. Netralisasi heparin terjadi dalam waktu lima menit setelah pemberian intravena Protamine Sulfate pada dosis yang sesuai. Meskipun metabolisme kompleks heparin-protamine belum dapat dijelaskan, telah diperkirakan bahwa Protamine Sulfate dalam kompleks heparin-protamine dapat dimetabolisme sebagian atau dapat dipecah oleh fibrinolisin, sehingga membebaskan heparin.

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Setiap mg Protamine Sulfate, dihitung berdasarkan kondisi yang dikeringkan, menetralkan tidak kurang dari 100 USP Unit Heparin.

Injeksi Protamine Sulfate harus diberikan dengan injeksi intravena yang sangat lambat selama periode 10 menit dalam dosis tidak melebihi 50 mg (lihat PERINGATAN).

Protamine Sulfate dimaksudkan untuk injeksi tanpa pengenceran lebih lanjut. Namun, jika dibutuhkan pengenceran lebih, D5-W atau normal saline (NS) dapat digunakan. Larutan yang diencerkan tidak boleh disimpan karena tidak mengandung bahan pengawet.

Protamine Sulfate tidak boleh dicampur dengan obat lain yang tidak diketahui kompatibilitasnya, karena Protamine Sulfate telah terbukti tidak kompatibel dengan antibiotik tertentu, termasuk beberapa antibiotik dari golongan sefalosporin dan penisilin.

Karena heparin dieliminasi dengan cepat dari aliran darah, dosis Protamine Sulfate yang dibutuhkan juga berkurang dengan cepat seiring waktu setelah injeksi heparin intravena. Misalnya, jika Protamine Sulfate diberikan 30 menit setelah heparin, kemungkinan pemberian setengah dari dosis lazim cukup.

Dosis Protamine Sulfate harus disesuaikan dengan hasil uji pembekuan darah (lihat **PERINGATAN**). Jika larutan dan wadah memungkinkan, injeksi intravena harus diperiksa secara visual untuk partikel dan perubahan warna sebelum pemberian.

KONTRAINDIKASI

Protamine Sulfate dikontraindikasikan pada pasien yang sebelumnya telah menunjukkan intoleransi terhadap obat ini.

PERINGATAN DAN PERHATIAN

Peringatan

Protamine Sulfate dapat menyebabkan hipotensi berat, kolaps kardiovaskular, edema pulmoner nonkardiogenik, vasokonstriksi pulmoner katastropik, dan hipertensi pulmoner. Faktor-faktor risiko termasuk dosis tinggi atau overdosis, pemberian yang cepat (lihat **DOSIS DAN CARA PEMBERIAN**), dosis berulang, pemberian Protamine sebelumnya, dan penggunaan obat-obat yang mengandung Protamine (insulin NPH, insulin Protamine *zinc*, *betablocker* tertentu) saat ini atau sebelumnya. Alergi terhadap ikan, menjalani vasektomi sebelumnya dan disfungsi ventrikel kiri yang berat serta hemodinamika pulmoner praoperasi yang abnormal juga dapat menjadi faktor-faktor risiko. Pada pasien dengan faktor-faktor risiko seperti ini, perlu dipertimbangkan dengan hati-hati risiko terhadap manfaat dari pemberian Protamine Sulfate. *Vasopressor* dan alat resusitasi harus segera tersedia pada kasus reaksi yang berat terhadap Protamine. Protamine Sulfate tidak boleh diberikan ketika perdarahan terjadi tanpa penggunaan heparin sebelumnya.

Perhatian

Umum

Karena efek antikoagulan Protamine, tidak dianjurkan untuk memberikan lebih dari 50 mg dalam waktu singkat kecuali dosis yang lebih besar benar-benar diperlukan.

Pasien dengan riwayat alergi terhadap ikan mungkin dapat mengalami reaksi hipersensitivitas terhadap Protamine, meskipun sampai saat ini belum terdapat hubungan yang telah dipastikan antara reaksi alergi terhadap Protamine dan alergi ikan.

Paparan Protamine sebelumnya dapat menginduksi respon imun humoral pada individu yang rentan dan dapat menyebabkan reaksi yang tidak diinginkan saat penggunaan selanjutnya. Pasien yang terpapar Protamine melalui penggunaan insulin yang mengandung Protamine atau selama netralisasi heparin dapat mengalami reaksi yang mengancam jiwa dan anafilaksis yang fatal setelah menerima Protamine dengan dosis besar secara intravena. Reaksi yang parah terhadap Protamine intravena dapat terjadi tanpa adanya reaksi alergi lokal atau sistemik pada injeksi subkutan insulin yang mengandung Protamine. Laporan adanya antibodi antiprotamine dalam serum pria infertil atau vasektomi menunjukkan bahwa beberapa individu ini mungkin bereaksi terhadap penggunaan Protamine Sulfate.

