

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Dipyridamole injectable, USP

5 mg / mL

Vasodilatateur coronarien

Fresenius Kabi Canada Ltée
I65 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :
14 novembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 197610

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
TOXICOLOGIE.....	14
RÉFÉRENCES.....	16
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR.....	18

Pr Dipyridamole injectable, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
intraveineuse	Fioles à dose unique de 10 mL, 5 mg / mL	Acide tartrique, polyéthylèneglycol, acide chlorhydrique et eau pour injection.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Perfusion : scintigraphie myocardique

Le dipyridamole administré par voie intraveineuse peut être utilisé pour induire une vasodilatation pharmacologique durant la scintigraphie myocardique.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout autre ingrédient dans la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie du produit.
- L'administration intraveineuse de dipyridamole n'est pas recommandée dans les états de choc ou de collapsus.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Étant donné que ce médicament peut causer une mort subite, un arrêt cardiaque et des changements à l'ECG, il ne devrait être utilisé qu'en milieu clinique avec du matériel approprié et sous la surveillance de professionnels de la santé compétents.

Généralités

De rares réactions indésirables graves associées à l'administration de dipyridamole intraveineux durant une scintigraphie myocardique ont été signalées. Ces réactions comprenaient un infarctus du

myocarde mortel et non mortel, une fibrillation ventriculaire, une tachycardie ventriculaire symptomatique, un accident vasculaire cérébral et un accident ischémique transitoire.

Cardiovasculaire

Des doses excessives de dipyridamole (intraveineuses ou orales) ou des doses intraveineuses administrées trop rapidement peuvent provoquer une vasodilatation périphérique; il faut donc administrer le dipyridamole avec prudence aux patients souffrant d'hypotension, de coronaropathie, incluant un angor à évolution rapide, d'obstacle à l'éjection du ventricule gauche (incluant un rétrécissement aortique sous-valvulaire) ou d'instabilité hémodynamique. Dans de rares cas, une ischémie ou un infarctus du myocarde risquent de se manifester chez ces patients.

L'expérience clinique semble suggérer que les patients recevant du dipyridamole par voie orale qui doivent subir une épreuve d'effort pharmacologique avec le dipyridamole intraveineux devraient cesser de prendre tout médicament par voie orale contenant du dipyridamole vingt-quatre heures avant l'épreuve d'effort. Autrement, la sensibilité du test pourrait être affectée.

Un bolus intraveineux de dipyridamole (40 à 50 mg pendant 4 minutes) peut entraîner une douleur thoracique chez les patients atteints d'une coronaropathie. L'hypotension ou les arythmies ventriculaires se produisent rarement lors de l'administration rapide d'un bolus intraveineux. Le taux de perfusion doit être surveillé afin d'atténuer les risques. Les symptômes peuvent généralement être inversés par l'administration d'une injection intraveineuse de 50 à 250 mg d'aminophylline pendant plusieurs minutes.

Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation le dipyridamole intraveineux comme appoint thérapeutique en scintigraphie myocardique chez les patients atteints d'angor instable, étant donné que ces patients risquent de subir un infarctus du myocarde grave.

Tout comme l'effort provoqué par l'exercice, la perfusion du dipyridamole intraveineux comme appoint thérapeutique en scintigraphie myocardique peut parfois précipiter des arythmies cardiaques chez les patients souffrant de cardiopathie grave. On devrait donc effectuer la scintigraphie en surveillant constamment l'ECG du patient. Il convient d'avoir à portée de la main une préparation parentérale d'aminophylline que l'on administrera en injection intraveineuse lente de 50 à 250 mg en présence de manifestations telles que douleur thoracique, bronchospasme, nausées ou vomissements graves, hypotension, céphalée grave.

Dans les cas d'hypotension grave, le patient devrait être placé en décubitus dorsal, la tête inclinée vers le bas au besoin, avant d'administrer de l'aminophylline par voie parentérale. Si 250 mg d'aminophylline ne parviennent pas à soulager la douleur thoracique en quelques minutes, on peut alors administrer de la nitroglycérine sublinguale. Si la douleur thoracique persiste malgré l'administration d'aminophylline et de nitroglycérine, il faudra considérer la possibilité d'un infarctus du myocarde. Si l'état clinique du patient présentant une manifestation indésirable permet d'attendre une minute avant l'administration d'aminophylline parentérale, on peut alors injecter du thallium-201 et le laisser circuler pendant une minute avant d'injecter de l'aminophylline. Ainsi, cela permettrait d'effectuer une première scintigraphie au thallium avant que les effets pharmacologiques du dipyridamole sur la circulation coronarienne soient inversés.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

On a rapporté chez un petit nombre de patients, la présence de dipyridamole non conjugué dans les calculs biliaires à une concentration variable (jusqu'à 70 % du poids à sec du calcul). Tous les patients étaient âgés, présentaient des signes de cholangite ascendante et recevaient un traitement par dipyridamole par voie orale depuis plusieurs années. Il n'a pas été démontré que le dipyridamole était le facteur causal des calculs biliaires chez ces patients. Il est possible qu'une déglucoronidation bactérienne du dipyridamole conjugué dans la bile soit le mécanisme responsable de la présence de dipyridamole dans les calculs biliaires.

