



PERSANTIN®

dipiridamol

drágeas – 75 mg

Persantin®
dipiridamol**APRESENTAÇÕES**

Drágeas de 75 mg: embalagem com 40 drágeas

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

PERSANTIN 75 mg: cada drágea contém 75 mg de dipiridamol.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, sacarose, talco, goma arábica, dióxido de titânio, macrogol, cera branca, cera de carnaúba, corante amarelo crepúsculo.

1. INDICAÇÕES

PERSANTIN é indicado na prevenção de trombose decorrente de próteses de válvulas cardíacas, atuando como coadjuvante dos anticoagulantes orais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo de avaliação de eficácia clínica, dipiridamol (400 mg/dia) ou placebo foram administrados a 163 pacientes que sobreviveram à cirurgia de prótese valvar cardíaca. Todos os pacientes receberam também terapia anticoagulante com varfarina sódica. No grupo placebo entraram 84 pacientes e no período de 1 ano 11,9% morreram, 14,3% sofreram embolia arterial e 9,5% descontinuaram a medicação devido a reações adversas. O grupo dipiridamol com 79 pacientes, dos quais 13,9% faleceram, 1,3% desenvolveram embolia arterial e 15,2% descontinuaram a medicação. A frequência de embolização foi significativamente menor no grupo dipiridamol do que no grupo placebo. Não houve diferenças significantes na taxa de mortalidade e de descontinuação entre os dois grupos¹.

Em outro estudo controlado objetivando a prevenção de tromboembolismo após cirurgia de prótese valvar cardíaca, o dipiridamol foi empregado na dose de 450 mg/dia associado à Aspirina na dose de 3,0 g diárias, durante 1 ano e 2 meses a 91 pacientes (26 casos com prótese áortica valvar, 40 casos com prótese mitral e 25 casos com múltiplas próteses valvares). No grupo tratado a incidência de tromboembolismo foi de 1,9% em casos com mais de 5 anos após a cirurgia e de 2,9% em casos com seguimento menor que 5 anos. Em contraposição, no grupo controle constituído de 89 casos (47 casos de prótese áortica valvar, 30 casos de prótese em posição mitral e 12 casos de múltiplas próteses valvares) a incidência de fenômenos tromboembólicos foi de 9,1% e 14,7% respectivamente. Portanto, em ambos os intervalos de tempo de seguimento após a cirurgia de prótese valvar, a incidência de tromboembolismo no grupo tratado foi显著mente menor que no grupo controle².

Em um estudo controlado, pacientes que receberam um ou mais implantes de próteses valvares cardíacas foram randomizados para tratamento com varfarina mais dipiridamol (400 mg/dia) ou varfarina mais Aspirina (500 mg/dia), com base no tipo de válvula e cirurgia, seguidos comparativamente a um grupo controle não randomizado em tratamento apenas com varfarina.

Em 534 pacientes seguidos até 1.319 pacientes-ano, sangramento excessivo (necessitando transfusão ou hospitalização) foi observado no grupo com varfarina associado à Aspirina (23 de 170 [14%, ou 1,6/100 pacientes-ano, $p < 0,001$] ou varfarina isolada (9 de 183 [5%] ou 1,8/100 pacientes-ano, $p < 0,001$). Uma tendência foi evidente em relação à redução do tromboembolismo no grupo dipiridamol associado à varfarina (2 de 181 [1%, ou 0,5/100 pacientes-ano]) quando comparados ao grupo varfarina mais Aspirina (7 de 170 [4%] ou 1,8/100 pacientes-ano) ou varfarina isoladamente (6 de 183 [4%] ou 1,2/100 paciente-ano). A adequação da anticoagulação (baseada em 12.720 determinações de tempo de protrombina) foi similar nos 3 grupos, com 65% dos tempos de protrombina no intervalo terapêutico ($1,5 \leq \text{tempo de protrombina/controles} \leq 2,5$), 30% muito baixo e 5% muito alto. O tratamento com varfarina associada à Aspirina resultou em sangramento excessivo e é contraindicado. Um estudo com tempo de seguimento mais longo é necessário para estabelecer se uma separação na incidência de tromboembolismo pode ser detectada³.