Anafilaksis fatal telah dilaporkan pada satu pasien tanpa riwayat alergi sebelumnya.

INTERAKSI OBAT

Protamine Sulfate telah terbukti tidak kompatibel dengan antibiotik tertentu, termasuk beberapa antibiotik dari golongan sefalosporin dan penisilin (lihat **DOSIS DAN PEMBERIAN**).

Karsinogenesis, Mutagenesis, Infertilitas

Penelitian belum dilakukan untuk menentukan potensi karsinogenisitas, mutagenisitas, atau infertilitas.

PENGUNAAN PADA POPULASI KHUSUS

Kehamilan

Kategori Kehamilan C

Studi dengan Protamine Sulfate terhadap reproduksi hewan belum dilakukan. Juga tidak diketahui apakah Protamine Sulfate dapat menyebabkan kerusakan janin saat diberikan kepada wanita hamil atau dapat mempengaruhi kapasitas reproduksi. Protamine Sulfate harus diberikan kepada wanita hamil hanya jika jelas dibutuhkan.

Ibu Menyusui

Ekskresi obat ini melalui ASI belum diketahui. Karena banyak obat diekskresikan dalam ASI, Protamine Sulfate harus diberikan dengan hati-hati kepada ibu menyusui.

Kelompok Pediatrik

Keamanan dan efektivitas pada anak-anak belum ditetapkan.

EFEK SAMPING

Pemberian Protamine Sulfate intravena dapat menyebabkan penurunan tekanan darah secara tiba-tiba dan bradikardia. Reaksi lain termasuk *flushing transitory* dan merasa sensasi hangat, dispnea, mual, muntah, dan kelelahan. Nyeri punggung telah dilaporkan pada pasien yang sedang sadar yang menjalani prosedur seperti kateterisasi jantung.

Reaksi merugikan yang parah telah dilaporkan termasuk : (1) Anafilaksis yang mengakibatkan gangguan pernapasan parah, gagalnya sistem sirkulasi dan kebocoran kapiler (lihat **PERHATIAN**). Anafilaksis fatal telah dilaporkan pada satu pasien tanpa riwayat alergi sebelumnya; (2) Reaksi anafilaktoid dengan kegagalan sistem sirkulasi, kebocoran kapiler, dan edema paru nonkardiogenik; hipertensi pulmoner akut.

Aktivasi komplemen oleh kompleks heparin-protamine, pelepasan enzim lisosom dari neutrofil, dan pembentukan prostaglandin dan thromboxane telah dikaitkan dengan terjadinya reaksi anafilaktoid.

Kegagalan sistem sirkulasi yang parah dan berpotensi ireversibel yang terkait dengan kegagalan miokard dan penurunan curah jantung juga dapat terjadi. Mekanisme reaksi ini dan peran faktor konkuren masih tidak jelas.

Edema paru nonkardiogenik dengan protein tinggi yang terkait dengan penggunaan Protamine telah dilaporkan pada pasien dengan *bypass* kardiopulmoner yang menjalani operasi kardiovaskular. Peran etiologis Protamine dalam patogenesis kondisi ini tidak pasti, dan dalam sebagian besar kasus terdapat banyak faktor. Kondisi ini telah dilaporkan terkait dengan pemberian produk darah tertentu, obat lain, *bypass* kardiopulmoner saja, dan faktor etiologi lainnya. Kondisi ini sulit diobati, dan bisa mengancam jiwa. Karena reaksi anafilaksis dan anafilaktoid yang fatal telah dilaporkan setelah pemberian Protamine Sulfate, obat hanya dapat diberikan ketika teknik resusitasi dan penanganan untuk syok anafilaksis dan anafilaktoid sudah tersedia.

Pelaporan Reaksi Efek Samping yang Dicurigai

Pelaporan reaksi efek samping yang dicurigai setelah otorisasi produk obat adalah penting. Hal ini memungkinkan pemantauan terus menerus terhadap keseimbangan manfaat/risiko obat.