Respiratoire

Les patients ayant des antécédents ou souffrant d'hyperactivité bronchique risquent de développer un bronchospasme pendant l'utilisation du dipyridamole intraveineux comme appoint thérapeutique en scintigraphie myocardique. Bien que, dans l'ensemble, l'incidence réelle de cette manifestation soit faible (~ 0,2 %), les résultats cliniques pouvant être obtenus grâce à l'utilisation de dipyridamole intraveineux devraient être soupesés par rapport aux risques encourus par le patient.

Populations particulières

Grossesse : Des études sur la reproduction ont été effectuées sur des souris, des rats et des lapins à des doses pouvant s'élever jusqu'à 125 mg/kg. Ces études n'ont révélé aucun indice d'altération du développement embryonnaire attribuable au dipyridamole. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'ayant été réalisée auprès de femmes enceintes, il convient donc d'utiliser le médicament pendant la grossesse seulement si les avantages l'emportent sur les risques possibles (voir **TOXICOLOGIE**).

Allaitement : Le dipyridamole passe dans le lait humain. La prudence est donc de rigueur lorsque le médicament est administré à une mère qui allaite.

Fertilité : Aucune étude sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été menée avec dipyridamole injectable administré par voie intraveineuse. Des études non cliniques menées avec le dipyridamole n'ont pas révélé d'effets nuisibles directs ou indirects en ce qui a trait à la fertilité (voir **TOXICOLOGIE**).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du dipyridamole n'ont pas été établies chez les enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

ADMINISTRATION PARENTÉRALE (perfusion intraveineuse)

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des réactions indésirables graves (infarctus du myocarde mortel et non mortel, arythmies ventriculaires graves et anomalies graves du SNC) associées à l'administration intraveineuse de dipyridamole durant une scintigraphie myocardique sont décrites dans la section **MISES EN GARDE**.

Effets indésirables du médicament rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lorsque le dipyridamole intraveineux a été perfusé comme appoint thérapeutique en scintigraphie myocardique dans le cadre d'une étude menée auprès de 3 911 patients, les manifestations suivantes se sont produites à raison d'une fréquence supérieure à 1 % des patients :

Description de la manifestation	Incidence (%) pour 3911 patients
Douleur thoracique / angine de poitrine	19,7
Céphalées	12,2
Étourdissements	11,8
Anomalies de l'électrocardiographie/variations du segment ST-T	7,5
Anomalies de l'électrocardiographie/extrasystoles	5,2
Hypotension	4,6
Nausées	4,6
Bouffées vasomotrices	3,4
Anomalies de l'électrocardiographie/tachycardie	3,2
Dyspnée	2,6
Douleur non spécifiée	2,6
Tension artérielle instable	1,6
Hypertension	1,5
Paresthésie	1,3
Fatigue	1,2

Effets indésirables moins courants rapportés dans les études cliniques (< 1 %)

Cardiovasculaire : Anomalies non spécifiées de l'électrocardiographie, changement à l'électrocardiogramme, arythmie non spécifiée, palpitations, tachycardie ventriculaire, bradycardie, infarctus du myocarde, bloc AV, syncope, hypotension orthostatique, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie supraventriculaire, arythmie ventriculaire non spécifiée, bloc cardiaque non spécifié, myocardiopathie et œdème.

Systèmes nerveux central et périphérique : Hypoesthésie, hypertonie, nervosité/anxiété, tremblements, coordination anormale, somnolence, dysphonie, migraine, vertige.

Respiratoire : Pharyngite, bronchospasme, hyperventilation, rhinite, toux, douleur pleurale.

Gastro-intestinal : Dyspepsie, sécheresse de la bouche, douleur abdominale, ballonnement, vomissements, éructation, dysphagie, ténesme, augmentation de l'appétit.

Autres : Myalgie, dorsalgie, réaction non spécifiée au point d'injection, diaphorèse, asthénie, malaise, arthralgie, douleur au point d'injection, frissons, otalgie, acouphène, anomalies non spécifiées de la

vision, dysgueusie, soif, dépersonnalisation, douleur oculaire, douleur rénale, douleur périnéale, douleur du sein, claudication intermittente, crampes aux jambes.

Effets indésirables médicamenteux rapportés suivant la commercialisation

Lorsque le dipyridamole injectable a été perfusé comme appoint en scintigraphie myocardique, les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées : mort d'origine cardiaque, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, arythmies (incluant arrêt du nœud sino-auriculaire), tachycardie, fibrillation et événements cérébrovasculaires (incluant AVC, AIT, convulsions). Le dipyridamole injectable peut causer une hypotension grave et des bouffées de chaleur. Des cas de diarrhée ont également été observés.

