

Aramin[®]
hemitartarato de metaraminol

Solução injetável – 10 mg/mL

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

**MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE
SAÚDE**

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Aramin®

hemitartrato de metaraminol

APRESENTAÇÃO

Solução injetável

Caixa com 25 ampolas de 1 mL

USO INJETÁVEL – VIA INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da Solução Injetável contém:

hemitartrato de metaraminol 19 mg

(Equivale a 10 mg de metaraminol)

veículo estéril q.s.p. 1,0 mL

(Veículo: cloreto de sódio, metilparabeno, hidróxido de sódio, água para injetáveis).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ARAMIN® está indicado para a prevenção e tratamento dos estados hipotensivos que ocorram associados à raqui-anestesia, no tratamento da hipotensão devida à hemorragia, reações medicamentosas, complicações cirúrgicas e choque associado com dano cerebral devido a trauma e tumor.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O metaraminol, por ser um potente agonista alfa-adrenérgico, tem sido utilizado para manutenção da pressão arterial em mulheres submetidas a cesariana eletiva sob anestesia espinal.

Ngan Kee WD, Law TK, Khaw KS, Lee BB. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology*. 2001;95(2):307-13.

Cardoso e colaboradores realizaram um estudo prospectivo com 36 gestantes de termo comparando o uso de três vasopressores no tratamento de hipotensão pós-raqui-anestesia para cesariana. O objetivo foi comparar o bem estar materno e fetal com o uso de efedrina, metaraminol e fenilefrina. As variáveis estudadas foram: incidência de hipotensão arterial (diminuição maior ou igual a 20% da pressão arterial sistólica controle), bradicardia (diminuição maior ou igual a 30% da frequência cardíaca), taquicardia (aumento maior ou igual a 30% da frequência cardíaca), ocorrência de náuseas, vômito, pH menor que 7 e média do pH da artéria umbilical. Concluiu-se que os vasopressores utilizados mostraram-se seguros para o feto, porém os alfa-agonistas foram superiores à efedrina por causarem menos taquicardia materna.

Cardoso MSC, Amaro AR, Rosq MCR, Yamaguchi ET. Vasopressores em raqui-anestesia para cesariana. Comparação entre efedrina, metaraminol e fenilefrina. *Rev Bras de Anestesiologia*. 2003; 53(S31) CBA67A.

Um estudo clínico randomizado e controlado foi realizado por Critchley e colaboradores para avaliar as variáveis hemodinâmicas de três tratamentos clínicos para hipotensão durante anestesia subaracnoide. O objetivo era manter a pressão arterial sistólica 75% acima da linha de base através da administração de fluidos - solução salina intravenosa (16 ml/Kg e se necessário 3 doses subsequentes em *bolus* de 2,5 ml/kg), infusão de metaraminol (dose titulada entre 0 a 5 mg/hora) ou infusão de efedrina (dose titulada entre 0 a 120 mg/hora). As variáveis hemodinâmicas avaliadas foram: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), índice cardíaco (IC), frequência cardíaca (FC) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS). **O grupo do metaraminol** (12 pacientes) **manteve a PAS em todos os casos**, o grupo que recebeu fluidos (10 pacientes) não manteve o IRVS e o grupo da efedrina (12 pacientes) não manteve a PVC e IRVS sendo que em dois casos deste grupo apresentaram variações cardiovasculares importantes com elevação de FC e redução da PVC e IRVS.

Critchley LA, Short TG, GinT. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: Haemodynamic analysis of three treatments. *Br J Anaesth*. 1994;72(2):151-5.

Critchley e Yu realizaram estudo comparando perfis da pressão arterial resultantes de três diferentes métodos de administração do vasopressor metaraminol durante a anestesia subaracnoidea, em 52 pacientes idosos traumatizados que apresentavam fratura de quadril. A pressão arterial foi mantida com administração de metaraminol tanto pela via intramuscular (dose de 0,1 mg/kg), intravenosa em *bolus* (dose de 0,01 mg/kg) ou infusão contínua (0.05 mg/kg/hora) e foi registrada minuto a minuto a pressão arterial não invasiva. O estudo evidenciou que a pressão arterial pode ser efetivamente mantida usando metaraminol pela via intramuscular e intravenosa durante raquianestesia em pacientes idosos com fratura de quadril, porém, a infusão intravenosa contínua é preferível quando comparada à via intravenosa em *bolus* ou intramuscular devido ao efeito mais previsível e pela manutenção da pressão arterial sistólica em 20% acima da linha de base.

