

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-DIPYRIDAMOLE

Comprimés de dipyridamole, USP

25, 50, 75 et 100 mg

APO-DIPYRIDAMOLE-SC

Comprimés de dipyridamole enrobés de sucre USP

25, 50 et 75 mg

Vasodilatateur coronarien

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

**APOTEX INC.
150, Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
10 août 2021**

Numéro de contrôle : 246833

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	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
SURDOSAGE	6
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	6
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	7
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 9
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	9
ESSAIS CLINIQUES.....	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	10
TOXICOLOGIE	12
RÉFÉRENCES	14
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....	 17

Pr APO-DIPYRIDAMOLE
Comprimés de dipyridamole, USP

Pr APO-DIPYRIDAMOLE-SC
Comprimés de dipyridamole enrobés de sucre 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
Orale	APO-DIPYRIDAMOLE Comprimés à 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg	Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane (sauf dans les comprimés à 75 mg) et jaune FD&C n° 6. Les comprimés à 50 mg contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Les comprimés à 75 mg contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : rouge D&C n° 7 et cire de carnauba.
	APO-DIPYRIDAMOLE SC Comprimés à 25 mg, 50 mg, 75 mg	Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal, saccharose, gomme laque, dioxyde de titane, cire de carnauba, cire blanche et jaune FD&C n° 6, oxyde ferrique jaune et oxyde ferrique rouge.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Maladies thromboemboliques

APO-DIPYRIDAMOLE (dipyridamole) en comprimés est indiqué pour :

- La prévention des complications thromboemboliques postopératoires associées aux prothèses valvulaires cardiaques.

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Les doses excessives de dipyridamole (intraveineuses ou orales) ou des doses intraveineuses administrées trop rapidement peuvent provoquer une vasodilatation périphérique; il faut donc

administrer APO-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 indiquer que les patients recevant du dipyridamole par voie orale qui doivent subir une épreuve d'effort pharmacologique avec le dipyridamole par voie intraveineuse devraient cesser de prendre tout médicament par voie orale contenant du dipyridamole 24 heures avant l'épreuve d'effort. Autrement, la sensibilité de l'épreuve pourrait être affectée.

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

Fonction 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 le 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 déglucuronidation bactérienne du dipyridamole conjugué dans la bile soit le mécanisme responsable de la présence de dipyridamole dans les calculs biliaires.

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études sur la reproduction ont été effectuées chez des souris, des rates et des lapines à des doses pouvant atteindre 125 mg/kg, et n'ont révélé aucune preuve d'altération du développement embryonnaire imputable au dipyridamole. Cependant, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée chez des femmes enceintes. On ne devrait utiliser le médicament pendant la grossesse que si les avantages l'emportent sur les risques possibles.

Femmes qui allaitent : Le dipyridamole passe dans le lait humain. Il doit donc être administré avec prudence chez les femmes qui allaitent.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés 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 essais 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.

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables sont généralement minimes et passagers. Occasionnellement, une diarrhée, des vomissements, des céphalées, des étourdissements, des nausées, des bouffées vasomotrices, une syncope ou une faiblesse, une myalgie et des éruptions cutanées sont survenus lors de l'instauration du traitement. Il est possible d'éviter les maux d'estomac légers occasionnels par l'administration des comprimés avec un verre de lait. Une irritation gastrique, des vomissements et des crampes abdominales peuvent se produire aux doses élevées. De rares cas de ce qui semble être l'aggravation d'une angine de poitrine ont été rapportés, habituellement à l'instauration du traitement.

Dans les rares cas où les effets indésirables ont été persistants ou intolérables pour le patient, l'arrêt du médicament a été rapidement suivi de la résolution des symptômes indésirables.

Lorsque le dipyridamole est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), le seul effet secondaire clairement attribuable au dipyridamole est la céphalée. La fréquence de ce symptôme était 5,5 % plus élevée dans le groupe ayant reçu le traitement d'association comparativement au groupe ayant reçu l'AAS seul. Les autres effets indésirables survenus pendant le traitement d'association ressemblent à ceux susmentionnés, en plus des effets secondaires bien connus du traitement par l'AAS, notamment les douleurs gastriques et les saignements gastro-intestinaux.

