

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Persantin 75 mg comprimido revestido

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 75 mg de dipiridamol  
(2,6-bis(dietanolamina)-4,8-dipiperidino-pirimido(5,4-d)-pirimidina)

Excipientes com efeito conhecido:

Sacarose – 28,963 mg

Amarelo-sol FCF (E 110) – 0,848 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Os comprimidos são redondos, biconvexos, de cor vermelha, com brilho.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Adjuvante dos anticoagulantes orais na profilaxia do tromboembolismo associado a próteses valvulares cardíacas.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Recomenda-se uma dose diária de 300-450 mg, fracionada. Em casos especiais, a dose diária pode elevar-se até 600 mg.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência renal ou hepática

Não é necessário ajuste de dose.

População pediátrica

Não há dados disponíveis relativamente ao uso em crianças, pelo que o uso de Persantin não é recomendado.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Na presença de doenças hereditárias raras que possam ser incompatíveis com um dos excipientes de Persantin (ver secção 4.4), a sua utilização é contraindicada.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Entre outras propriedades, o dipiridamol é um vasodilatador. Deve utilizar-se com prudência nos doentes com doença coronária grave (como a angina instável e enfarte recente de miocárdio), obstrução do fluxo sanguíneo a nível do ventrículo esquerdo ou instabilidade hemodinâmica (p.ex. insuficiência cardíaca descompensada).

A prática clínica sugere que os doentes sujeitos a terapêutica com dipiridamol oral, que necessitem de realizar um teste de sobrecarga farmacológica com dipiridamol intravenoso, devem descontinuar os medicamentos que contenham dipiridamol oral 24 horas antes do teste de sobrecarga. Caso contrário, poderá haver interferência na sensibilidade do teste.

Em doentes com miastenia grave, o reajustamento da terapêutica pode ser necessário após alterações na dose de Persantin (ver secção 4.5).

Foi notificado um número reduzido de casos nos quais se demonstrou incorporação de dipiridamol não conjugado em cálculos biliares numa extensão variável (acima de 70% por peso seco de cálculo). Todos estes doentes eram idosos, apresentavam colangeíte ascendente, e estavam a ser tratados com dipiridamol há vários anos. Não há evidência de que tenha sido o dipiridamol o fator desencadeante na formação de cálculos biliares nestes doentes. É possível que a desglucuronidação bacteriana do dipiridamol conjugado na bília seja o mecanismo responsável pela presença do dipiridamol nos cálculos biliares.

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém o corante amarelo-sol FCF (E 110). Pode causar reações alérgicas.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Adenosina

O Persantin aumenta os níveis plasmáticos e os efeitos cardiovasculares da adenosina. O reajuste da dose de adenosina deverá ser considerado.

#### Anticoagulantes e ácido acetilsalicílico

Quando o Persantin é usado em associação com qualquer substância que influencie a coagulação como os anticoagulantes e os antiagregantes plaquetários, deve ter-se em conta o perfil de segurança para estes medicamentos. A associação de Persantin ao ácido acetilsalicílico não aumenta a incidência de hemorragias. Quando o Persantin foi administrado concomitantemente com a varfarina, a incidência de hemorragias não foi mais elevada, nem em frequência nem em gravidade, do que a observada quando a varfarina foi administrada isoladamente.

#### Antihipertensores

Persantin pode aumentar o efeito hipotensor de fármacos que diminuem a pressão arterial.

#### Inibidores da colinesterase

Persantin pode neutralizar o efeito anticolinesterase dos inibidores da colinesterase podendo por isso agravar a miastenia grave.

#### Teofilina e outras xantinas

O efeito do dipiridamol pode diminuir em presença de xantinas, o que deve ser tido em consideração aquando da administração de teofilina i.v.

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

Não há informação acerca da sua segurança durante a gravidez, mas o Persantin já é utilizado há muitos anos sem consequências nefastas aparentes. Estudos pré-clínicos demonstraram não haver riscos (ver secção 5.3). No entanto, os medicamentos não devem ser utilizados durante a gravidez, particularmente no 1º trimestre, a não ser que o benefício pretendido seja considerado superior ao possível risco para o feto.

#### Amamentação

Durante a lactação o Persantin só deve ser administrado se o médico o considerar essencial.

#### Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre o efeito na fertilidade humana com Persantin. Estudos pré-clínicos utilizando o dipiridamol não evidenciaram efeitos diretos ou indiretos em relação ao índice de fertilidade (ver secção 5.3).