Critchley L.A.H, Yu SC, A Comparative Study of Three Different Methods of Administering Metaraminol During Spinal Anaesthesia in the Elderly- Anaest. Int. Care 2001;29:141-48.8

Critchley e Conway avaliaram os efeitos na hemodinâmica de 45 pacientes idosos (60 - 95 anos) submetidos à raquianestesia para tratamento cirúrgico de fratura de colo de fêmur com a administração de coloides e metaraminol. O estudo evidenciou que o tratamento com metaraminol de 5 mcg/kg seguida de infusão de 1,7 mcg/kg/min foi significativamente melhor na melhora da resistência vascular sistêmica e pressão arterial sistólica quando comparada com administração apenas de coloides

Critchley LA, Short TG, GinT. Hypotension during subarachnoid anaesthesia:Haemodynamic analysis of three treatments. Br J Anaesth.1994;72(2):151-5.

Metaraminol foi comparado com outros agentes inotrópicos em 14 pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte sob anestesia epidural. Metaraminol em uma concentração de 0,5-1,5 mcg/kg/min melhorou a pressão arterial e pressão venosa central sem efeito no débito cardíaco. A dobutamina por sua vez, na dose de 1-3 mcg/kg/min melhorou apenas o débito cardíaco. Não houve influência na pressão arterial e nem a pressão venosa central

Kajimoto Y, Nishimura N., Metaraminol and dobutamine for the treatment of hypotension associated with epidural block. Resuscitation. 1984; 12:47-51

Em 6 pacientes com Infarto miocárdico de parede inferior, o metaraminol melhorou a pressão arterial média de 81 ± 12 a 126 ± 8 mm Hg em alguns minutos do tratamento.

Sagie A, Sclarovsky S, Klainman E, Strasberg B, Rechavia E, Mager A, Kusniec J, Agmon J. Effect of metaraminol during acute inferior wall myocardial infarction accompanied by hypotension: preliminary study. J Am Coll Cardiol.1987.10(5):1139-44.

Similarmente em um estudo de 7 pacientes portadores de infarto do miocárdio, o metaraminol melhorou a hipotensão arterial em um tempo médio de 9 minutos.

Figueras J, Lidon RM, Cortadellas J. Metaraminol induced reversal of acute myocardial ischaemia associated with hypotension and refractory to intravenous nitroglycerin. Eur Heart J 1991;12: 720-25

Trabalho realizado por Hou e colaboradores avaliou os efeitos da dopamina e metaraminol baseado no fluxo de perfusão tecidual e não apenas na elevação da pressão arterial baseado em parâmetros como débito urinário, pressão arterial média, frequência cardíaca, uréia, creatinina, albuminúria, e beta 2 microglobulina urinária. Realizou-se a dose destes parâmetros antes e após a terapia vasopressora com dopamina e metaraminol e evidenciou-se que ambos os fármacos quando aplicados a pacientes com choque séptico, promoviam estabilidade hemodinâmica e restabelecimento adequado da função renal.

Hou LC, Li SZ, Xiong LZ, Chen M, Zhang XJ, Huo TT, Wang Q, Wang YL, Hu WN. Effect of dopamine and metaraminol on the renal function of patients with septic shock. Chin Med J (engl). 2007; 120(8):680-3.

Existem na literatura dois relatos de casos sobre anafilaxia por anestesia refratária à adrenalina e que retornaram à circulação espontânea após administração de metaraminol.

Heytman M, Rainbird A. Use of alpha-agonists for management of anaphylaxis occurring under anaesthesia: case studies and review. Anesthesia.2004; 59(12):1210-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ARAMIN[®] (hemitartarato de metaraminol) é uma potente amina simpatomimética que aumenta a pressão arterial tanto diastólica como sistólica.

O efeito pressor do metaraminol começa em 1 ou 2 minutos após aplicação intravenosa, em 10 minutos após injeção intramuscular e em 5 a 20 minutos após aplicação subcutânea, com duração dos efeitos de 2 minutos a 1 hora.

O metaraminol tem efeito inotrópico positivo sobre o coração e ação vasoconstritora. Em muitas situações de choque cardiogênico, o efeito benéfico das aminas simpatomiméticas é atribuído ao seu efeito inotrópico positivo.

O fluxo sanguíneo renal, coronário e cerebral está em função da perfusão pressora e da resistência regional. Em pacientes com insuficiência ou falta de vasoconstrição, existe uma vantagem adicional da ação periférica do metaraminol, mas na maioria dos pacientes em choque, a vasoconstrição é adequada e nenhum aumento adicional é necessário. O fluxo sanguíneo de órgãos vitais pode diminuir com o metaraminol, se a resistência periférica for aumentada excessivamente.