PERSANTIN DRÁGEAS PROFISSIONAL

1. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacological control of thrombo-embolic complications of cardiac valve replacement.. N Engl J Med 1971;284:1391-1394.
2. Taguchi K, Matsumura H, Washizu T, Hirao M, Kato K, et al. Effect of a thrombogenic therapy, especially high dose therapy of dipyridamole, after prosthetic valve replacement.. J Cardiovasc Surg 1975;16:8-15.
3. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, Wallace RB, Danielson GK, Orszulak TA, Piehler JM, Schaff HV. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: Danger of aspirin compared with dipyridamole. Am J Cardiol 1983;51:1537-1541.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O dipiridamol inibe a captação de adenosina nos eritrócitos, nas plaquetas e nas células endoteliais *in vitro* e *in vivo*. A inibição atinge no máximo 80%, sendo dose-dependente em concentrações terapêuticas (0,5-2 mcg/ml). Consequentemente há um aumento local da concentração de adenosina que atua no receptor A2 das plaquetas, estimulando a adenilcilase plaquetária e aumentando assim os níveis de AMPc plaquetário. Desse modo, a agregação plaquetária é inibida em resposta aos vários estímulos, tais como PAF, colágeno e ADP. A diminuição da agregação plaquetária reduz o consumo de plaquetas aos níveis normais. Além disso, a adenosina tem um efeito vasodilatador e este é um dos mecanismos pelo qual o dipiridamol produz a vasodilatação. O dipiridamol inibe a fosfodiesterase em vários tecidos. Enquanto a inibição de AMPc-fosfodiesterase é fraca, níveis terapêuticos inibem GMPC-fosfodiesterase, aumentando assim a produção de GMPC pelo fator relaxante de origem endotelial. O dipiridamol também estimula a biossíntese e a liberação da prostaciclina pelo endotélio. Além disso, o dipiridamol reduz a trombogenicidade das estruturas subendoteliais pelo aumento da concentração do mediador 13-HODE (ácido 13-hidroxioctadecadienoico).

Farmacocinética

Absorção: após administração de PERSANTIN drágeas, a droga demora de 10-15 min para ser absorvida, devido à desintegração da drágea e o esvaziamento gástrico. Depois disso, é rapidamente absorvida e sua concentração plasmática máxima é atingida após uma hora. A média (variação) da concentração máxima em condições estáveis, com 75 mg 3 vezes ao dia, é de 1,86 mcg/ml (1,23–3,27 mcg/ml) e da concentração mínima é de 0,13 mcg/ml (0,06–0,26 mcg/ml). Com doses de 75 mg 4 vezes ao dia, a concentração máxima é de 1,54 mcg/ml (0,975–2,17 mcg/ml) e a concentração mínima é de 0,269 mcg/ml (0,168–0,547 mcg/ml). O dipiridamol demonstrou linearidade após administração de dose única entre 25 e 150 mg.

A farmacocinética estimada, bem como os resultados experimentais em estados de equilíbrio, indicam que o regime de três ou quatro doses ao dia é adequado.

O tratamento com dipiridamol drágeas no estado de equilíbrio produz uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 60% e uma biodisponibilidade relativa de aproximadamente 95% quando comparada com a administração de solução oral. Isto se deve ao efeito de primeira passagem pelo fígado, que remove cerca de 1/3 da dose administrada, e também à absorção incompleta da droga.

Distribuição: atinge vários órgãos, devido ao fato de ser altamente lipofílico.

Estudos não-clínicos indicam que o dipiridamol distribui-se preferencialmente pelo fígado, depois pelos pulmões, rins, baço e coração, não atravessa significativamente a barreira hematoencefálica e que apresenta transferência placentária muito baixa.. A ligação com proteínas é de aproximadamente 97-99%, ligando-se principalmente à 1-alfa-ácido-glicoproteína e à albumina.

Metabolismo: ocorre no fígado por conjugação com ácido glicurônico, formando principalmente um monoglicuronídeo e somente pequenas quantidades de diglicuronídeos. Na administração oral, aproximadamente 80% da concentração plasmática total não é metabolizada e 20% da quantidade total é de monoglicuronídeo.