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados quaisquer estudos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser alertados para o facto de poderem vir a sofrer alguns efeitos adversos, como tonturas, durante o tratamento com Persantin. Assim, deve recomendar-se precaução na condução de veículos ou utilização de máquinas. Caso os doentes manifestem tonturas, devem evitar tarefas potencialmente perigosas como conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas com doses terapêuticas são geralmente ligeiras e transitórias. As mais comuns são náuseas e cefaleias. Tais efeitos desaparecem na maior parte dos casos com a continuação do tratamento.

As reações adversas a seguir apresentadas estão classificadas por frequência e classes de sistemas de órgãos. As frequências indicadas têm a seguinte definição: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Trombocitopénia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecido	Hipersensibilidade, angioedema
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleias, tonturas
Cardiopatias	
Frequentes	Angina Pectoris
Desconhecido	Taquicardia
Vasculopatias	
Desconhecido	Hipotensão, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Desconhecido	Broncoespasmo
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Diarreia, náuseas
Frequentes	Vómitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea Rash
Desconhecido	Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	

Frequentes	Mialgias
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Desconhecido	Hemorragia per- e pós-operatória

O dipiridamol demonstrou poder ser incorporado nos cálculos biliares (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Sintomas

Devido ao número reduzido de observações, a experiência com a sobredosagem do Persantin é limitada. Podem ser esperados sintomas como sensação de calor, rubor, sudção, agitação, sensação de fraqueza, tonturas e queixas de dor anginosa. Pode ainda observar-se descida da pressão arterial e taquicardia.

Tratamento

É recomendável o tratamento sintomático. Deverá considerar-se a lavagem gástrica.

A administração de derivados da xantina (por ex: aminofilina) poderá reverter os efeitos hemodinâmicos causados pela sobredosagem do dipiridamol. Devido à sua ampla distribuição pelos tecidos e à sua eliminação predominantemente hepática, o dipiridamol não é provavelmente acessível a outro tipo de processos de remoção.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.3.1.4 – Sangue. Anticoagulantes e antitrombóticos.  
Anticoagulantes. Antiagregantes plaquetários, código ATC: B01 AC07

#### Mecanismo de ação

O dipiridamol, substância ativa do Persantin, inibe a recaptação de adenosina pelos eritrócitos, plaquetas e células endoteliais, in vitro e in vivo; esta inibição é de cerca de 80% no seu máximo, e é dose dependente para concentrações terapêuticas (0,5 a 2 mcg/ml).

Como consequência, vai haver um aumento da concentração de adenosina localmente para atuar a nível de recetor-A<sub>2</sub> da plaqueta, estimulando a adenilciclase plaquetar, havendo deste modo um aumento dos níveis de AMPc plaquetar. Como resposta aos vários estímulos, tais como, PAF, colagénio e ADP, a agregação plaquetar é inibida. Uma reduzida agregação plaquetar diminui a destruição plaquetar para níveis normais. Para além disto a adenosina apresenta um efeito vasodilatador, sendo este um dos mecanismos pelos quais o Persantin produz vasodilatação.

O Persantin inibe a fosfodiesterase (PDE) em vários tecidos. Embora a inibição da fosfodiesterase-AMPc seja fraca, níveis terapêuticos inibem a fosfodiesterase-GMPc conduzindo a um aumento marcado de GMPc produzido pelo EDRF (Fator de relaxamento endotelial).

O Persantin também estimula a biossíntese e a libertação de prostaciclina pelo endotélio.

O Persantin reduz a trombogenicidade das estruturas subendoteliais pelo aumento da concentração do mediador protetor 13-HODE (ácido 13-hidroxi-octadecadiénico).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração oral do Persantin comprimido revestido, há um atraso de cerca de 10-15 minutos associado à desintegração do comprimido revestido e ao esvaziamento gástrico. Depois disso o medicamento é absorvido rapidamente e as concentrações máximas no plasma são atingidas ao fim de uma hora. As concentrações plasmáticas no pico do estado estacionário com 75 mg três vezes ao dia foram 1.86 mcg/ml (1.23-3.27 mcg/ml), e no vale foram 0.13 mcg/ml (0.06 – 0.26 mcg/ml). Com 75 mg quatro vezes por dia as concentrações de pico foram 1.54 mcg/ml (0.975 – 2.17 mcg/ml), as concentrações de vale foram 0.269 mcg/ml (0.168 – 0.547 mcg/ml). Com 100 mg quatro vezes por dia as concentrações de pico correspondentes foram 2.36 mcg/ml (1.13 – 3.81 mcg/ml), as concentrações de vale foram 0.432 mcg/ml (0.186 – 1.38mcg/ml). Foi demonstrada a linearidade de dose do dipiridamol após a administração de dose única para todas as doses terapêuticas utilizadas.