Des réactions d'hypersensibilité, telles qu'une éruption cutanée, une urticaire, un œdème de Quincke, un laryngospasme, un bronchospasme et, très rarement, des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1- Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dipyridamole	Effet	Commentaire clinique
Adénosine	Le dipyridamole augmente la concentration plasmatique et les effets cardiovasculaires de l'adénosine.	Un ajustement de la dose d'adénosine devrait être envisagé.
Ampoules - Théophylline, aminophylline	L'administration d'un traitement d'entretien par xanthines par voie orale (p. ex., théophylline, aminophylline) peut supprimer la vasodilatation coronarienne produite par l'administration intraveineuse de dipyridamole.	Pourrait entraîner des résultats faussement négatifs à la scintigraphie.
Ampoules – Dipyridamole par voie orale	Chez les patients qui reçoivent déjà du dipyridamole par voie orale, l'expérience clinique semble indiquer que la sensibilité du test par dipyridamole par voie intraveineuse pourrait être entravée.	Le traitement par dipyridamole par voie orale devrait être interrompu 24 heures avant le test.
Anticoagulants, agents thrombolytiques	L'administration concomitante de tels agents pourrait entraîner un risque plus élevé d'hémorragie.	La prudence est de mise lorsque le dipyridamole est administré en association avec des agents anticoagulants ou thrombolytiques.

AAS	L'ajout de dipyridamole à l'acide acétylsalicylique ne fait pas augmenter l'incidence d'hémorragie.	
Warfarine	Lorsque le dipyridamole a été administré en association avec la warfarine, l'incidence ou la gravité de l'hémorragie n'étaient pas plus élevées que celles observées à l'administration de warfarine seule.	
Antihypertenseurs	Le dipyridamole peut intensifier l'effet hypotenseur des antihypertenseurs.	La surveillance est de mise.
Inhibiteurs de la cholinestérase	Le dipyridamole peut neutraliser l'effet anticholinestérasique des inhibiteurs de la cholinestérase.	Chez les patients souffrant de myasthénie, il pourrait être nécessaire d'ajuster le traitement pendant le traitement par dipyridamole.

Interactions médicament-aliment

L'administration de dérivés de la xanthine (p. ex., dans le café et le thé) peut diminuer l'effet du dipyridamole et, par conséquent, devrait être évitée dans les 24 heures avant la scintigraphie myocardique avec le dipyridamole.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les patients devraient être avisés de la possibilité d'effets indésirables tels que des étourdissements pendant le traitement par dipyridamole par voie intraveineuse. Par conséquent, la conduite d'une automobile ou l'opération de machinerie devrait se faire avec prudence. Si les patients éprouvent des étourdissements, ils devraient éviter d'accomplir des tâches possiblement dangereuses tels que conduire ou opérer de la machinerie dans les 24 heures suivant l'administration du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Posologie recommandée et modification posologique

Perfusion : scintigraphie myocardique

La dose de dipyridamole intraveineux perfusée comme adjuvant thérapeutique à la scintigraphie myocardique doit être adaptée au poids corporel du patient.

Avant d'administrer le Dipyridamole injectable, USP, il faut le diluer à raison de 1 dans 1 avec du dextrose pour injection, USP à 5 %. La solution diluée doit être utilisée moins de 6 heures après la dilution. La dose recommandée est de 0,142 mg/kg/min, perfusée en 4 minutes.

Une dose totale supérieure à 60 mg n'est pas recommandée chez aucun patient. L'agent utilisé pour la scintigraphie doit être injecté dans les 5 minutes suivant la perfusion en 4 minutes de dipyridamole.

Ne pas mélanger le dipyridamole intraveineux avec d'autres médicaments dans la même seringue ou le même dispositif de perfusion.

SURDOSAGE

En cas de surdosage médicamenteux accidentel, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même si vous n'avez aucun symptôme.

L'hypotension, si elle se produit, est généralement de courte durée et, dans pareil cas, on peut administrer des vasopresseurs. Des symptômes tels que sensation de chaleur, bouffées vasomotrices, transpiration, pouls accéléré, agitation, sensation de faiblesse et d'étourdissements, et symptômes angineux peuvent se manifester. Une baisse de la tension artérielle et une tachycardie pourraient survenir.

ADMINISTRATION PARENTÉRALE (PERFUSION INTRAVEINEUSE) :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez l'humain pour cette indication. Les signes et symptômes décrits à la section Effets indésirables pourraient se manifester. Tel qu'indiqué dans les sections Mises en garde et précautions, de l'aminophylline peut être administrée. En raison de sa distribution importante dans les tissus et son élimination principalement par voie hépatique, il est peu probable que le dipyridamole puisse être éliminé par des méthodes de pointe.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le dipyridamole normalise l'hyperadhésivité plaquettaire et la tendance des plaquettes à former un agrégat (méthode de Hellem)³. Il a été démontré que dipyridamole allonge en fonction de la dose administrée le temps de survie anormalement raccourci des plaquettes; 400 mg/jour ou 100 mg/jour plus 1 g d'AAS^{7, 8, 9, 17, 18}.

On croit que la réactivité et l'interaction des plaquettes avec les surfaces de prothèses valvulaires cardiaques, résultant en un temps de survie anormalement court, sont des facteurs significatifs dans le remplacement des prothèses valvulaires cardiaques.

Dans une étude contrôlée auprès de patients ayant subi une mise en place de prothèses valvulaires cardiaques (remplacement des valvules mitrales ou sigmoïdes ou les deux), le dipyridamole, administré en association avec des anticoagulants, a réduit de façon significative l'incidence de manifestations thromboemboliques postopératoires, sans accroître les complications hémorragiques. L'incidence de manifestations thromboemboliques chez les patients recevant une dose de 400 mg/jour en association avec des anticoagulants était de 1,3 % comparativement à 14,3 % chez le groupe témoin traité avec un anticoagulant seul^{19,20,21}.

In vitro, le dipyridamole potentialise les effets inhibiteurs exercés par l'adénosine et la prostaglandine E₁ sur l'agrégation plaquettaire, inhibe la captation par les plaquettes de l'adénosine, de la sérotonine et du glucose et augmente les concentrations de l'AMP cyclique dans les plaquettes. À fortes

concentrations, le dipyridamole inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP ou le collagène^{3,12,13,16}.

Le débit sanguin myocardique augmente en fonction de la dose suite à l'administration par voie intraveineuse ou orale de dipyridamole. Ces débits dépassent la valeur normale de 170 % ou plus. Les augmentations maximales sont atteintes à des concentrations sériques de 2,0 mcg / mL, le seuil se situant à 0,8 mcg / mL. L'effet maximal est obtenu suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 150 mg de dipyridamole. Aux doses thérapeutiques normales, aucun changement significatif dans la circulation périphérique, la tension artérielle générale ou la fréquence cardiaque n'a été remarqué.

Pharmacodynamique

Le dipyridamole est un vasodilatateur coronarien chez l'humain. Le mécanisme de vasodilatation n'est pas encore entièrement élucidé, mais il serait le résultat de l'inhibition de la captation d'adénosine, médiateur important de la vasodilatation coronarienne. Les effets vasodilatateurs du dipyridamole sont éliminés par l'administration de théophylline, antagoniste du récepteur d'adénosine.

La façon dont la vasodilatation provoquée par le dipyridamole entraîne des anomalies de la distribution du thallium (lorsqu'il est perfusé par voie intraveineuse durant une scintigraphie) n'est pas bien connue, mais il s'agit probablement d'un phénomène de « vol ». Dans une telle situation, des vaisseaux relativement intacts se dilatent et subissent un débit accru, entraînant ainsi une réduction de la pression et du débit des régions de constriction vasculaire coronarienne importante sur le plan hémodynamique.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption gastro-intestinale du dipyridamole est rapidement réalisée et atteint chez l'humain des concentrations plasmatiques de pointe en 1 à 3 heures suivant son administration orale^{10,12,22}. Les taux plasmatiques de pointe sont fonction de la dose et varient entre 0,5 mcg / mL pour une dose de 25 mg et 1,6 mcg / mL pour une dose de 75 mg^{5,19,22,29}. Les taux sanguins de dipyridamole varient selon l'ingestion d'aliments et le péristaltisme gastro-intestinal et peuvent être plus élevés à jeun^{10,15}.

Distribution : Chez l'humain, l'administration de dipyridamole se traduit par une demi-vie de distribution d'environ 25 minutes après l'administration par voie intraveineuse²⁹ et d'environ 3 heures après l'administration orale^{18,19,20}. La surveillance des concentrations plasmatiques sur des périodes allant jusqu'à 60 heures après l'administration intraveineuse ou orale de 20 à 50 mg du médicament a permis de déceler une baisse de concentrations plasmatiques selon trois courbes exponentielles indiquant des demi-vies de 5 minutes (administration intraveineuse seulement), de 53 minutes et d'environ 10 à 12 heures^{14,22}. Le volume de distribution est de près de 140 litres, et environ 92 à 99 % de la substance est lié aux protéines plasmatiques, surtout à l'acide alpha₁-glycoprotéine^{10,15}.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le Dipyridamole injectable, USP doit être conservé à température ambiante (15 à 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION

Protéger le dipyridamole injectable de la lumière directe et éviter le gel.

Produits pour administration par voie parentérale

Les solutions diluées doivent être utilisées en l'espace de six heures après en avoir fait le mélange. Pour des renseignements détaillés à propos du mode de dilution, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Comme pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant l'administration afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, couleur anormale ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une couleur anormale, ou en cas de fuite. Jeter toute portion inutilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Dipyridamole injectable, USP à 5 mg / mL est présenté en fioles à dose unique de 10 mL comme suit :

C601310 Fioles à dose unique de 10 mL en boîtes de 10 fioles.

Composition

Un mL contient : 5 mg de dipyridamole, 50 mg de polyéthylèneglycol 600, 2 mg d'acide tartrique et de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH dans de l'eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

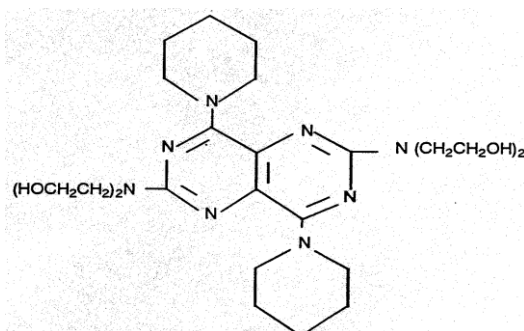
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : dipyridamole