Aux doses plus élevées de dipyridamole, il se peut que la fréquence des effets indésirables augmente.

Dans de très rares cas, une augmentation des saignements a été signalée pendant ou après une intervention chirurgicale.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

En raison de ses propriétés vasodilatatrices, le dipyridamole peut causer de l'hypotension, des bouffées vasomotrices et une tachycardie. L'aggravation des symptômes d'une coronaropathie a été observée. Des réactions d'hypersensibilité telles que l'éruption cutanée, l'urticaire, le bronchospasme grave et l'œdème de Quincke ont été rapportées. Il a été montré que le dipyridamole se conjugait aux calculs biliaires (voir Mises en garde).

Des cas isolés de thrombopénie ont été rapportés pendant le traitement par le dipyridamole.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dipyridamole	Effet	Commentaires cliniques
Dipyridamole – Adénosine	Le dipyridamole augmente la concentration plasmatique et les effets cardiovasculaires de l'adénosine.	Un ajustement de la dose d'adénosine devrait être envisagé.
Dipyridamole – 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.
Dipyridamole – AAS	L'ajout du dipyridamole à l'acide acétylsalicylique ne fait pas augmenter l'incidence des hémorragies.	
Dipyridamole – Warfarine	Lorsque le dipyridamole a été administré	

	en association avec la warfarine, l'incidence ou la gravité des hémorragies n'étaient pas plus élevées que celles observées lors de l'administration de warfarine seule.	
Dipyridamole – Médicaments antihypertenseurs	Le dipyridamole peut intensifier l'effet hypotenseur des antihypertenseurs.	
Dipyridamole – 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 la dose du traitement par le dipyridamole.

Interactions médicament-aliment

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Maladies thromboemboliques

Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose recommandée par voie orale est de 100 mg 4 f.p.j., une heure avant les repas. La dose quotidienne maximale est de 600 mg. Une dose inférieure de 100 mg d'APO-DIPYRIDAMOLE (dipyridamole) par jour, associée à 1 g d'AAS par jour, prolonge la survie des plaquettes dans la même mesure.

SURDOSAGE

L'hypotension, si elle se produit, est en général transitoire; le cas échéant, des vasopresseurs peuvent être administrés. Des symptômes tels que sensation de chaleur, bouffées de chaleur, hyperhidrose, pouls accéléré, agitation, sensation de faiblesse et d'étourdissement, et symptômes angineux peuvent se manifester. Une baisse de la tension artérielle et une tachycardie pourraient survenir.

Un traitement symptomatique est recommandé. Un lavage gastrique doit être envisagé. L'administration de dérivés de la xanthine (p. ex. aminophylline) peut neutraliser les effets hémodynamiques du surdosage de dipyridamole. En raison de sa distribution importante dans les tissus et de son élimination principalement par voie hépatique, il est peu probable que le dipyridamole puisse être éliminé par des méthodes de pointe.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison régional.

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). Il a été démontré que le dipyridamole prolonge, de manière proportionnelle à la dose administrée, la survie anormalement raccourcie des plaquettes; 400 mg/jour ou 100 mg/jour plus 1 g d'AAS.

On croit que la réactivité et l'interaction des plaquettes avec les surfaces de prothèses valvulaires

cardiaques, à l'origine de leur survie anormalement courte, sont des facteurs contribuant significativement au remplacement des prothèses valvulaires cardiaques.

Dans un essai clinique contrôlé mené 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 d'événements thromboemboliques postopératoires, sans accroître les complications hémorragiques. L'incidence des événements thromboemboliques était de 1,3 % chez les patients recevant une dose de 400 mg/jour en association avec des anticoagulants comparativement à 14,3 % chez le groupe témoin traité par un anticoagulant seul.

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.

Le débit sanguin myocardique augmente en fonction de la dose après l'administration par voie 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 µg/mL, le seuil se situant à 0,8 µg/mL. L'effet maximal est obtenu après 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.