A fase de distribuição observada após administração oral não difere da observada após administração intravenosa. A semivida dominante é de aproximadamente 40 minutos, como no caso da administração I.V.

O volume de distribuição aparente do compartimento central ( $V_c$ ) é cerca de 5 l (aproximadamente o volume plasmático). O volume de distribuição aparente no estado estacionário é cerca de 100 l, o que reflete a distribuição nos vários compartimentos.

As avaliações farmacocinéticas e os resultados experimentais indicam que os regimes terapêuticos de três vezes ao dia ou quatro vezes ao dia são apropriados.

A biodisponibilidade absoluta do tratamento com comprimidos revestidos de dipiridamol é cerca de 60% e a biodisponibilidade relativa é cerca de 95%, comparada com uma solução oral. Isto deve-se, em parte, ao efeito de primeira passagem no fígado (que remove aproximadamente 1/3 da dose administrada) e, em parte, a uma absorção incompleta.

#### Distribuição

Como resultado da sua elevada lipofilia,  $\log P$  3,92 (n-octanol/0,1n, NaOH), o dipiridamol distribui-se por muitos órgãos.

Nos estudos pré-clínicos o dipiridamol distribuiu-se preferencialmente no fígado, depois nos pulmões, rins, baço e coração.

O medicamento não atravessa a barreira hematoencefálica numa extensão significativa.

A passagem do dipiridamol para a placenta é muito baixa. Os dados pré-clínicos demonstraram que o dipiridamol pode ser excretado no leite materno.

A ligação do dipiridamol às proteínas plasmáticas é cerca de 97 a 99%, ligando-se em primeiro lugar ao ácido alfa-1-glicoproteico e à albumina.

#### Biotransformação

O metabolismo do dipiridamol ocorre no fígado. O dipiridamol é metabolizado pela conjugação com o ácido glucurónico para formar principalmente um monoglucuronido e apenas pequenas quantidades de diglucuronido. No plasma, após administração oral, cerca de 80% da quantidade total encontra-se na forma original, 20% sob a forma de monoglucuronido.

#### Eliminação

A semivida dominante, calculada após administração de Persantin, é de 2.2 a 3 horas. É observada uma prolongada semivida de eliminação terminal de aproximadamente 15 h. Esta fase de eliminação terminal tem relativamente pouco significado já que representa apenas uma pequena parte da AUC, o que foi evidenciado pelo facto de o estado estacionário ter sido atingido ao fim de dois dias com ambos os regimes terapêuticos (3 vezes ao dia ou 4 vezes ao dia). Não foi encontrado qualquer indício de acumulação após a administração de doses terapêuticas repetidas. A excreção renal do composto original é insignificante (< 0,5%). A excreção urinária do metabolito glucuronido é

baixa (5 %), os metabolitos são excretados sobretudo (cerca de 95%) via bÍlis para as fezes, havendo evidência de alguma recirculação entero-hepática.

A depuração total é aproximadamente 250 ml/min e o tempo médio de residência do fármaco no organismo é aproximadamente 8 h (resultante de um MRT intrínseco de cerca de 6.4 h e de um tempo médio de absorção de 1.4 h).

#### Idosos

Nos idosos (> 65 anos), as concentrações plasmáticas (determinadas como AUC) foram cerca de 50% mais elevadas, para o tratamento com os comprimidos revestidos, e cerca de 30% mais elevadas, para o tratamento com o Persantin 200 mg, cápsula de libertação modificada, do que nos mais jovens (< 55 anos). Esta diferença é causada principalmente pela depuração reduzida; a absorção parece ser similar. Foi observado um aumento idêntico das concentrações plasmáticas em doentes idosos, no estudo ESPS2.

#### Insuficiência hepática

Os doentes com insuficiência hepática não demonstraram alterações nas concentrações plasmáticas do dipiridamol, mas um aumento dos glucuronidos (farmacodinamicamente inativos). Sugere-se que o dipiridamol seja administrado sem restrição enquanto não houver evidência clínica de falha hepática.