Eliminação: após administração de PERSANTIN, foram calculadas meias vidas dominantes variando de 2,2 a 3h. Foi observada uma meia vida terminal de eliminação de aproximadamente 15h, que é

PERSANTIN DRÁGEAS PROFISSIONAL

relativamente menos significativa, pois representa uma pequena proporção da AUC total, evidenciada por um estado de equilíbrio atingido em 2 dias tanto para 3 ou 4 doses ao dia. Não ocorre acúmulo significativo da droga com o uso prolongado. A excreção renal do composto não metabolizado é insignificante (<0,5%). A excreção urinária do metabólito glicuronídeo é baixa (5%). Os metabólitos são quase totalmente excretados por via biliar (cerca de 95%), com alguma evidência de recirculação entero-hepática. O *clearance* total é de aproximadamente 250 ml/min e o tempo de permanência é de aproximadamente 8 horas (resultado de um MRT intrínseco de aproximadamente 6,4 horas e um tempo médio de absorção de 1,4 horas).

Cinética em pacientes idosos: a concentração plasmática após administração de drágeas em idosos (acima de 65 anos) foi aproximadamente 50% maior que em indivíduos mais jovens (abaixo de 55 anos). A diferença é causada principalmente pela menor velocidade da depuração plasmática. A absorção em idosos parece ser similar à que ocorre em mais jovens.

Cinética em pacientes com disfunção hepática: não apresentam mudanças na concentração plasmática de dipiridamol, mas observa-se um aumento de glicuronídeos (farmacodinamicamente inativos). Sugere-se administrar dipiridamol sem restrição, desde que não haja evidência clínica de insuficiência hepática.

Cinética em pacientes com disfunção renal: não se espera nenhuma alteração na farmacocinética, pois a excreção renal é muito baixa (5%). No estudo realizado em pacientes com *clearance* de creatinina variando de aproximadamente 15 ml/min a >100 ml/min, não se observaram alterações na farmacocinética de dipiridamol ou nos seus metabólitos glicuronídeos ao corrigirem os dados pela diferença de idade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula e intolerância à frutose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Dentre outras propriedades, o dipiridamol atua como vasodilatador e deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença arterial coronariana grave, incluindo angina instável e infarto do miocárdio recente, em casos de estenose aórtica subvalvular ou de instabilidade hemodinâmica (por exemplo, insuficiência cardíaca descompensada).

A experiência clínica demonstra que pacientes tratados com dipiridamol oral, que também necessitam do teste de estresse farmacológico com dipiridamol intravenoso, devem descontinuar o uso de dipiridamol via oral vinte e quatro horas antes do teste de estresse. Caso contrário, a sensibilidade do teste pode ser prejudicada.

Em pacientes com miastenia gravis pode ser necessário o ajuste da terapêutica durante o emprego de dipiridamol.

Relatou-se pequeno número de casos apresentando dipiridamol não-conjugado incorporado em grau variável a cálculos biliares (de até 70 % do peso seco do cálculo). Todos os pacientes eram idosos, tinham ascendência evidente de colangite e haviam sido tratados com dipiridamol por via oral durante vários anos. Não há evidência de que dipiridamol tenha sido o fator principiante na formação de cálculos biliares nesses pacientes. A desglicuronização bacteriana de dipiridamol conjugado na bile pode ser o mecanismo responsável para a presença de dipiridamol em cálculos biliares.

Uma drágea de PERSANTIN 75 mg contém 29 mg de sacarose, resultando em 232 mg de sacarose na dose diária máxima recomendada para adultos. Pacientes com intolerância hereditária rara à frutose não devem tomar este medicamento.

A drágea de PERSANTIN 75 mg também contém o corante amarelo crepúsculo, que pode causar reações alérgicas.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos, no entanto, o paciente deve ser advertido que poderá sentir efeitos indesejáveis, como tontura, durante o tratamento com PERSANTIN. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir e operar máquinas e evitar tarefas perigosas caso o paciente apresente tontura.

PERSANTIN DRÁGEAS PROFISSIONAL

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Não se realizou nenhum estudo sobre o efeito de PERSANTIN na fertilidade humana. Estudos não-clínicos com dipiridamol não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação ao índice de fertilidade.