Nom chimique : 2,2',2'',2'''-[(4,8-dipipéridinolpyrimido[5,4-*d*] pyrimidine-2,6 diyl) dinitrilo]-tétraéthanol

Formule développée :



Formule moléculaire :

$C_{24}H_{40}N_8O_4$

Poids moléculaire :

504,6

Point de fusion :

164 à 168 °C

Description :

Poudre cristalline homogène jaune, inodore, mais amère; elle est soluble dans les acides dilués, le méthanol, l'éthanol et le chloroforme. En solution, le dipyridamole, de couleur jaune, présente une forte fluorescence d'un bleu-vert.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Des études autoradiographiques chez l'animal¹¹ ont montré que le foie du rat était l'organe renfermant les plus fortes concentrations en dipyridamole et que celles-ci diminuaient dans les tissus suivants : corticosurrénale, reins, myocarde, hypophyse, muscles squelettiques, poumons et sang. Toutefois, le muscle cardiaque contient deux fois plus de dipyridamole que le muscle squelettique. La plus grande portion de dipyridamole dans le myocarde est intracellulaire, allant jusqu'à 50 % dans le myolemme. Toujours selon les données autoradiographiques, seulement de faibles quantités de dipyridamole passent à travers le placenta. Le dipyridamole ne traverse pas la barrière hématoencéphalique.

Ainsi, chez des sujets soumis à un drainage chirurgical des voies biliaires, 95 % d'une dose de 25 mg de dipyridamole, administrée par voie intraveineuse, a été retrouvé dans la bile en moins de 2 heures. Une circulation entérohépatique de la substance a été également démontrée chez les humains et les animaux¹.

Aucune donnée non clinique n'a démontré que le dipyridamole peut être excrété dans le lait maternel.

Pharmacodynamie

Effets sur la circulation :

Les effets de l'adénosine endogène sont potentialisés par l'action inhibitrice du dipyridamole sur la captation de l'adénosine par les érythrocytes et les plaquettes³. Étant donné le rôle joué par l'adénosine dans la régulation physiologique du débit sanguin des coronaires, il s'ensuit que la vasodilatation coronarienne provoquée par le dipyridamole peut être assimilée à l'effet d'épargne de cette substance sur l'adénosine.

L'administration intraveineuse du dipyridamole à des chiens provoque une vasodilatation des coronaires^{2,14}. La dose de seuil est de 0,01 mg/kg et l'effet maximal est atteint à la dose de 0,2 mg/kg. Une chute de la tension artérielle générale, provoquée par la vasodilatation périphérique, peut être observée à la dose de 0,5 mg/kg; les effets sur la fréquence cardiaque sont variables, mais non graves. La baisse de la tension artérielle diastolique est plus marquée que celle de la pression systolique. L'amplitude et la fréquence respiratoires augmentent légèrement, sans doute par la stimulation des chémorécepteurs du sinus carotidien. Une dose orale de 2,0 mg/kg de dipyridamole, administrée à des chiens, permet d'augmenter de 246 % le débit sanguin coronarien durant 5 heures⁵.

L'administration à longue échéance de dipyridamole à des chiens, des lapins et des cochons, porteurs d'anneaux anéroides provoquant une constriction des coronaires, a révélé une augmentation à la fois du nombre et du diamètre des vaisseaux de la circulation coronarienne collatérale²³. Le taux de mortalité chez ces animaux a diminué comparativement aux témoins non traités. Même en l'absence d'un stimulus hypoxique chronique, à la suite de la ligature soudaine d'une artère coronaire principale, l'administration prolongée du dipyridamole a produit une augmentation du débit sanguin dans les vaisseaux intercoronaires des animaux traités en comparaison des témoins^{6,14}. Suite à un infarctus provoqué expérimentalement, l'administration intraveineuse pendant une courte durée du dipyridamole a augmenté ou réduit les mesures du débit sanguin, ou n'a produit aucun changement, dans les surfaces ischémiques^{2,5}. Administré par voie intraveineuse à des chiens, à la posologie de 10 mg par heure pendant 6 heures, le dipyridamole a produit une réduction de 76 % de l'étendue des zones infarctées expérimentalement en comparaison des animaux témoins ayant reçu une solution physiologique salée².

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë du dipyridamole, de l'AAS et de leur association

Substance	Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
dipyridamole	rat	<i>p.o.</i>	6000
	rat	<i>i.v.</i>	200
	chien	<i>p.o.</i>	400
acide acétylsalicylique (AAS)	rat	<i>p.o.</i>	1820
	chien	<i>p.o.</i>	1000
dipyridamole/AAS*	souris (mâle)	<i>p.o.</i>	3000 - 5000
	souris (femelle)	<i>p.o.</i>	5000
	rat (mâle)	<i>p.o.</i>	5000
	rat (femelle)	<i>p.o.</i>	5000
	souris (mâle)	<i>i.p.</i>	910
	souris (femelle)	<i>i.p.</i>	1200
	rat (mâle)	<i>i.p.</i>	1050
	rat (femelle)	<i>i.p.</i>	1230
	chien	<i>p.o.</i>	875 - 950

*dipyridamole et AAS mélangés selon un rapport de 1:5 (poids/poids)

À la suite de l'administration du dipyridamole, les signes de toxicité parmi les survivants ont été l'ataxie et la dépression; tandis que chez les animaux morts, on a observé des signes de prostration et des convulsions toniques. À la suite de l'administration d'AAS, les signes de toxicité chez les animaux étaient les suivants : de la léthargie alternant avec de l'hyperactivité, un saignement de nez et de la détresse respiratoire. Certains animaux sont morts en état de prostration sans signe préalable d'agitation.