Tenaga Kesehatan diminta untuk melaporkan setiap dugaan efek samping ke:

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan

Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email: pv-center@pom.go.id

Phone: +62-21- 4244691 Ext. 1079

Website: <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

atau Tim Farmakovigilans PT ETHICA Industri Farmasi
Email: pv.safety@ethica.co.id

OVERDOSIS

Tanda dan gejala

Overdosis Protamine Sulfate dapat menyebabkan perdarahan. Protamine memiliki efek antikoagulan yang lemah karena interaksi dengan trombosit dan dengan banyak protein termasuk fibrinogen. Efek ini harus dibedakan dari antikoagulasi *rebound* yang dapat terjadi 30 menit hingga 18 jam setelah heparin dinetralkan oleh Protamine. Pemberian Protamine yang cepat lebih mungkin menyebabkan bradikardia, dispnea, sensasi hangat, kemerahan (*flushing*), dan hipotensi berat. Juga dapat terjadi hipertensi.

Median dosis letal Protamine Sulfate pada tikus adalah 50 mg/kg. Konsentrasi serum Protamine Sulfate dalam serum tidak berguna secara klinis. Informasi mengenai jumlah obat dalam dosis tunggal yang dihubungkan overdosis atau kemungkinan mengancam jiwa tidak tersedia.

Pengobatan

Dalam menangani overdosis, pertimbangkan kemungkinan overdosis beberapa obat, interaksi antara obat dan kinetika obat yang tidak biasa pada pasien Anda.

Ganti kehilangan darah dengan transfusi darah atau plasma beku segar.

Jika pasien hipotensi, pertimbangkan pemberian cairan, Epinefrin, Dobutamin, atau Dopamin.

KEMASAN DAN NOMOR REGISTRASI

Dus, 5 ampul @ 5 mL GKL2106720543A1

**SIMPAN DI BAWAH SUHU 30°C
TERLINDUNG DARI CAHAYA
HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Diproduksi oleh:
PT. ETHICA Industri Farmasi
Bekasi - Indonesia

Informasi Produk untuk Pasien
PROTAMINE SULFATE
Injeksi i.v.

Baca keseluruhan isi leaflet ini dengan seksama sebelum Anda diberikan obat ini. - Simpan leaflet ini. Anda mungkin perlu membacanya lagi. - Obat ini akan diadministrasikan oleh dokter atau perawat. Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan kepada dokter, perawat, atau apoteker Anda. - Jika Anda mengalami efek samping, termasuk yang tidak tercantum dalam leaflet ini, konsultasikan dengan dokter, perawat, atau apoteker. Lihat bagian 4.

Apa yang tercantum pada leaflet ini:

1. Apa itu Protamine Sulfate dan apa kegunaannya
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum Anda menggunakan Protamine Sulfate
3. Cara menggunakan Protamine Sulfate
4. Efek samping yang mungkin terjadi
5. Cara menyimpan Protamine Sulfate 6. Isi kemasan dan informasi lainnya

1. Apa itu Protamine Sulfate dan apa kegunaannya

Zat aktif pada Protamine Sulfate adalah Protamine Sulfate yang berfungsi sebagai antiheparin. Protamine Sulfate digunakan saat Anda mengalami overdosis Heparin. Heparin digunakan untuk mencegah terjadinya pembekuan darah dan dapat menyebabkan pendarahan.

**2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum Anda diberikan Protamine Sulfate
Jangan menggunakan Protamine Sulfate**

- Jika Anda alergi terhadap Protamine Sulfate atau bahan-bahan tambahan lainnya.

Peringatan dan Perhatian

Bicarakan kepada dokter, perawat, atau apoteker sebelum menggunakan Protamine Sulfate jika Anda:

- memiliki diabetes dan menggunakan insulin (terutama Insulin Protamine)
- memiliki alergi terhadap ikan
- memiliki gangguan pada jantung berupa disfungsi ventrikel kiri yang berat serta hemodinamika pulmoner praoperasi yang abnormal
- pria yang infertil (tidak dapat memiliki keturunan) atau jika Anda pernah melakukan vasektomi (operasi yang membuat pria menjadi steril)
- jika sebelumnya Anda diobati menggunakan Protamine Sulfate atau Insulin Protamine

Jika Anda sudah diberikan Protamine Sulfate, mohon memberitahukan kepada staf rumah sakit jika Anda memiliki beberapa kondisi di atas. Jika Anda tidak yakin, mohon untuk dapat membicarakan dengan dokter Anda.