Não se evidencia total segurança no uso deste medicamento durante a gravidez, mas PERSANTIN tem sido usado por muitos anos durante a gestação sem aparentes efeitos à saúde. Estudos não-clínicos não evidenciaram nenhum risco à saúde. Todavia, medicamentos devem ser evitados durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre, a menos que o benefício esperado supere um possível risco ao feto. Dados de estudos não-clínicos também demonstraram que o dipiridamol pode ser excretado no leite materno.

PERSANTIN está classificado na categoria B de risco na gravidez.

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

PERSANTIN somente deve ser usado na lactação se considerado essencial pelo médico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O dipiridamol aumenta os níveis plasmáticos e efeitos cardiovasculares da adenosina. Deve-se considerar um ajuste na dose da adenosina.

No uso concomitante com qualquer substância que afete a coagulação, como anticoagulantes ou antiplaquetários (tais como o ácido acetilsalicílico), deve-se observar o perfil de segurança para estes medicamentos. A adição de dipiridamol ao ácido acetilsalicílico não aumenta a incidência de hemorragias. Quando o dipiridamol foi administrado concomitantemente com varfarina, a frequência ou severidade de hemorragia não foi maior do que a observada com a administração isolada de varfarina. O dipiridamol pode potencializar o efeito hipotensor de fármacos anti-hipertensivos (como atenolol, verapamil e outros) e pode atuar contra os efeitos anticolinesterásicos dos inibidores da colinesterase (como tacrina, rivastigmina); deste modo, é potencialmente um agravante da miastenia gravis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade de PERSANTIN é de 24 meses a partir da 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.

As drágeas de 75 mg são vermelhas, brilhantes, redondas e com interior amarelo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As drágeas devem ser ingeridas inteiras, por via oral, com um pouco de líquido. A dose diária recomendada é entre 300 mg e 450 mg em administração fracionada, conforme esquema terapêutico adotado. Aconselha-se um intervalo mínimo de 6 horas entre as doses.

A dose diária máxima não deve exceder 600 mg (8 drágeas de 75 mg).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

As informações sobre o uso de PERSANTIN em crianças são limitadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações muito comuns (>1/10): cefaleia, tontura, diarreia, náusea
- Reações comuns (>1/100 e ≤1/10): angina pectoris, vômitos, *rash*
- Reação incomum (>1/1000 e ≤1/100): mialgia
- Reações com frequência desconhecida: trombocitopenia, hipersensibilidade, edema angioneurótico, taquicardia, hipotensão, fogacho, broncoespasmo, urticária, hemorragia durante ou após cirurgia.

As reações adversas nas doses terapêuticas de PERSANTIN são em geral leves e passageiras. O dipiridamol apareceu incorporado em cálculos biliares (vide Advertências e Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE**Sintomas**

Devido ao pequeno número observado de casos de superdosagem, a experiência com superdosagem de dipiridamol é limitada. Os seguintes sintomas são esperados: sensação de calor, fogacho, sudorese, inquietação, astenia, tontura e sintomatologia anginosa. Podem ocorrer hipotensão e taquicardia.

Tratamento

Recomenda-se terapia sintomática. Em caso de superdose oral, considerar lavagem gástrica. A administração de derivados da xantina (p. ex. aminofilina) pode anular o efeito hemodinâmico da superdosagem de dipiridamol. Devido à sua ampla distribuição nos tecidos e eliminação hepática predominante, é pouco provável que se consiga acessar o dipiridamol por processos de remoção.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0367.0030

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/03/2013.



20110714

D13-00



PERSANTIN®

dipiridamol

Solução injetável - 10mg/2ml:

**Persantin®
dipiridamol**

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 10mg/2ml: embalagem com 5ampolas de 2 ml

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 2 ml contém 10 mg de dipiridamol.