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'absorption gastro-intestinale rapide du dipyridamole, ses concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en l'espace de 1 à 3 heures suivant son administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont proportionnelles à la dose et varient entre 0,5 mcg/mL après l'administration d'une dose de 25 mg et 1,6 mcg/mL après une dose de 75 mg. Les taux sanguins de dipyridamole varient beaucoup, possiblement selon la prise d'aliments et le péristaltisme gastro-intestinal; ils peuvent être plus élevés à jeun.

Distribution:

Après administration orale d'environ 3 heures de 20 à 50 mg, les concentrations plasmatiques diminuent tri-exponentiel avec des demi-vies de 5 minutes (i.v. seulement), 53 minutes et environ 10-12 heures. Le volume de distribution est d'environ 140 litres avec environ 92-99% de liaison aux protéines plasmatiques, principalement l'alpha1-glycoprotéine acide.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-DIPYRIDAMOLE à 25 mg : chaque comprimé pelliculé orange, rond, biconvexe et portant

l'inscription « 25 » d'un côté contient 25 mg de dipyridamole. Offert en bouteilles de 100, 500 et 1 000 comprimés.

APO-DIPYRIDAMOLE à 50 mg : chaque comprimé pelliculé brun, rond, biconvexe et portant l'inscription « D50 » d'un côté contient 50 mg de dipyridamole. Offert en bouteilles de 100, 500 et 1 000 comprimés.

APO-DIPYRIDAMOLE à 75 mg : chaque comprimé pelliculé rouge-orange, rond, biconvexe et portant l'inscription « D75 » d'un côté contient 75 mg de dipyridamole. Offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

APO-DIPYRIDAMOLE à 100 mg : chaque comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe et portant l'inscription « 100 » d'un côté contient 100 mg de dipyridamole. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

APO-DIPYRIDAMOLE-SC (dipyridamole) est disponible sous forme de comprimés enrobés de sucre contenant:

APO-DIPYRIDAMOLE-SC 25 mg: comprimé orange, rond, biconvexe, enrobé de sucre, recto verso uni. Disponible en flacons de 100 et 500.

APO-DIPYRIDAMOLE-SC 50 mg: comprimé brun, rond, biconvexe, enrobé de sucre, recto verso uni. Disponible en flacons de 100 et 500.

APO-DIPYRIDAMOLE-SC 75 mg: comprimé enrobé de sucre, rond, biconvexe, rouge orangé, recto verso. Disponible en flacons de 100 et 500.

Composition

En plus du dipyridamole, chaque comprimé pelliculé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane (sauf les comprimés à 75 mg) et jaune FD&C n° 6. Les comprimés à 50 mg contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Les comprimés à 75 mg contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : rouge D&C n° 7 et cire de carnauba.

Apo-Dipyridamole-SC: En plus du dipyridamole, chaque comprimé enrobé de sucre contient les ingrédients non médicinaux cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal, saccharose, gomme laque, dioxyde de titane, cire de carnauba, cire blanche et FD&C jaune # 6. Les comprimés de 50 mg contiennent également les ingrédients non médicinaux oxyde ferrique jaune et oxyde ferrique rouge.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

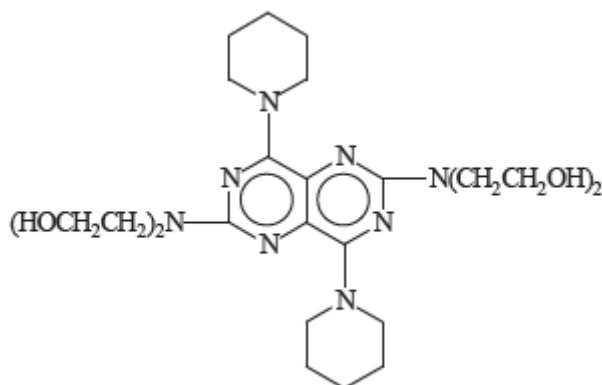
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre/
dénomination commune : Dipyridamole

Nom chimique : 2,6-bis(diéthanol-amino)-4,8 dipipéridino-pyrimido [5,4-d]-pyrimidine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{24}H_{40}N_8O_4$ Masse moléculaire : 504,6 g/mol

Point de fusion : 164 à 168 °C

Description : Le dipyridamole est une poudre cristalline homogène jaune, inodore, mais amère; il est soluble dans les acides dilués, le méthanol, l'éthanol et le chloroforme. En solution, le dipyridamole est jaune et présente une forte fluorescence bleu-vert.