#### Insuficiência renal

Uma vez que a excreção renal é muito baixa (5 %), não é esperada nenhuma alteração na farmacocinética em caso de insuficiência renal. No estudo ESPS2, não se observaram mudanças na farmacocinética do dipiridamol ou do seu metabolito glucorónico em doentes com níveis de creatinina de 15 ml/min até 100 ml/min, uma vez corrigidos os dados em função das diferenças de idade.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O dipiridamol apresenta um baixo índice de toxicidade aguda com uma  $DL_{50} \geq 6$  g/Kg em roedores e 300-400 mg/Kg em cães. A elevada toxicidade após administração intravenosa entre 60 e 200 mg/Kg, em cães e ratos, respetivamente, sugere fraca absorção após a administração oral de doses elevadas. As únicas lesões orgânicas detetadas em cães foram úlceras gástricas. Considera-se como causa de morte a insuficiência aguda cardiovascular.

Em estudos toxicológicos de dose repetida, o dipiridamol foi bem tolerado em todas as espécies investigadas. Os valores do "grau de efeito adverso não observado (NOAEL)" atingidos em estudos orais foram de 10 mg/Kg/dia nos cães, 50 mg/Kg/dia nos ratos e 60 mg/Kg/dia nos babuínos. Também nos ratos, doses elevadas acima dos 600 mg/Kg não revelaram efeitos tóxicos graves mas apenas uma diminuição do peso corporal e um ligeiro aumento de volume do fígado, mesmo após 18 meses de administração diária. No estudo com os macacos, a margem tóxica não foi atingida.



Nos estudos com cães, as alterações tóxicas dose-dependentes no coração, vasos e rins foram observadas a partir dos 20 mg/Kg/dia. As alterações a nível do coração e vasos, sob a forma de lesões "jet" e panarterites, foram descritas para os inibidores da fosfodiesterase e vasodilatadores e refletem a sensibilidade particular do cão após distúrbio prolongado dos mecanismos de homeostase como consequência dos efeitos farmacodinâmicos exagerados.

Não são esperados efeitos comparáveis nos humanos, como demonstrado em estudos com o minoxidil.

A toxicidade renal manifestou-se clinicamente por um aumento dos níveis plasmáticos da creatinina e albuminúria e foi considerada como sendo secundária às alterações nos parâmetros hemodinâmicos.

Os estudos de toxicidade na reprodução não revelaram quaisquer efeitos embrio/fetotóxicos durante a organogénese nem na fase peri-natal. Os valores do "grau de efeito adverso não observado (NOAEL)" para a embrio-fetotoxicidade foram 40 mg/Kg/dia em coelhos, 125 mg/Kg/dia em murganhos e 1000 mg/Kg/dia em ratos. No estudo peri-natal, dosagens acima dos 100 mg/Kg/dia demonstraram um aumento da mortalidade peri-natal e um fraco desenvolvimento do peso corporal dos descendentes. A fertilidade dos ratos não foi prejudicada com valores acima dos 1250 mg/Kg/dia. Investigações autorradiográficas em ratos demonstraram que a descendência foi exposta a uma pequena percentagem da dose do composto teste. Foi estimado que cerca de 0,032% de uma dose total de 25 mg de dipiridamol é excretado no leite materno das coelhas.

Estudos de genotoxicidade in-vivo e in-vitro não revelaram efeitos mutagénicos e clastogénicos acima de concentrações máximas praticáveis. O dipiridamol não demonstrou potencial tumorigénico em estudos de carcinogenicidade efetuados em ratos e murganhos com dosagens acima de 75 mg/Kg/dia.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Hidrogenofosfato de cálcio anidro,  
Amido de milho anidro,  
Amido de milho solúvel,  
Sílica coloidal anidra,  
Estearato de magnésio,  
Corante amarelo-sol FCF (E 110)

Revestimento:

Talco,  
Sacarose,  
Goma arábica,

Dióxido de titânio (E 171),  
Macrogol 6000,  
Cera branca de abelhas,  
Cera de carnaúba,  
Corante amarelo-sol FCF (E 110).

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

36 meses.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/Alu.  
Embalagens de 20, 60 e 180 comprimidos revestidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenwood GmbH  
Pharmazeutische Erzeugnisse Arabellastr. 17,  
81925 Munich  
Germany

### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N. ° de registo: 5374814 – 20 comprimidos revestidos, 75 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu

N. ° de registo: 9016477 – 60 comprimidos revestidos, 75 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu

N. ° de registo: 4703997 – 180 comprimidos revestidos, 75 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de setembro de 1967

Data da revisão da autorização: 29 de janeiro de 2001

Data da última renovação: 22 de dezembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO