

BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Persantin®

Dipiridamol

APRESENTAÇÕES

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

USO INTRAVENOSO

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 tálío 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 tálío e PERSANTIN são praticamente idênticas às obtidas com tálío 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 tálío-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 tálío-201 isoladamente, após teste ergométrico em esteira; 2- a captação miocárdica do tálío-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 tálío-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 tálío-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 tálio-201 a pacientes com limitações para o exercício melhorou a especificidade do exame e foi segura em todos os grupos de paciente do estudo.

4. 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.
5. Beer SG, Heo J, Iskandrian AS. Dipyridamole thallium imaging. *Am J Cardiol* 1991;67:18D-26D.
6. 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.
7. 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 tálio 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 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 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-hidroxiocetadecadienoico).

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 tricompartmental, 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-ácidoglicoproteína 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 (t_z) com meia-vida de cerca de 15 horas, que representa cerca de 30% da AUC total 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.

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. CONTRA INDICAÇÕES

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 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 tálcio 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 E OUTRAS INTERAÇÕES

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

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 tálcio 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 tálcio-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 <1/10): parestesia, arritmia, taquicardia, hipotensão, fôlego, náusea, alterações do segmento ST-T no eletrocardiograma.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): infarto do miocárdio, bradicardia, broncoespasmo, dor abdominal.
- Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): hipersensibilidade, ataque isquêmico transitório, morte de causa cardíaca.
- Reações muito raras (<1/10.000): reações anafilactóides, 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.

10. SUPERDOSE

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 591 2745, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.5832.0001.001-8
Farmacêutico Responsável: Luciane Mazzai Maguiroski
CRF-SC N.º 3793
Registrado por: MAWDSLEYS PHARMACEUTICALS DO BRASIL Ltda...
Rua Alameda Joaquim Eugenio de Lima, 680 Conj 34 - CEP
01403-000 - Jardim Paulista – São Paulo, São Paulo
CNPJ: 19.501.429/0001-90
Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800- 591 2745
Fabricado por: BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA
Cugat del Vallés - Espanha
Importado e distribuído por: MAWDSLEYS PHARMACEUTICALS DO BRASIL Ltda

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/02/2021.