ESSAIS CLINIQUES

Lors d'une étude à double insu avec répartition aléatoire, les effets du traitement d'association par le dipyridamole et l'AAS ont été comparés avec ceux de l'AAS en monothérapie et d'un placebo chez 2 026 patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde de 8 semaines à 5 ans auparavant.

Le traitement associant 75 mg de dipyridamole et 325 mg d'AAS 3 f.p.j. a diminué de 37,0 à 66,7 % les taux d'événements coronariens des tables de survie comparativement à un placebo, pendant la période de 4 à 24 mois suivant le début du traitement. De même, pour l'AAS seul, ces réductions allaient de 29,1 à 51,4 % pendant la même période. Les différences entre le traitement par l'association dipyridamole-AAS et le placebo étaient statistiquement significatives à chaque évaluation réalisée tous les quatre mois.

Les différences entre l'AAS en monothérapie et le placebo étaient statistiquement significatives seulement après 8 et 24 mois. À la fin du suivi, 41 mois plus tard, on n'a observé pratiquement aucune différence entre l'AAS et le traitement d'association dipyridamole-AAS. Toutefois, dans les deux groupes de traitement, les taux de mortalité d'origine coronarienne et les taux d'événements coronariens étaient de 21 à 25 % inférieurs comparativement au groupe placebo. Ces différences n'étaient plus statistiquement significatives.

Le taux d'hospitalisation durant plus de deux semaines à la suite d'un infarctus du myocarde récurrent était significativement inférieur dans les deux groupes de traitement comparativement au groupe placebo.

Le sous-groupe de patients (447 sujets, soit environ 20 % de l'échantillon total) ayant commencé l'étude dans les six mois suivant leur dernier infarctus du myocarde a présenté la réduction la plus importante du taux de mortalité totale et de mortalité d'origine coronarienne. Toutefois, le seul résultat statistiquement significatif était une réduction de 63,6 % des taux de mortalité d'origine coronarienne des tables de survie dans le groupe dipyridamole-AAS comparativement au placebo après 36 mois de traitement.

Un essai à double insu et à répartition aléatoire, visant à comparer le dipyridamole (entamé deux jours avant l'intervention) associé à l'AAS (entamé sept heures après l'intervention) avec un placebo chez 407 patients qui devaient subir un pontage aortocoronarien, a montré une réduction statistiquement significative du taux d'occlusion du greffon chez les patients ayant reçu le dipyridamole et l'AAS. Le suivi à long terme a montré que le traitement par le dipyridamole et l'AAS continuait d'être efficace quant à la prévention de l'occlusion tardive du greffon veineux après l'intervention, et que ce traitement devrait se poursuivre pendant au moins une année. L'administration préopératoire de dipyridamole pour la prévention de l'occlusion du greffon veineux du pontage n'a pas été associée à une augmentation de la perte sanguine du drain thoracique ou des besoins en transfusions après un pontage aortocoronarien.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Des études autoradiographiques chez l'animal 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, la concentration de dipyridamole est deux fois plus élevée dans le muscle cardiaque que dans le muscle squelettique. La plus grande portion de dipyridamole dans le myocarde est intracellulaire,

allant jusqu'à 50 % dans le sarcolemme. Toujours selon les données autoradiographiques, seulement de faibles quantités de dipyridamole passent à travers le placenta. Le dipyridamole ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La glucuroconjugaison du dipyridamole constitue la première étape du métabolisme hépatique. 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 entéro-hépatique de la substance a été également démontrée chez l'humain et les animaux.

