

**Persantin<sup>®</sup>**  
dipiridamol**10 mg**

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

**Forma farmacêutica e apresentação**

**PERSANTIN injetável:** embalagem com 5 ampolas de 2 ml.

**Uso adulto****Composição****Solução injetável****Cada ampola de 2 ml contém:**

dipiridamol.....10 mg

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

**Informação ao paciente**

PERSANTIN injetável é indicado como uma alternativa ao teste de esforço (teste ergométrico) na avaliação da perfusão miocárdica com tálcio e na ecocardiografia de estresse para avaliação de coronariopatias isquêmicas. Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C). O prazo de validade do produto é de 18 meses. Não tome medicamentos com prazo de validade vencido. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. PERSANTIN não deve ser administrado durante a gravidez e o período de lactação, a não ser com autorização do médico responsável. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Durante o uso de PERSANTIN podem ocorrer

reações de hipersensibilidade como erupções na pele, urticária, desconforto respiratório, que pode requerer assistência médica de urgência.

Outras reações indesejáveis são dor na barriga, vômito, diarreia, náusea, tontura, dor de cabeça, sensação de formigamento, dor muscular e inchaço.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.** 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. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento. **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

### **Informação técnica**

A substância ativa de PERSANTIN, o dipiridamol, inibe a recaptação 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). Conseqüentemente, há um aumento local da concentração de adenosina que atua no receptor A<sub>2</sub> das plaquetas, estimulando a adenilciclase plaquetária e aumentando, deste modo, os níveis de AMPc plaquetário. Inibe-se assim a agregação plaquetária 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 endovenosa, 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 tálcio e na função ventricular dos pacientes com coronariopatia isquêmica, provavelmente por “efeito seqüestrante”. Os vasos normais dilatam com o aumento do fluxo, deixando a pressão relativamente reduzida e flui 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 a GMPc-fosfodiesterase,

aumentando, deste modo, 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-hidroxiocetadecadienóico).

A maioria dos dados farmacocinéticos é baseada em voluntários saudáveis.

Após administração endovenosa, uma curva de adaptação adequada é alcançada pelo modelo tricompartmental:

- uma rápida fase alfa, com meia-vida de cerca de 3 minutos, refletindo, provavelmente, a distribuição da droga do compartimento central para os compartimentos periféricos;
- uma fase beta, com meia-vida de cerca de 40 minutos, que representa a eliminação de grande parte da droga administrada: cerca de 70% (em conjunto com a fase alfa) do total absorvido, isto é, meia-vida dominante;
- uma fase de eliminação terminal prolongada ( $t_{1/2\beta}$ ) com meia-vida de cerca de 13 horas. Isto representa cerca de 30% da área total sob a curva de concentração plasmática / tempo e provavelmente corresponde à redifusão de pequena proporção da dose administrada vinda dos tecidos pouco acessíveis e de baixa capacidade de retorno para o compartimento central. Isto pode também refletir algum reaproveitamento entero-hepático (que é evidenciado por picos secundários menores algumas horas após o término da infusão no período, relacionados com ingestão de alimento).

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

Ao final de uma infusão de 0,5 mg/kg por 4 minutos, a concentração plasmática média de dipiridamol foi de  $6,30 \pm 0,32 \mu\text{g/ml}$ , e de  $1,13 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$  após uma hora.

A distribuição do dipiridamol é bastante ampla, atingindo vários órgãos, devido ao fato de ser altamente lipofílico.

Em animais, o dipiridamol distribui-se preferencialmente pelo fígado, depois pelos pulmões, rins, baço e coração. A droga não atravessa significativamente a barreira hematoencefálica. A transferência placentária de dipiridamol é muito baixa. Em um

caso detectou-se aproximadamente 1/17 da concentração plasmática no leite materno.

A ligação do dipiridamol com proteínas é de aproximadamente 97-99%, ligando-se principalmente à 1-alfa-ácido-glicoproteína e à albumina.

A metabolização do dipiridamol ocorre no fígado. O dipiridamol é metabolizado por conjugação com ácido glicurônico, formando principalmente um monoglicuronídeo e somente pequenas quantidades de diglicuronídeos. Após tratamento por via endovenosa, a quantidade de glicuronídeos é de aproximadamente 10%.

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

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 retirada da substância do sangue; espera-se que a redução da concentração plasmática após tratamento endovenoso seja mais lenta.