Excipientes: ácido tartárico, macrogol, ácido clorídrico, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

PERSANTIN injetável é indicado como auxiliar em testes diagnósticos de esforço (teste ergométrico), na avaliação da perfusão miocárdica com tálido e na ecocardiografia de estresse para avaliação de coronariopatias isquêmicas, sendo uma alternativa usada particularmente em pacientes que não podem realizar exercício adequadamente. A sensibilidade e a especificidade das imagens obtidas com o tálido e PERSANTIN são praticamente idênticas às obtidas com tálido e esforço.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo objetivando demonstrar a possibilidade de uso da técnica de vasodilatação coronária induzida pela administração de dipiridamol intravenoso no homem, um total de 162 imagens de perfusão miocárdica revelou o seguinte: 1- a qualidade das imagens de perfusão miocárdica com o tálido-201 durante a vasodilatação induzida pela administração intravenosa de dipiridamol foi igual ou melhor do que as imagens obtidas através da cintilografia miocárdica de perfusão com o tálido-201 isoladamente, após teste ergométrico em esteira; 2- a captação miocárdica do tálido-201 medida através de imagens externas foi consideravelmente maior durante a vasodilatação coronária induzida pelo dipiridamol durante o teste ergométrico em esteira; 3- a dose que mostrou eficácia ótima após a administração intravenosa de dipiridamol através desta técnica de diagnóstico foi de 0,142 mg/Kg, por 4 minutos, com o tálido-201 sendo injetado no terceiro e quarto minutos após a completa infusão do dipiridamol, com o paciente ainda em pé e andando na esteira. Este método tem sido empregado largamente no diagnóstico etiológico da cardiopatia isquêmica, mostrando-se seguro e ampliando a especificidade e sensibilidade o método diagnóstico.

Em outro estudo foram avaliados dados de pacientes que apresentavam sintomas limitantes do exercício e que se submeteram ao teste com o uso de dipiridamol intravenoso. No total, 384 pacientes (média de idade $58 \pm 9,8$ anos, 278 homens) submeteram-se ao exame cintilográfico precedidos de 0,56 mg/Kg de peso de dipiridamol e seguidos de infusão de tálido-201. A FC de exercício foi $69\% \pm 16\%$ da frequência cardíaca máxima prevista para a idade, e o infradesnível de segmento ST foi de $-9 \pm 0,9$ mm. A sensibilidade do teste com o uso do dipiridamol foi de 95% para pacientes com pelo menos uma lesão estenótica luminal >70% e de 94% no caso de lesão estenótica luminal >40%; a especificidade do teste com o uso do dipiridamol foi de 28 e 53% respectivamente. A adição do dipiridamol intravenoso ao exame cintilográfico de perfusão miocárdica com o tálido-201 a pacientes com limitações para o exercício melhorou a especificidade do exame e foi segura em todos os grupos de paciente do estudo.

1. Ignaszewski AP, McCormick LX, Heslip PG, McEwan AJ, Humen DP. Safety and clinical utility of combined intravenous dipyridamole/symptom-limited exercise stress test with thallium-201 imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. J Nucl Med 1993;34:2053-2061.
2. Beer SG, Heo J, Iskandrian AS. Dipyridamole thallium imaging. Am J Cardiol 1991;67:18D-26D.

PERSANTIN INJ PROFISSIONAL

3. Gould KL. Non-invasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacological coronary vasodilation. 1. Physiological basis and experimental validation. Am J Cardiol 1978; 41:267-278.
4. Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, Hamilton GW. Non-invasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacological coronary vasodilation. 2 clinical methodology and feasibility. Am J Cardiol 1978;41:279-287.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O dipiridamol inibe a captação de adenosina nos eritrócitos, nas plaquetas e nas células endoteliais *in vitro* e *in vivo*. A inibição atinge no máximo 80%, sendo dose-dependente em concentrações terapêuticas (0,5-2 mcg/ml). Consequentemente há um aumento local da concentração de adenosina que atua no receptor A2 das plaquetas, estimulando a adenilciclase plaquetária e aumentando assim os níveis de AMPc plaquetário. Desse modo, a agregação plaquetária é inibida em resposta aos vários estímulos, tais como PAF, colágeno e ADP. A diminuição da agregação plaquetária reduz o consumo de plaquetas aos níveis normais. Além disso, a adenosina tem um efeito vasodilatador e este é um dos mecanismos pelo qual o dipiridamol produz a vasodilatação. A vasodilatação induzida por PERSANTIN administrado por via intravenosa, nas doses usadas em técnicas de produção de imagem cardíaca, leva a uma redistribuição regional do fluxo sanguíneo coronário, o que pode causar anormalidades na distribuição de tálus e na função ventricular dos pacientes com coronariopatia isquêmica, provavelmente por “efeito sequestrante”. Os vasos normais dilatam com o aumento do fluxo, deixando a pressão relativamente reduzida e fluindo através de áreas de estenoses coronárias hemodinamicamente importantes. O dipiridamol inibe a fosfodiesterase em vários tecidos. Enquanto a inibição de AMPc-fosfodiesterase é fraca, níveis terapêuticos inibem GMPC-fosfodiesterase, aumentando assim a produção de GMPC pelo fator relaxante de origem endotelial. O dipiridamol também estimula a biossíntese e a liberação da prostaciclina pelo endotélio. Além disso, o dipiridamol reduz a trombogenicidade das estruturas subendoteliais pelo aumento da concentração do mediador 13-HODE (ácido 13-hidroxioctadecadienoico).