Pharmacodynamie

Effets antithrombotiques

Les effets du dipyridamole sur la fonction plaquettaire peuvent s'expliquer par son inhibition de l'activité de l'AMP cyclique-phosphodiesterase ou par la potentialisation de l'effet de la prostacycline. Ces deux voies de signalisation entraîneraient une hausse intracellulaire de l'AMP cyclique, ce qui prévient l'agrégation des plaquettes. Le dipyridamole diminue l'absorption des plaquettes et la thrombose associée aux greffons et à la présence de surfaces étrangères dans l'appareil cardiovasculaire d'animaux expérimentaux.

Les prothèses vasculaires en Teflon mises en place dans la veine cave supérieure de chiens témoins deviennent enrobées de dépôts thrombotiques dès le 10^e jour suivant l'intervention chirurgicale. Aucune occlusion thrombotique n'a été observée 9 jours ou 6 mois après l'intervention chirurgicale chez des chiens ayant reçu 1 mg/kg/jour de dipyridamole par voie intraveineuse. À 18 mois, la prothèse était recouverte d'une fine couche non sténosante d'« intima nouvellement formée », sans accumulation de matières thrombotiques.

Chez les primates, il est possible de normaliser la survie des plaquettes autrement écourtée par la canulation artérioveineuse ou l'injection d'homocystine en administrant du dipyridamole à 100 mg/jour ou à 25 mg/jour associé à 300 mg/jour d'AAS. L'AAS en monothérapie n'a eu aucun effet. Chez des porcs témoins devant subir une dérivation cardiopulmonaire, la diminution du nombre de plaquettes est moins marquée chez les animaux ayant reçu 10 mg/kg de dipyridamole.

Les principales causes d'occlusion des greffons artériels sont attribuables à la thrombose et à l'hyperplasie fibreuse de l'intima nouvellement formée. L'intervention suscite des lésions de l'intima au siège de l'anastomose, ce qui favorise l'adhérence des plaquettes à cet endroit ou à l'intérieur du greffon lui-même, contribue à l'agrégation des plaquettes et aboutit à l'occlusion par un thrombus composé de plaquettes et de fibrine. En outre, l'hyperplasie fibreuse est possiblement causée par un facteur de croissance des plaquettes sanguines (PDGF). Lors d'études menées chez le chien, l'administration de dipyridamole (avant un pontage aortocoronarien ainsi qu'après l'intervention) et d'aspirine (avant l'intervention chirurgicale) s'est avérée efficace dans la prévention des dépôts de plaquettes précoces sur les greffons, de l'occlusion précoce du greffon par thrombose et possiblement de la sténose tardive du greffon par hyperplasie de l'intima.

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 plaquettes. 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. La dose 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 tension systolique. L'amplitude et la fréquence respiratoires augmentent légèrement, sans doute par la stimulation des chimiorécepteurs 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 heures.

L'administration à longue échéance de dipyridamole à des chiens, des lapins et des cochons, porteurs d'anneaux anéroïdes provoquant une constriction des coronaires, a révélé une augmentation à la fois du nombre et du diamètre des vaisseaux de la circulation coronarienne collatérale. 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. À la suite d'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. Néanmoins, le dipyridamole administré par voie intraveineuse à des chiens, à la posologie de 10 mg par heure pendant 6 heures, a produit une réduction de 76 % de l'étendue des zones infarctées expérimentalement en comparaison des animaux témoins ayant reçu une solution physiologique salée.

TOXICOLOGIE

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

Substance	Espèce	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Dipyridamole	Rat	Orale	6 000
	Rat	Intraveineuse	200
	Chien	Orale	400
Acide acétylsalicylique (AAS)	Rat	Orale	1 820
	Chien	Orale	1 000
Dipyridamole-AAS*	Souris (mâle)	Orale	3 000-5 000
	Souris (femelle)	Orale	5 000
	Rat (mâle)	Orale	5 000
	Rat (femelle)	Orale	5 000
	Souris (mâle)	Intrapéritonéale	910
	Souris (femelle)	Intrapéritonéale	1 200
	Rat (mâle)	Intrapéritonéale	1 050
	Rat (femelle)	Intrapéritonéale	1 230
	Chien	Orale	875-950

* Dipyridamole et AAS mélangés dans la proportion 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 (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.

