

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Persantin 100 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de dipiridamol.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 49,0579 mg de sacarosa y 39,3 mg de almidón de maíz.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, de color blanco, con un núcleo de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del tromboembolismo, en combinación con anticoagulantes orales, en pacientes con implantes de válvulas cardíacas mecánicas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Se recomienda una dosis de 300-400 mg/día, administrados en diferentes tomas diarias.
La dosis diaria máxima es de 600 mg

Población pediátrica

Este medicamento no debe administrarse debido a que se dispone únicamente de información limitada sobre la utilización de dipiridamol en niños.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dipiridamol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El uso de Persantin está contraindicado en caso de enfermedades hereditarias que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del medicamento (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a su acción vasodilatadora, el dipiridamol puede producir un secuestro de sangre de áreas isquémicas cardíacas que pudiera agravar una angina de pecho preexistente o desencadenarla por primera vez en pacientes con coronarias arterioscleróticas. Debe utilizarse con precaución en pacientes con arteriopatías coronarias graves, incluyendo angina inestable, infarto de miocardio reciente, inestabilidad hemodinámica o estenosis aórtica subvalvular.

La experiencia clínica sugiere que los pacientes tratados con dipiridamol oral que también requieren una prueba de esfuerzo farmacológica con dipiridamol intravenoso, deben interrumpir el tratamiento con medicamentos que contengan dipiridamol oral 24 horas antes de la prueba de esfuerzo. De no ser así la sensibilidad de la prueba puede verse afectada.

En pacientes con miastenia gravis, puede ser necesario un ajuste del tratamiento tras cambios en las dosis de dipiridamol (ver sección 4.5).

Se ha descrito en un reducido número de casos, la incorporación del dipiridamol no conjugado a cálculos biliares en un grado variable (hasta un 70% por peso seco del cálculo). Todos los pacientes eran de edad avanzada, presentaban evidencias de colangitis ascendente y habían sido tratados con dipiridamol oral durante años. No existe evidencia de que el dipiridamol fuese el factor desencadenante de la formación de los cálculos biliares en estos pacientes. Es posible que la deglucuronidación bacteriana del dipiridamol conjugado en la bilis, pudiera ser el mecanismo responsable de la presencia de dipiridamol en los cálculos.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El dipiridamol aumenta los niveles plasmáticos y los efectos cardiovasculares de la adenosina. Debe considerarse la necesidad de ajuste de la dosis de adenosina.

Cuando se administra concomitantemente con cualquier sustancia que afecte a la coagulación, como por ejemplo anticoagulantes y antiagregantes, se debe vigilar el perfil de seguridad de estos medicamentos. La adición de dipiridamol al ácido acetilsalicílico no incrementa la incidencia de acontecimientos hemorrágicos. Al administrarlo concomitantemente con warfarina, no se observó mayor frecuencia y gravedad del sangrado, que cuando la warfarina fue administrada de forma aislada.

Puede aumentar el efecto hipotensor de fármacos que reducen la presión arterial y contrarrestar el efecto anticolinesterásico de los inhibidores de la colinesterasa, agravando potencialmente la miastenia gravis (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de dipiridamol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar dipiridamol durante el embarazo a menos que el médico considere que el beneficio supere el riesgo para la madre y el feto

Lactancia

Dipiridamol se excreta en cantidades bajas en leche de coneja (ver sección 5.3). Persantin no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto en la fertilidad en humanos con Persantin. Los estudios en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos indeseados como por ejemplo mareo durante el tratamiento con este medicamento. Por lo tanto, se debe recomendar precaución cuando se conduzca un coche o se maneje maquinaria. Si los pacientes experimentan mareo deben evitar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas a las dosis terapéuticas se producen generalmente al inicio del tratamiento, son habitualmente leves y pasajeras y se deben principalmente a los efectos farmacológicos del medicamento.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: mialgia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, cefalea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, diarrea