Farmacocinética

Distribuição: a distribuição do dipiridamol é bastante ampla, atingindo vários órgãos, por ser altamente lipofílico. Após administração intravenosa (60 mg/75 min), observa-se uma curva de adaptação alcançada pelo modelo tricompartimental, com uma fase rápida alfa, com meia-vida de cerca de 3 minutos, refletindo, provavelmente, a distribuição da droga do compartimento central para os compartimentos periféricos.

O volume de distribuição aparente do compartimento central (V_c) é de cerca de 5 litros (similar ao volume plasmático). O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio é de cerca de 100 litros, refletindo distribuição em vários compartimentos.

Estudos não-clínicos indicam que o dipiridamol distribui-se preferencialmente pelo fígado, depois pelos pulmões, rins, baço e coração, não atravessa significativamente a barreira hematoencefálica e que a transferência placentária é muito baixa. A ligação do dipiridamol com proteínas é de aproximadamente 97-99%, ligando-se principalmente à 1-alfa-ácido-glicoproteína e à albumina.

Metabolismo: a metabolização ocorre no fígado por conjugação com ácido glicurônico, formando principalmente um monoglicuronídeo e somente pequenas quantidades de diglicuronídeos. Após tratamento por via intravenosa, a quantidade de glicuronídeos é de aproximadamente 10%.

Eliminação: após administração intravenosa (60 mg/75 min), também se observam:

- uma fase beta, com meia-vida de cerca de 40 minutos (meia-vida dominante), que representa a eliminação de grande parte da droga administrada - cerca de 70% da AUC total (em conjunto com a fase alfa)
- e uma fase de eliminação terminal prolongada (λ_z) com meia-vida de cerca de 15 horas, que representa cerca de 30% da AUC total e provavelmente corresponde à redifusão de

PERSANTIN INJ PROFISSIONAL

pequena proporção da dose administrada vinda dos tecidos pouco acessíveis e de baixa capacidade de retorno para o compartimento central.

A excreção renal do composto não-metabolizado é insignificante (<0,5%) e a excreção urinária do metabólito glicuronídeo é baixa (<8%). Os metabólitos são quase totalmente excretados por via biliar (cerca de 95%) nas fezes, com alguma evidência de recirculação entero-hepática.

O *clearance* total é de aproximadamente 200 ml/min e o tempo de permanência é de cerca de 6,4 horas.

Cinética em pacientes idosos: a concentração plasmática após tratamento oral em idosos (acima de 65 anos) foi aproximadamente 30-50% maior do que em indivíduos mais jovens (abaixo de 55 anos). A diferença é causada principalmente pela menor velocidade de depuração plasmática; espera-se que a redução da concentração plasmática após tratamento intravenoso seja mais lenta.

Cinética em pacientes com disfunção hepática: não apresentam mudanças na concentração plasmática de dipiridamol, mas observa-se um aumento de glicuronídeos (farmacodinamicamente inativos). Sugere-se administrar dipiridamol sem restrição, desde que não haja evidência clínica de insuficiência hepática.

Cinética em pacientes com disfunção renal: não se espera nenhuma alteração na farmacocinética, pois a excreção renal é muito baixa (5%). Nos estudos clínicos realizados com pacientes com *clearance* de creatinina variando aproximadamente de 15 ml/min a acima de 100 ml/min, não se observaram alterações na farmacocinética de dipiridamol ou seus metabólitos glicuronídeos ao corrigirem os dados pela diferença de idade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A informação clínica potencial a ser obtida pelo uso de PERSANTIN administrado por via intravenosa, como um adjunto na avaliação miocárdica, deve ser considerada contra o risco ao paciente. Podem ocorrer reações comparáveis ao estresse induzido por exercício e, portanto, recomenda-se uma monitoração adequada do eletrocardiograma e das condições de pulso e pressão arterial do paciente que realiza o exame. Pacientes com histórico de asma e coronariopatia grave podem estar sob maior risco.

Ao utilizar PERSANTIN por via intravenosa na avaliação miocárdica, deve-se ter disponível aminofilina parenteral para o alívio de eventos adversos tais como broncoespasmo ou dor torácica. Devem-se monitorar os sinais vitais durante e por 10-15 minutos após da infusão intravenosa de PERSANTIN; deve-se obter um traçado eletrocardiográfico utilizando pelo menos uma derivação torácica. Se ocorrer dor torácica ou broncoespasmo, pode-se administrar 50 a 250 mg de aminofilina parenteral por injeção intravenosa lenta (50-100 mg durante 30 a 60 segundos).

A experiência clínica demonstra que pacientes tratados com dipiridamol oral, que também necessitam do teste de estresse farmacológico com dipiridamol intravenoso, devem descontinuar o uso de dipiridamol via oral vinte e quatro horas antes do teste de estresse. Caso contrário, a sensibilidade do teste pode ser prejudicada.

Se ocorrer hipotensão grave, os pacientes devem ser colocados na posição deitada e, se necessário, com a cabeça em posição mais baixa, antes da administração parenteral de aminofilina. Se a dose de 250 mg de aminofilina não aliviar os sintomas de dor torácica em poucos minutos, pode-se administrar nitroglicerina sublingual. Se a dor torácica persistir mesmo após administração de aminofilina e nitroglicerina, deve-se considerar a possibilidade de infarto do miocárdio.

Se a condição clínica do paciente com um evento adverso permitir postergar a administração parenteral de aminofilina por um minuto, pode-se injetar tálio-201, permitindo que este circule

PERSANTIN INJ PROFISSIONAL

durante um minuto antes da injeção de aminofilina. Este procedimento possibilitará a produção da imagem inicial de perfusão por tálio antes da reversão dos efeitos farmacológicos de PERSANTIN na circulação coronária.

Nos pacientes com miastenia gravis, deve-se considerar a possibilidade de uma interação entre o dipiridamol e inibidores da colinesterase.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos, no entanto, o paciente deve ser advertido que poderá sentir efeitos indesejáveis, como tontura, durante o tratamento com PERSANTIN. Portanto, deve-se recomendar cuidado ao dirigir veículos e operar máquinas e evitar tarefas perigosas caso apresente tontura.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Não se realizou nenhum estudo sobre o efeito de PERSANTIN intravenoso na fertilidade humana. Estudos não-clínicos com dipiridamol não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação ao índice de fertilidade.

Não se evidencia total segurança no uso deste medicamento durante a gravidez, mas PERSANTIN tem sido usado por muitos anos durante a gestação sem aparentes efeitos à saúde. Estudos pré-clínicos não evidenciaram nenhum risco à saúde. Todavia, medicamentos devem ser evitados durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre, a menos que o benefício esperado supere um possível risco ao feto.

Dados de estudos não-clínicos também demonstraram que o dipiridamol pode ser excretado no leite materno.

PERSANTIN está classificado na categoria B de risco na gravidez.

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

PERSANTIN somente deve ser usado na lactação se considerado essencial pelo médico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Derivados da xantina (por exemplo, cafeína e teofilina) são potenciais redutores do efeito vasodilatador de dipiridamol e, portanto, devem ser evitados 24 horas antes da produção de imagem do miocárdio com PERSANTIN.

O dipiridamol aumenta os níveis plasmáticos e efeitos cardiovasculares da adenosina.

O dipiridamol pode potencializar o efeito hipotensor de fármacos anti-hipertensivos (como atenolol, verapamil, anlodipino e outros) e pode atuar contra os efeitos anticolinesterásicos dos inibidores da colinesterase (como tacrina, rivastigmina); deste modo é potencialmente um agravante da miastenia gravis. A experiência clínica demonstra que a sensibilidade do teste de estresse com dipiridamol intravenoso pode ser prejudicada em pacientes que estejam recebendo dipiridamol oral concomitantemente. O tratamento com dipiridamol oral deve ser descontinuado vinte e quatro horas antes do teste.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PERSANTIN INJ PROFISSIONAL

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade de PERSANTIN é de 18 meses a partir da 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.

A solução é clara e amarela, praticamente isenta de partículas.

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 intravenosa de PERSANTIN como adjuvante na avaliação da perfusão miocárdica por tálio deve ser ajustada de acordo com o peso do paciente. A dose recomendada é de 0,142 mg/kg/minuto infundida durante 4 minutos. A dose máxima é de 0,84 mg/kg infundida durante 6-10 minutos. Não se recomenda exceder a dose máxima.

Antes da infusão intravenosa, PERSANTIN deve ser diluído em solução de cloreto de sódio 0,45% ou 0,9% ou em solução glicosada a 5%, numa proporção mínima de 1:2, para produzir um volume total de aproximadamente 20 a 50 ml. A infusão de PERSANTIN não diluído pode provocar irritação local. O tálio-201 deve ser injetado no prazo de 5 minutos após a infusão de 4 minutos de PERSANTIN.

PERSANTIN não deve ser misturado com outras drogas na mesma seringa nem no mesmo frasco de infusão.

Não se recomenda o uso pediátrico, pois a eficácia e a segurança em crianças ainda não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Durante o uso de PERSANTIN como um adjuvante na avaliação miocárdica, relataram-se os seguintes eventos adversos:

- Reações muito comuns ($>1/10$): cefaleia, tontura, dor torácica/angina pectoris.
- Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): parestesia, arritmia, taquicardia, hipotensão, fogacho, náusea, alterações do segmento ST-T no eletrocardiograma.
- Reação incomum ($>1/1.000$ e $\leq 1/100$): infarto do miocárdio, bradicardia, broncoespasmo, dor abdominal.
- Reações raras ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): hipersensibilidade, ataque isquêmico transitório, morte de causa cardíaca.
- Reações muito raras ($<1/10.000$): reações anafilactoides, acidente vascular cerebral, convulsão, parada cardíaca, fibrilação ventricular.
- Reações com frequência desconhecida: edema angioneurótico, síncope, parada sinusal, bloqueio atrioventricular, laringoespasmo, diarreia, vômitos, urticária, *rash*, mialgia, edema, alterações no eletrocardiograma.

Com a administração de altas doses de dipiridamol por via intravenosa, como a dose utilizada na produção de imagem cardíaca, relataram-se efeitos adversos mais graves e com maior frequência quando comparados aos relatados durante administração oral ou intravenosa nas doses recomendadas. Contudo, todos os dados disponíveis sugerem que a razão entre o risco e o benefício é, pelo menos, tão favorável quanto à razão do teste convencional por esforço.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

PERSANTIN INJ PROFISSIONAL

Sintomas: não há relatos de superdose em humanos com o uso de dipiridamol na presente indicação. É improvável que ocorra superdose devido à natureza do uso (isto é, administração intravenosa única em sistemas controlados). Os sinais e sintomas descritos no item Reações Adversas são esperados, podendo ser ainda mais graves em alguns casos.

Tratamento: Recomenda-se uma terapia sintomática. Caso ocorra dor torácica grave ou broncoespasmo, pode-se administrar 50 a 250 mg de aminofilina por injeção intravenosa lenta (50-100 mg durante 30 a 60 segundos).

Devido à sua ampla distribuição nos tecidos e eliminação hepática predominante, é pouco provável que se consiga acessar o dipiridamol por processos de remoção.

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

MS 1.0367.0030

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286 – Itapecerica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim España S.A.
Sant Cugat del Vallés – Espanha

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/03/2013.



20110714
I13-00