La symptomatologie à la suite de l'administration de dipyridamole et d'AAS (selon un rapport de 1:5) n'a pas montré de différence notable entre les signes de toxicité observés lors de l'administration de l'une ou l'autre substance seule.

L'administration intraveineuse de dipyridamole à des chiens, durant 4 semaines, à des doses variant entre 1 et 10 mg/kg/jour n'a pas provoqué de signe manifeste de toxicité subaiguë. L'administration orale de dipyridamole aux doses de 20, 40, 60 et 80 mg/kg/jour à des chiens Beagle, durant 13 semaines, n'a pas provoqué d'effet toxique à la faible dose; toutefois une toxicité a été observée au niveau des reins avec l'augmentation des doses. Cette intoxication rénale s'est manifestée par une perte de poids corporel, une hausse des taux d'urée dans le sang, de ceux de la créatinine sérique et une néphrite épithéliale à une dose élevée. À l'arrêt du traitement, ces anomalies ont rapidement disparu. L'administration orale de dipyridamole à des chiens, aux doses de 10, 20 et 40 mg/kg/jour durant 26 semaines, a provoqué parfois des vomissements surtout à la forte dose. Les analyses

hématologiques, biochimiques et celles de l'urine sont restées dans les limites normales. Le dipyridamole mélangé aux aliments et administré à des rats, aux doses de 25, 75 et de 225 mg/kg/jour durant 27 semaines n'a provoqué aucun signe de toxicité.

De même, l'association dipyridamole et AAS (selon un rapport de 1:5) administrée à des rats, aux doses orales de 25, 100 et 400 mg/kg durant 3 mois n'a provoqué aucun effet toxique attribuable directement à la médication, à l'exception d'un retard de gain pondéral et de croissance dans le groupe recevant la dose élevée. Lors des études sur la toxicité chronique d'une durée de 6 mois, l'association dipyridamole et AAS (selon un rapport de 1:4) n'a provoqué aucun effet toxique à des doses de 25 et 100 mg/kg chez les deux espèces. Une augmentation de la dose (200 et 400 mg/kg/jour) a provoqué des lésions rénales et gastro-intestinales ainsi que des modifications biochimiques. La forte dose, administrée aux chiens, a causé la mort de tous les animaux en 3 mois. Les groupes témoins de chiens ont reçu des doses de 80 et de 160 mg/kg/jour d'AAS. Les lésions observées ont été similaires aux signes de toxicité constatés chez les groupes recevant l'association dipyridamole et AAS, à l'exception de la néphrite et de changements rénaux constatés chez le groupe de chiens recevant les doses de 200 et de 400 mg/kg/jour.

Des études sur la toxicité reproductive n'ont pas révélé d'effets embryo/fœtotoxiques durant la phase organogenèse ou périnatale lorsque le dipyridamole a été administré par voie orale. Les CSEO pour l'embryo/fœtotoxicité étaient de 40 mg/kg/jour chez le lapin, de 125 mg/kg/jour chez la souris et de 1000 mg/kg/jour chez le rat. Dans le cadre de l'étude en phase périnatale menée auprès de rats, l'administration de doses supérieures à 100 mg/kg/jour a entraîné une augmentation de la mortalité périnatale et une réduction du poids corporel chez la descendance. La fertilité des rats n'était pas entravée jusqu'à une dose de 1250 mg/kg/jour. Des études autoradiographiques chez le rat ont démontré que la descendance était exposée au composé testé dans une faible proportion de la dose. La toxicité reproductive du dipyridamole administré par voie intraveineuse n'a pas fait l'objet d'étude. On estime qu'environ 0,032 % d'une dose globale de dipyridamole de 25 mg est excrété dans le lait maternel des lapines.

Des études relatives aux effets carcinogènes du dipyridamole, poursuivies pendant deux ans chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg, n'ont révélé aucun effet oncogène. De même, l'association dipyridamole et AAS (selon un rapport de 1:5) n'a provoqué aucune carcinogenèse chez les rats ou les souris recevant des doses orales allant jusqu'à 450 mg/kg. Des essais de mutagenèse avec l'emploi du dipyridamole seul et de l'association dipyridamole et AAS (selon un rapport de 1:15) (études cytogénétiques sur des microorganismes ainsi que des tests du micronoyau et de l'effet létal dominant) n'ont révélé aucune action mutagène éventuelle de ces substances.

RÉFÉRENCES

1. Beisenherz G, Koss FW, Schule A, Gebauer I, Barich R, and Frode R. Das schicksal des 2,6-bis (diathanolamino) 4-8 dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin in menschlichen und tierischen organismus. *Arzneim-Forsch* 1960; 10:307-12.
2. Blumenthal DS, Hutchins GM, Jugdutt BI, and Becker LC. Salvage of ischemic myocardium by dipyridamole in the conscious dog. *Circulation* 1981;64:915-23.
3. Born GVR, Mills DCB. Potentiation of the inhibitory effect of adenosine on platelet aggregation by drugs that prevent its uptake. *J Physiol* 1969;202:4P.
4. Buchanan MR, Rosenfeld J, Gent M, Lawrence W, Hirsh J. Increased dipyridamole plasma concentrations associated with salicylate administration. Relationship to effects on platelet aggregation *in vivo*. *Thrombosis Res* 1979;15:813-20.
5. Fam WM, McGregor M. The effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circulation Res* 1964;15:355.
6. Fam WM, Ragheb S, Hoeschen RJ. Augmentation of intercoronary anastomosis by long-term administration of a vasodilator drug, dipyridamole (Persantin). *Can Med Assoc J* 1964;90:970-3.
7. Harker LA. Platelet kinetics and artificial heart valves. *Clin Res* 1970;18:176(abstr).
8. Harker LA, et al. Homocystinemia, vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974;291:537-43.
9. Harker LA, Slichter SJ. Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1970;283:1302-5.
10. Mahony C, Wolfram KM, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of dipyridamole in man. *Clin Res* 1980;28:240a(abstr).
11. Mellinger TJ, Bohorfoush JG. Pathways and tissue distribution of dipyridamole (Persantine). *Arch Int Pharmacodyn* 1965;156:380-8.
12. Rajah SM, Crow MJ, Penny AF, Ahmad R, Watson DA. The effect of dipyridamole on platelet function: correlation with blood levels in man. *Br J Clin Pharmac* 1977;4:129-33.
13. Rajah SM, Penny AF, Crow MJ, Pepper MD, Watson DA. The interaction of varying doses of dipyridamole and acetylsalicylic acid on the inhibition of platelet functions and their effect on bleeding time. *Br J Clin Pharmac* 1979;7:483-9.
14. Rees JR, Redding VJ. Increase in myocardial collateral capacity following drug-induced coronary vasodilatation. *Am Heart J* 1969;78:224-8.

15. Rosenfeld J, Buchanan MR, Reilly PA, Turpie AGG. Dipyridamole disposition after chronic administration: effect of aspirin. *Thromb Res* 1983;30(Suppl 19):137-43.
16. Steele P, Rainwater J, Vogel R. Effect of platelet suppressant treatment with dipyridamole and aspirin on exercise performance and platelet survival time in coronary disease. *Chest* 1981;80:557-61.
17. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 1968;279:576-80.
18. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Effect of dipyridamole on the incidence of arterial emboli after cardiac valve replacement. *Circulation* 1969;40(Suppl 1):149-153.
19. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 1971;284:1391-4.
20. Tyce GM, Fuster V, Owen CA. Dipyridamole levels in plasma of man and other species. *Res Comm Chem Path Pharmacol* 1979;26:495-508.
21. Vineberg AM, Chari RS, Pifarre R, Mercier C. The effect of Persantin on intercoronary collateral circulation and survival during gradual experimental coronary occlusion. *Can Med Assoc J* 1962;87:336-45.
22. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, Stanton EB, Bom HS, Leppo J, Nattel S. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The multicenter dipyridamole safety study. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 3-17. (P95-87023).
23. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1990; 81: 1205-1209. (P90-54377).
24. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. Monographie de Persantine, 5 mg / mL. N° de contrôle : 149943. Date de révision : 18 janvier 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR

Pr Dipyridamole injectable, USP

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de dipyridamole pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet du dipyridamole injectable. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Les fioles de dipyridamole pour injection intraveineuse sont utilisées avec une substance radioactive durant un test médical (scintigraphie cardiaque) visant à évaluer le débit de sang dans le muscle cardiaque. Ce test aidera votre médecin à déterminer si certaines parties de votre cœur ne sont pas irriguées suffisamment en raison d'une coronaropathie.

De façon générale, la scintigraphie cardiaque est effectuée après une épreuve d'effort sur tapis roulant. Si les patients ne sont pas en mesure de fournir un effort physique suffisant, le test est alors effectué après l'injection de dipyridamole, médicament qui imite les effets de l'exercice sur le cœur.

Comment agit ce médicament :

Le dipyridamole injectable dilate les vaisseaux sanguins du muscle cardiaque et augmente l'irrigation de sang dans le cœur.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Le dipyridamole injectable ne devrait pas être utilisé par les patients ayant des réactions allergiques au dipyridamole ou à tout autre composant du médicament.

Ingrédient actif :

Dipyridamole

Ingrédients non médicinaux :

Acide tartrique, polyéthylèneglycol, acide chlorhydrique et eau pour for injection.

Présentation :

Le Dipyridamole injectable, USP est présente sous forme de fioles à dose unique de 10 mL renfermant 50 mg de dipyridamole.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Étant donné que ce médicament peut causer une mort subite, un arrêt cardiaque et des changements à l'ECG, il ne devrait être utilisé qu'en milieu clinique avec du matériel approprié et sous la surveillance de professionnels de la santé compétents.