O efeito pressor do metaraminol é diminuído mas não revertido por agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos. Não é comum a queda da pressão arterial primária e secundária, e da resposta taquifilática, com o uso repetido de metaraminol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso do ARAMIN[®] com ciclopropano ou halotano deve ser evitado, a não ser que circunstâncias clínicas indiquem este uso. Está também contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Gravidez - categoria de risco C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso das aminas simpatomiméticas com inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos podem resultar numa potencialização do efeito pressor.

Deve-se tomar precauções para evitar a excessiva resposta da pressão arterial.

Existem relatos de que a rápida indução da resposta hipertensiva pode causar edema pulmonar agudo, arritmias, hemorragia cerebral ou parada cardíaca.

Pacientes com cirrose devem ser tratados com cuidado, com adequada restauração de eletrólitos caso ocorra diurese.

Uma arritmia ventricular fatal foi relatada em um paciente com cirrose de Laennec que recebeu o metaraminol.

Em situações graves, extrasístoles que surgiram durante a infusão desse vasopressor diminuíram prontamente quando a velocidade de infusão foi reduzida.

É possível ocorrer efeito acumulativo com a ação prolongada do metaraminol.

Se houver uma excessiva resposta vasopressora, pode haver uma prolongada elevação da pressão arterial mesmo após a descontinuação da terapia.

Quando aminas vasopressoras são utilizadas por períodos prolongados, resultando em vasoconstrição, podem impedir uma adequada expansão do volume circulatório e podem causar perpetuação do estado de choque.

Existem evidências de que o volume plasmático pode ser reduzido em todos os tipos de choque e que medidas na pressão venosa central são úteis para avaliar a adequação do volume sanguíneo circulante.

Entretanto, a expansão do volume sanguíneo ou plasmático deve ser usada quando a causa principal da hipotensão ou choque diminui o volume circulatório.

Por causa do seu efeito vasoconstritor, o metaraminol deve ser administrado com cuidado a pacientes com desordens cardíacas ou de tireóide, hipertensão ou diabetes.

Aminas simpatomiméticas podem provocar uma recidiva em pacientes com histórico de malária.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Diminuição da Fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial mutagênico ou carcinogênico do metaraminol e nem o seu potencial efeito na fertilidade.

Gravidez

Categoria C

Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com o metaraminol. Também não se sabe se o metaraminol pode causar mal ao feto quando administrado às mulheres grávidas, ou que possa afetar a capacidade de reprodução. O metaraminol pode ser administrado em mulheres grávidas somente se estritamente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se o metaraminol é excretado no leite humano. Pelo fato de muitos fármacos serem excretados no leite humano, cuidados devem ser tomados quando o produto for administrado às mulheres que estejam amamentando.

Uso em Pediatria

Não foram ainda estabelecidos segurança e efetividade em pacientes pediátricos.

Pacientes Idosos

Pode ser necessária a redução da dose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metaraminol deve ser utilizado com cuidado em pacientes digitalizados, pois a combinação de digitálicos e amins simpatomiméticas pode causar arritmias ectópicas.

Inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos podem potencializar a ação das amins simpatomiméticas.

Portanto, quando a terapia pressora for associada em pacientes que receberão este fármaco, a dose inicial deve ser baixa e administrada com cuidado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

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.

Características físicas e organolépticas:

Solução límpida e incolor essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ARAMIN® (hemitartrato de metaraminol) pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa, sendo que a via de administração depende da natureza e gravidade de cada caso. A injeção subcutânea não é recomendada, devido a aumento do risco de necrose tecidual local e descamação.

À medida em que os efeitos máximos não aparecem imediatamente, pelo menos 10 minutos devem transcorrer antes do aumento da dose, e a possibilidade de um efeito cumulativo deve ser levada em conta. Quando o vasopressor é descontinuado, observar cuidadosamente o paciente com o efeito do fármaco diminuindo, de modo que a terapia possa ser reiniciada prontamente se a pressão sanguínea cair muito rapidamente. A resposta aos vasopressores pode ser insuficiente em pacientes com choque e acidose coexistentes. Quando indicado, devem ser utilizados outros métodos para manejo do choque, tais como a substituição de sangue ou fluido.

Adultos:

• **Administração intramuscular:** a dose recomendada é de 2 a 10 mg (0,2 a 1 mL).

• **Administração através de infusão intravenosa:** A dose recomendada é de 15 a 100 mg (1,5 a 10 mL) em 500 mL de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, ajustando a velocidade de infusão, de acordo com a resposta pressórica, para manter a pressão no nível desejado. Têm sido utilizadas altas doses de metaraminol de 150 a 500 mg em 500 ml de infusão, em situações especiais.