Pacientes com insuficiência hepática não apresentaram mudanças na concentração plasmática de dipiridamol, mas observou-se um aumento de glicuronídeos (farmacodinamicamente inativos). Sugere-se administrar dipiridamol sem restrição, desde que não haja evidência clínica de insuficiência hepática.

Nos casos de insuficiência renal, nenhuma alteração na farmacocinética é esperada, 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.

## **Indicações**

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

## **Contra-Indicações**

**Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.**

## **Precauções**

**A informação clínica potencial a ser obtida pelo uso de PERSANTIN administrado por via endovenosa, 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 (ritmo cardíaco) e das condições de pulso e pressão arterial do paciente que realiza o exame. Pacientes com história de coronariopatia grave, assim como os pacientes com histórico de asma, podem estar sob maior risco.**

**Ao utilizar PERSANTIN por via endovenosa na avaliação miocárdica, deve-se ter disponível aminofilina parenteral para o alívio de efeitos adversos tais como broncoespasmo ou dor torácica. Devem-se monitorar os sinais vitais durante e após 10 - 15 minutos da infusão endovenosa 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 endovenosa 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 stress farmacológico com dipiridamol intravascular, devem descontinuar o uso de dipiridamol via oral vinte e quatro horas antes do teste de stress. 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 efeito adverso permitir a protelação da administração parenteral de aminofilina por um minuto, pode-se injetar tálcio-201, permitindo que este circule durante um minuto antes da**

**injeção de aminofilina. Este procedimento possibilitará a produção da imagem inicial de perfusão por tálío antes da reversão dos efeitos farmacológicos de PERSANTIN na circulação coronária.**

**Nos pacientes com miastenia grave, deve-se considerar a possibilidade de uma interação entre o dipiridamol e inibidores da colinesterase (vide interações medicamentosas).**

#### **Gravidez e lactação**

**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.**

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

#### **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 e pode atuar contra os efeitos anticolinesterásicos dos inibidores da colinesterase; deste modo é potencialmente um agravante da miastenia grave.**

**A experiência clínica demonstra que a sensibilidade do teste de stress com dipiridamol intravascular 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.**

## **Reações Adversas**

Durante o uso de PERSANTIN como um adjuvante na avaliação miocárdica, relataram-se os seguintes eventos adversos: morte cardíaca, parada cardíaca, infarto do miocárdio (raramente fatal), dor torácica/angina pectoris, alterações eletrocardiográficas (as mais comuns são alterações do segmento ST-T), arritmias (p. ex. parada do nodo sinusal, obstrução cardíaca, taquicardia, bradicardia, fibrilação) síncope e eventos cerebrovasculares (p. ex. acidente vascular cerebral, isquemia cerebral transitória, convulsão). Estes eventos entretanto, podem estar relacionados à doença cardíaca isquêmica dos pacientes. PERSANTIN pode provocar hipotensão grave e rubor.

Existem relatos de reações de hipersensibilidade, tais como ocorrência de exantemas, urticária, angioedema, laringoespasma, broncoespasmo severo, e, mais raramente, reação anafilactóide.

Outras reações adversas incluem: dor abdominal, vômito, diarreia, náusea, vertigem, cefaléia, parestesia, mialgia e edema.

Com a administração de altas doses de dipiridamol por via endovenosa, 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 endovenosa nas doses recomendadas. Contudo, todos os dados disponíveis sugerem que a razão entre o risco e o benefício é, pelo menos, tão favorável quanto a razão do teste convencional por esforço.

## **Modo de usar e posologia**

A dose endovenosa de PERSANTIN como adjuvante na avaliação da perfusão miocárdica por tálíio 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 endovenosa, 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 tálíio-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.

### **Superdosagem**

**Sintomas:** Não há relatos de superdosagem em humanos com o uso de dipiridamol na presente indicação. É improvável que ocorra superdosagem devido à natureza do uso (isto é, administração endovenosa 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 endovenosa 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.

### **Pacientes idosos**

Não existem restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade acima de 65, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

**Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS- 1.0367.0030

#### **Fabricado e embalado por:**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Sant Cugat del Vallés - Espanha

#### **Importado e distribuído por:**

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.  
Resp. Técn.: Farm. Laura M. S. Ramos CRF-SP n° 6870  
Rod. Regis Bittencourt (BR 116), km 286 - Itapecerica da Serra – SP  
SAC ☎ 0800-701 6633  
CNPJ/MF n° 60.831.658/0021-10

BPI 0150-04 (20020725)/ I04-01

22B723/BR/1