AVANT de prendre le dipyridamole injectable, veuillez aviser votre médecin ou pharmacien :

- si vous avez une allergie au dipyridamole ou à tout autre ingrédient du médicament.

- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques, comme une crise cardiaque (au cours des 4 dernières semaines), une coronaropathie, de l'angor (douleur à la poitrine) au repos, des battements de cœur irréguliers, un bloc cardiaque (qui cause habituellement un ralentissement des battements de cœur), une insuffisance cardiaque ou un problème au niveau des valvules cardiaques.
- si vous souffrez d'hypotension (baisse de la tension artérielle).
- si vous avez subi un AVC (accident vasculaire cérébral) ou un accident ischémique transitoire (symptômes temporaires d'AVC persistant pendant moins de 24 heures).
- si vous avez des problèmes respiratoires comme de l'asthme, un essoufflement ou une respiration sifflante.
- si vous souffrez de myasthénie grave (problème musculaire rare).
- si vous êtes enceinte, susceptible de le devenir ou si vous allaitez.

Durant le test, des réactions semblables à un stress provoqué par l'exercice peuvent survenir; votre médecin surveillera donc votre état. Les patients ayant des antécédents de coronaropathie grave ou d'asthme peuvent présenter un risque plus élevé. Un battement cardiaque anormal, une douleur thoracique, un bronchospasme ou une diminution grave de la tension artérielle peuvent survenir. Votre médecin peut utiliser un autre médicament (aminophylline et nitroglycérine) pour neutraliser ces symptômes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris tout médicament obtenu sans ordonnance et des herbes médicinales.

Les médicaments qui peuvent affecter l'effet de dipyridamole comprennent : adénosine, autres médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins, médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle et inhibiteurs de la cholinestérase.

Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez présentement. Vous devrez peut-être cesser de prendre certains médicaments temporairement pendant 24 heures avant le test.

Vous devrez vous abstenir de prendre de la théophylline ou des médicaments, produits alimentaires et boissons contenant de la caféine (boissons gazeuses, café, thé et chocolat) durant 24 heures avant l'épreuve d'effort.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Les fioles de dipyridamole injectables sont habituellement administrées sous forme d'injection par un médecin ou une infirmière.

Un agent de contraste est ensuite injecté dans les 5 minutes suivant la perfusion de dipyridamole.

Surdosage :

En cas de surdosage médicamenteux accidentel, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même si vous n'avez aucun symptôme.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec ce médicament pour cette indication. Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre : sensation de chaleur, bouffées de chaleur, sudation, pouls accéléré, agitation, sensation de faiblesse et étourdissement, douleur à la poitrine ou difficulté à respirer. Une baisse de la tension artérielle et une fréquence cardiaque rapide sont également possibles. Votre médecin pourra utiliser un autre médicament (aminophylline) pour neutraliser ces symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, dipyridamole peut causer des effets secondaires, mais pas chez tous les patients.

Les effets secondaires suivants ont été observés durant la scintigraphie cardiaque avec le dipyridamole. Avisez immédiatement votre médecin si vous ressentez un ou l'autre des effets secondaires suivants:

Fréquence	Symptôme / effet
Très courant	Mal de tête
	Étourdissement
	Douleur à la poitrine / angine de poitrine
Courant	Sensation de picotement
	Battements cardiaques irréguliers
	Battements cardiaques rapides
	Baisse de la tension artérielle (sensation de tête légère, d'étourdissement ou d'évanouissement)
	Bouffée de chaleur (sensation de chaleur intense avec sudation et battements de cœur rapides)
	Nausée
Peu courant	Crise cardiaque
	Battements cardiaques lents
	Respiration difficile, respiration sifflante
	Douleur abdominale
Rare	Réaction allergique excessive (symptômes pouvant inclure : éruptions cutanées et démangeaisons, enflure des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, écoulement nasal, sensation de tête légère, mal de tête, essoufflement, raucité de la voix, toux et tension artérielle basse)
	Symptômes temporaires d'AVC
Très rare	AVC (accident vasculaire cérébral)
	Crise convulsive
	Contraction désordonnée du muscle cardiaque

	et des ventricules cardiaques
Fréquence inconnue*	Enflure de la peau et des muqueuses de la bouche et/ou de la gorge et de la langue
	Évanouissement
	Arrêt temporaire du rythme cardiaque normal
	Trouble de la conduction entre les oreillettes et les ventricules du cœur
	Fermeture spasmodique de la boîte vocale
	Diarrhée
	Vomissements
	Urticaire
	Éruption cutanée
	Douleur musculaire

*Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible puisque ces réactions indésirables d'origine médicamenteuse ne sont pas survenues dans le cadre d'une étude clinique.

Si vous ressentez un étourdissement durant le test, vous devriez éviter les activités possiblement dangereuses comme conduire ou faire fonctionner des machines durant les 24 heures suivant le test.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par le dipyridamole injectable, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

Les fioles de dipyridamole injectable devraient être gardées à l'abri de la lumière directe. Ne pas mettre au congélateur.

Conserver le dipyridamole injectable à température ambiante (15 °C à 30 °C).

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur, Fresenius Kabi Canada Ltée, au : 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :
Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 14 novembre 2017