Caso o paciente necessite de uma maior quantidade de solução salina ou de glicose a uma taxa de fluxo que forneça uma dose excessiva do vasopressor, a concentração do metaraminol na solução deve ser ajustada de acordo com a resposta pressórica, atentando-se para que não haja uma dose exorbitante do fármaco.

O metaraminol também pode ser adicionado a um volume menor que 500 mL de diluente caso, seja necessária uma infusão de menor volume.

- **Administração intravenosa direta:** Em choque grave, quando o tempo é de grande importância, este agente deverá ser administrado diretamente. A dose sugerida é de 0,5 a 5 mg (0,05 a 0,5 mL) seguida de uma infusão de 15 a 100 mg (1,5 a 10 mL) em 500 mL de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$): ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): ocorre em 1% a 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): ocorre em 0,1% a 1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): ocorre em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

As aminas simpatomiméticas, incluindo o metaraminol, podem causar taquicardia ventricular ou sinusal ou outras arritmias, especialmente em pacientes com infarto do miocárdio. Em pacientes com histórico de malária podem provocar recidiva.

Eventos sérios / graves que podem ocorrer são disritmia cardíaca, acidose metabólica (quando de administração prolongada), hemorragia cerebral e edema pulmonar agudo, que podem ser precipitados por resposta pressórica excessiva e necrose tubular aguda.

Ao escolher o local da injeção, é importante evitar aquelas áreas inadequadas para uso de qualquer agente pressor e descontinuar a infusão imediatamente se ocorrer infiltração ou trombose.

As grandes veias da fossa antecubital ou da coxa são preferidas às do dorso da mão e do tornozelo, particularmente em pacientes com distúrbios vasculares periféricos, diabetes mellitus, distúrbio de Buerger ou condições em que coexiste hipercoagulação.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): Cefaleia, ânsia de vômito, hipertensão arterial, hipotensão de rebote.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): Bradicardia, arritmias ventriculares, taquicardia, palpitação, tremor, dispneia, tontura, palidez, vômitos, nervosismo, ansiedade.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): Angina severa, formação de abscessos, necrose tecidual severa, extravasamento da medicação para os tecidos circunjacentes ou descamação.

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis): bigeminismo ventricular, leucemia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária Estadual – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose pode resultar em grave hipertensão acompanhada de cefaleia, sensação de constrição no peito, náusea, vômito, euforia, diaforese, edema pulmonar, taquicardia, bradicardia, arritmia sinusal, arritmias atrial ou ventricular, hemorragia cerebral, infarto do miocárdio, parada cardíaca ou convulsão.

Na presença de uma elevação excessiva da pressão arterial, pode ser imediatamente aliviada por um agente simpatolítico como a fentolamina. Um apropriado agente antiarrítmico pode também ser necessário.

A DL_{50} oral em rato e camundongo é 240 mg/kg e 99 mg/kg respectivamente.

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

III – DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS nº 1.0298.0102

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP
CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo-SP
CNPJ N.º 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18



RM_0102_00

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
26/06/2014	0504013/14-2	10457 – SIMILAR – Inclusão de texto de bula – RDC 60/12	26/06/2014	0504013/14-2	10457 – SIMILAR – Inclusão de texto de bula – RDC 60/12	26/06/2014	-----	VP e VPS	Solução injetável Caixa com 50 ampolas de 1 mL
09/03/2016	1346713/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2016	1033979/13-5	Alteração de Local de Fabricação do Medicamento	29/02/2016	III – Dizeres Legais - Alteração de Local de Fabricação	VP e VPS	Solução injetável Caixa com 50 ampolas de 1 mL. Caixa com 36 ampolas de 1 mL.
09/02/2017	0223381/17-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2017	0223381/17-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2017	Apresentações 2. Resultados e Eficácias	VP e VPS	Solução injetável Caixa com 50 ampolas de 1 mL. Caixa com 25 ampolas de 1 mL.
10/02/2017	0228275/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2017	0228275/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2017	Apresentações 2. Resultados e Eficácias	VP e VPS	Solução injetável Caixa com 50 ampolas de 1 mL. Caixa com 25 ampolas de 1 mL.
10/05/2017	0852969/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2014	0885101/14-8	1980-SIMILAR – Inclusão de Novo Acondicionamento	10/04/2017	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP e VPS	Solução injetável Caixa com 50 ampolas de 1 mL. Caixa com 25 ampolas de 1 mL
14/07/2020	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de	07/08/2013	0651087/13-6	142 – Renovação de Registro de Medicamento	15/06/2020	Apresentação 7. Cuidados de armazenamento do	VP e VPS	Solução injetável Caixa com 25 ampolas de

		Bula – RDC 60/12					medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III – Dizeres Legais	1 mL.
--	--	------------------	--	--	--	--	--	-------