Frecuente: vómitos

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: hipotensión*, sofocos*

Trastornos cardíacos

Frecuente: angina de pecho

Frecuencia no conocida: taquicardia*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: trombocitopenia*

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad*, angioedema*.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: broncoespasmo*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: exantema

Frecuencia no conocida: urticaria*

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuencia no conocida: sangrado quirúrgico*, sangrado postquirúrgico*

* Esta reacción adversa se ha observado en la experiencia post-comercialización. No es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia puesto que la reacción adversa no apareció en una base de datos de ensayos clínicos de 1.654 pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Debido al reducido número de casos observados, la experiencia por lo que respecta a la sobredosificación de dipiridamol es limitada. Pueden esperarse síntomas tales como sensación de calor, sofocos, sudoración, inquietud, sensación de debilidad, mareos y molestias anginosas. Podría observarse un descenso de la presión arterial y taquicardia.

Tratamiento

Se recomienda tratamiento sintomático. Debe considerarse la necesidad de aplicar un lavado gástrico. La administración de derivados de la xantina (p.ej. aminofilina) puede contrarrestar los efectos hemodinámicos de una sobredosis de dipiridamol. Debido a su amplia distribución a los tejidos y a su predominante eliminación hepática, los procedimientos favorecedores de la eliminación no son apropiados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, código ATC: B01AC07

El dipiridamol inhibe la captación de adenosina en los eritrocitos, plaquetas y células endoteliales in vitro e in vivo; la inhibición alcanza un máximo del 80% y se produce de forma dosis-dependiente a concentraciones terapéuticas (0,5-2 µg/ml). Por consiguiente, se produce un aumento de la concentración de adenosina localmente que actúa sobre el receptor A₂ plaquetario, estimulando la adenilciclasa plaquetaria y, por tanto, aumentando los niveles de AMPc plaquetario. Por ello, se inhibe la agregación plaquetaria en respuesta a diversos estímulos tales como PAF, colágeno y ADP. La agregación plaquetaria reducida, disminuye el consumo de plaquetas hasta niveles normales. Además, la adenosina posee un efecto vasodilatador y éste es uno de los mecanismos por los que el dipiridamol produce la vasodilatación.

El dipiridamol inhibe la fosfodiesterasa (PDE) en diversos tejidos. Mientras que la inhibición del AMPc-PDE es débil, los niveles terapéuticos inhiben el GMPc-PDE aumentando por tanto el incremento del GMPc producido por el EDRF (factor relajante derivado del endotelio, identificado como NO).

El dipiridamol estimula además, la biosíntesis y liberación de prostaciclina por el endotelio.

Reduce la trombogenicidad de las estructuras subendoteliales mediante el aumento de la concentración del mediador protector 13-HODE (ácido 13-hidroxioctadecadiénico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La mayoría de los datos farmacocinéticos disponibles corresponden a voluntarios sanos.

Las valoraciones farmacocinéticas, así como los resultados experimentales en condiciones de equilibrio estacionario, indican que ambos regímenes de dosificación (3 veces al día y 4 veces al día) son adecuados.

Absorción

Después de la administración de los comprimidos recubiertos, existe un retraso de 10-15 min, asociado a la disgregación del comprimido recubierto y al vaciado gástrico. A partir de entonces, el fármaco es rápidamente absorbido y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 hora. Después de la administración de 100 mg cuatro veces al día, las concentraciones máximas correspondientes fueron de 2,36 microgramos/ml (1,13 - 3,81 microgramos/ml) y las mínimas fueron de 0,432 microgramos/ml (0,186 - 1,38 microgramos/ml).

El tratamiento con comprimidos recubiertos de dipiridamol en estado estacionario proporciona una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 60% y una biodisponibilidad relativa de aproximadamente el 95%, en comparación con una solución, administrada por vía oral. Esto se debe, en parte, al efecto de primer paso hepático que elimina aproximadamente 1/3 de la dosis administrada y, en parte, a la absorción incompleta.

Distribución

La fase de distribución observada después de la administración intravenosa no puede distinguirse de la relativa a la administración oral.

