

## **Persantin<sup>®</sup>**

### **dipiridamol**

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

#### **Forma farmacêutica e apresentações**

PERSANTIN 75 mg: embalagens com 40 e 200 drágeas.

PERSANTIN 100 mg: embalagem com 50 drágeas.

#### **Uso adulto**

#### **Composição**

Cada drágea de 75 mg contém:

dipiridamol.....75 mg

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

Cada drágea de 100 mg contém:

dipiridamol.....100 mg

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

### **Informação ao paciente**

PERSANTIN é um medicamento que impede a agregação de plaquetas, prevenindo a ocorrência de trombozes e embolias. Para tanto, requer tratamento a longo prazo. Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade. O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observadas as condições de armazenamento. 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. Como efeitos colaterais podem ocorrer, sobretudo no início da terapêutica, vômitos, diarreia, vertigem, náuseas e dores de cabeça. Em casos raros registraram-se também queda da pressão, sensação de falta de ar e aumento dos batimentos cardíacos. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.** 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.**

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

### **Informação técnica**

#### ***Propriedades Farmacológicas:***

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 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. 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-hidroxiocetadecadienóico).

### ***Farmacocinética:***

A maioria dos dados farmacocinéticos é baseada em voluntários saudáveis. Há linearidade de doses para todas as doses terapêuticas de dipiridamol. 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). Com doses de 100 mg 4 vezes ao dia, a concentração máxima é de 2,36 mcg/ml (1,13 – 3,81 mcg/ml) e a concentração mínima é de 0,432 mcg/ml (0,186 – 1,38 mcg/ml).

A fase de distribuição observada após administração intravenosa não pode ser distinguida da distribuição após administração oral. A meia-vida dominante é de aproximadamente 40 minutos, como no caso da administração intravenosa.

Após administração intravenosa ocorre uma fase de eliminação terminal com meia-vida de aproximadamente 13 horas. Essa fase terminal de eliminação é relativamente pouco significativa, pois representa uma pequena proporção do total absorvido, como evidencia o fato de que o estado de equilíbrio é atingido dentro de dois dias tanto para três como para quatro doses ao dia. Não ocorre acúmulo significativo da droga com o uso prolongado.

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 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).

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 do dipiridamol:***

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.

#### ***Metabolismo do dipiridamol:***

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. Na administração oral, aproximadamente 80% da concentração plasmática total não é metabolizada, e 20% da quantidade total é de monoglicuronídeo.

#### ***Eliminação do dipiridamol:***

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.

#### ***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 de remoção da substância do sangue. A absorção em idosos parece ser similar à que ocorre em mais jovens.

#### ***Cinética em pacientes com disfunção hepática:***

Pacientes com insuficiência 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:***

Nos casos de insuficiência renal, nenhuma alteração na farmacocinética é esperada, 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 quando os dados foram corrigidos para diferenças relacionadas à idade.

### **Indicações**

PERSANTIN é indicado como coadjuvante de anticoagulantes orais na profilaxia de trombozes decorrentes de próteses de válvulas cardíacas.

### **Contra-indicações**

**Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.**

### **Precauções**

**Dentre outras propriedades, o dipiridamol atua como vasodilatador e deve ser utilizado com prudência 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 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.**

**Em pacientes com miastenia grave pode haver necessidade de reajuste da terapêutica durante o emprego de dipiridamol (vide Interações medicamentosas).**

**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.**

#### **Interações medicamentosas**

**O dipiridamol aumenta os níveis plasmáticos e efeitos cardiovasculares da adenosina, devendo-se considerar um ajuste da dosagem desta. No uso concomitante de anticoagulantes ou de ácido acetilsalicílico, devem-se considerar os relatos de intolerância e riscos destes 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 e pode atuar contra os efeitos anticolinesterásicos dos inibidores da colinesterase; deste modo, é potencialmente um agravante da miastenia grave.**

#### **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.**

#### **Reações adversas**

**Reações adversas a doses terapêuticas de PERSANTIN são em geral leves e passageiras. Têm sido observados vômitos, diarreia, sintomas subjetivos, tais como vertigem, náuseas, cefaléia e mialgia. Na maioria das vezes, estes efeitos desaparecem durante tratamentos a longo prazo.**

**As propriedades vasodilatadoras de PERSANTIN podem determinar hipotensão, sensação de falta de ar e taquicardia. Observou-se piora de cardiopatia coronariana.**

**Existem relatos de reações de hipersensibilidade, tais como ocorrência de exantemas, urticária, broncoespasmo severo e angioedema.**

**Raramente ocorreu um grau maior de hemorragia durante ou após cirurgias.**

**Relataram-se casos isolados de trombocitopenia associados ao tratamento com PERSANTIN.**

**Há relatos de incorporação de dipiridamol em cálculos biliares (ver Precauções).**



### **Modo de usar e posologia**

**Uso oral:** Recomendam-se doses entre 300 e 450 mg/dia, em administração fracionada. A dose diária máxima é de 600 mg.

Sobre o uso de PERSANTIN em crianças, as informações disponíveis são limitadas.

### **Superdosagem**

**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, rubor, sudorese, inquietação, astenia, vertigem 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.

### **Pacientes idosos**

Não existem restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade acima de 65 anos, 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

Resp. Técn.: Farm. Laura M. S. Ramos CRF-SP nº 6870

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Rod. Regis Bittencourt (BR 116), km 286

Itapecerica da Serra - SP

SAC ☎ 0800-701 6633

CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10

**Indústria Brasileira**

BPI 0248-02 20020725

155563-1

CL 469

D05-01