Anak-anak dan Remaja

Protamine Sulfate tidak diindikasikan untuk penggunaan pada anak-anak dan remaja.

Obat-obatan lain dan Protamine Sulfate

Beri tahu dokter, perawat, atau apoteker Anda jika Anda sedang, baru saja, atau mungkin akan mengonsumsi obat-obatan.

Kehamilan dan menyusui

Kehamilan

Jika Anda sedang hamil, atau berpikir Anda mungkin hamil, atau merencanakan untuk memiliki keturunan, tanyakan kepada dokter, perawat, atau apoteker sebelum Anda diberikan obat ini. Tidak terdapat informasi yang memadai mengenai penggunaan Protamine Sulfate pada wanita hamil. Protamine Sulfate diberikan kepada wanita hamil hanya jika jelas dibutuhkan.

Menyusui

Jika Anda seorang Ibu menyusui, tanyakan kepada dokter, perawat, atau apoteker sebelum diberikan obat ini. Tidak terdapat informasi yang memadai mengenai penggunaan Protamine Sulfate pada ibu menyusui. Protamine Sulfate harus diberikan dengan hati-hati kepada ibu menyusui.

3. Cara menggunakan Protamine Sulfate

Dokter Anda akan menentukan berapa dosis Protamine Sulfate yang tepat untuk Anda. Hal ini bergantung pada hasil tes darah untuk menentukan berapa banyak Heparin yang harus diblok.

Protamine Sulfate diberikan secara intravena, dan dapat diberikan melalui injeksi lambat (selama periode 10 menit) melalui vena atau dapat ditambahkan pada larutan drip anda. Anda tidak akan diberikan lebih dari 5 mL Protamine Sulfate dalam periode 10 menit.

Jika Anda diberikan Protamine Sulfate lebih banyak dari yang seharusnya

Hal ini dapat mengganggu proses pembekuan darah dengan meningkatkan waktu yang dibutuhkan untuk pembekuan darah.

Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan kepada dokter, perawat, atau apoteker Anda.

4. Efek samping yang mungkin terjadi

Seperti semua obat, obat ini dapat menyebabkan efek samping, walaupun tidak semua orang mengalaminya.

Efek samping serius

Jika Anda mengalami hal-hal berikut, Anda harus segera menghubungi dokter, perawat, atau rumah sakit untuk pertolongan darurat.

- Anafilaksis yang mengakibatkan gangguan pernapasan parah, gagalnya sistem sirkulasi dan kebocoran kapiler
- Reaksi anafilaktoid dengan kegagalan sistem sirkulasi, kebocoran kapiler, dan edema paru nonkardiogenik; hipertensi pulmoner akut.

Efek samping lainnya yang dapat terjadi dengan pemberian Protamine Sulfate

- Penurunan tekanan darah secara tiba-tiba
- Bradikardia
- *Flushing transitory*
- Sensasi hangat
- Dispnea
- Mual

- Muntah
- Kelelahan
- Nyeri punggung, yang dilaporkan pada pasien sadar yang menjalani prosedur seperti kateterisasi jantung

Pelaporan Reaksi Efek Samping yang Dicurigai

Jika Anda mengalami efek samping, bicarakan dengan dokter, perawat, atau apoteker. Termasuk kemungkinan efek samping yang tidak tercantum dalam leaflet ini. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut mengenai keamanan obat ini. Anda juga dapat melaporkan efek samping secara langsung ke:

Tim Farmakovigilans PT ETHICA Industri Farmasi

Email: pv.safety@ethica.co.id

5. Cara menyimpan Protamine Sulfate

- Jauhkan obat ini dari pandangan dan jangkauan anak-anak.
- Jangan gunakan obat setelah tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada label dan box.
- Setelah ampul dibuka, obat harus segera digunakan.
- Cairan yang tersisa harus dibuang.
- Hanya dapat digunakan jika cairan jernih dan ampul dalam kondisi utuh.
- Ketika dilakukan pengenceran untuk pemberian melalui infus intravena lambat, campuran harus segera digunakan.
- Simpan Protamine Sulfate pada suhu di bawah 30°C dan terlindung dari cahaya.

6. Isi kemasan dan informasi lainnya

Tiap 1 mL mengandung Protamine Sulfate 10 mg.

Kemasan:

Dus, 5 ampul @ 5 mL.

Reg No. GKL2106720543A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh:

PT. Ethica Industri Farmasi

Bekasi – Indonesia