El volumen aparente de distribución del compartimento central (V_c) es de aproximadamente 5 l (similar al volumen plasmático). El volumen aparente de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 100 l, reflejando una distribución a diversos compartimentos. El aclaramiento total es de aproximadamente 250 ml/min y el tiempo medio de residencia de aproximadamente 8 horas (resultante de un tiempo medio de residencia intrínseco de aproximadamente 6,4 h y un tiempo medio de absorción de 1,4 h).

Debido a su elevada lipofilia, log P 3,92 (n-octanol/0,1n, NaOH), el dipiridamol se distribuye a numerosos órganos.

En animales, el dipiridamol se distribuye principalmente al hígado, después a los pulmones, riñones, bazo y corazón.

El fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica en una cantidad significativa. La transferencia placentaria del dipiridamol es muy baja. Los datos preclínicos también han mostrado que el dipiridamol se puede excretar en la leche materna.

El dipiridamol se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 97-99%, principalmente a la alfa 1-glicoproteína ácida y a la albúmina.

Biotransformación

El metabolismo del dipiridamol se produce en el hígado. Se metaboliza por conjugación con ácido glucurónico para formar principalmente un monoglucurónido y sólo pequeñas cantidades de diglucurónido. Con la administración oral, aproximadamente el 80% de la cantidad total en plasma es compuesto inalterado, el 20% es monoglucurónido.

Eliminación

Después de la administración de este medicamento se han calculado vidas medias dominantes que van desde 2,2 a 3 horas. Se observa un tiempo de vida media de eliminación terminal prolongada, de aproximadamente 15 horas. Esta fase de eliminación terminal tiene una importancia relativamente secundaria, ya que representa una pequeña proporción de la AUC total, tal como demostró el hecho de que el estado de equilibrio estacionario se alcanzara al cabo de 2 días con los regímenes de dosificación de 3 veces al día y 4 veces al día. No existe acumulación significativa del fármaco a dosis repetidas. La excreción renal del compuesto inicial es despreciable (< 0,5%). La excreción urinaria del metabolito glucurónido es baja (5%), los metabolitos son mayoritariamente (aproximadamente 95%) excretados por vía biliar en las heces, con alguna evidencia de recirculación entero-hepática.

Linealidad

Existe linealidad de dosis para todas las dosis de dipiridamol utilizadas en terapéutica.

Cinética en pacientes ancianos

Las concentraciones plasmáticas (determinadas como AUC) en pacientes ancianos (> 65 años), fueron de aproximadamente un 50% mayores que en los jóvenes (< 55 años). La diferencia es debida, principalmente, a un aclaramiento reducido.

Cinética en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática no muestran alteraciones en las concentraciones plasmáticas de dipiridamol, sino un incremento de glucurónidos (farmacodinámicamente inactivos). Se recomienda dosificar el dipiridamol sin restricciones, siempre que no exista evidencia clínica de fallo hepático.

Cinética en pacientes con insuficiencia renal

Debido a que la excreción renal es muy baja (5%), no se esperan alteraciones de la farmacocinética en caso de insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre aproximadamente 15 ml/min y más de 100 ml/min, no se observaron alteraciones de la farmacocinética del dipiridamol o su metabolito glucurónido, corrigiendo los datos en función de la diferencia de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas se observó un aumento de la mortalidad perinatal y una reducción del desarrollo del peso corporal en la descendencia a dosis equivalentes a 19 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Se ha estimado que aproximadamente un 0,032% de una dosis total de 25 mg de dipiridamol se excreta con la leche materna de los conejos hembra.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato de monocalcio anhidro

Almidón de maíz

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Sacarosa

Talco

Goma arábiga

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 6000

Cera blanqueada

Cera carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters PVC opaco/aluminio, en envase de 50 comprimidos recubiertos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim, S.A.
Prat de la Riba, 50
08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: 56.981

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de abril de 1986

Fecha de la última renovación: 30 de septiembre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2015