

Persantin®
dipiridamol**APRESENTAÇÃO**

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 aórtica 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 aórtica 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 significativamente 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 ($1,5 \leq$ 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). 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-hidroxi-octadecadienoico).

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, fogaço, 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.

PERSANTIN DRÁGEAS PROFISSIONAL**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