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 de race 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 de 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 225 mg/kg/jour durant 27 semaines n'a provoqué aucun signe de toxicité.

De même, l'association dipyridamole-AAS (proportion 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 ayant reçu une dose élevée. Dans des études sur la toxicité chronique d'une durée de 6 mois, l'association dipyridamole-AAS (dans la proportion 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 de 400 mg/kg/jour, administrée par voie orale 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 semblables aux signes de toxicité constatés chez les groupes recevant l'association dipyridamole-AAS, à l'exception de la néphrite et de changements rénaux constatés chez le groupe de chiens ayant reçu les doses de 200 et de 400 mg/kg/jour.

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 tumorigène. De même, l'association dipyridamole-AAS (dans la proportion 1/5) n'a provoqué aucune cancérogénicité chez les rats ou les souris ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 450 mg/kg. Des essais de mutagenèse avec l'emploi du dipyridamole seul et de l'association dipyridamole-AAS (1/15) (études cytogénétiques sur des micro-organismes ainsi que des tests du micronucléus et de l'effet létal dominant) n'ont révélé aucune action mutagène possible de ces substances.

RÉFÉRENCES

1. Becker RM. The effect of platelet inhibition on platelet phenomena during cardiopulmonary bypass in pigs. *Ann Roy Coll Phys Surg (Can)* 1973;180-90.
2. Beisenherz G, Koss FW, Schule A, Gebauer I, Barich R et Frode R. Das schicksal des 2,6-bis(diäthanolamino)4,8 dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidin im menschlichen und tierischen organismus. *Arzneim-Forsch* 1960; 10:307-12.
3. Blumenthal DS, Hutchins GM, Jugdutt BI et Becker LC. Salvage of ischemic myocardium by dipyridamole in the conscious dog. *Circulation* 1981; 64: 915-23.
4. Born GVR, Mills DCB. Potentiation of the inhibitory effect of adenosine on platelet aggregation by drugs that prevent its uptake. *Physiol Soc* 1969; 202:4P.
5. Bouvier CA *et al.* Anomalies du comportement plaquettaire lors d'infarctus du myocarde. *Cardiologia* 1967; 50: 232-8.
6. 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.
7. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, *et al.* A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early post-operative vein-graft patency. *N Engl J Med* 1982; 307:73-8.
8. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, *et al.* Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984; 310:209-14.
9. Editorial. Platelet thrombosis on prosthetic valves. *N Engl J Med* 1968; 279:603-4.
10. Fam WM, McGregor M. The effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circulation Res* 1964; 15: 355.
11. Fam WM, Ragheb S, Hoeschen RJ. Augmentation of intercoronary anastomosis by longterm administration of a vasodilator drug, dipyridamole (Persantin). *Can Med Assoc J* 1964; 90:970-3.
12. Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR. Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation* 1981; 64:333-44.
13. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. p. 693-695 dans *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6^e éd. (A. Goodman G, Goodman LS, Gilman A, éd.) Macmillan Co., New York 1980.
14. Fuster V, Dewanjee MK, Kaye MP, *et al.* Noninvasive radioisotopic technique for detection of platelet deposition in coronary artery bypass grafts in dogs and its reduction with platelet inhibitors. *Circulation* 1979; 60:1508-12.
15. Harker LA. Platelet kinetics and artificial heart valves. *Clin Res* 1970; 18:176 (résumé).

16. Harker LA, *et al.* Homocystinemia, vascular injury and arterial thrombosis. *NEJM* 1974; 291: 537-543.
17. Harker LA, Slichter SJ. Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1970; 283:1302-5.
18. Hasegawa T, *et al.* Prosthetic replacement of superior vena cava. Antiplatelet-adhesive drug influence. *Arch Surg* 1973; 106: 848.
19. Josa M, Lie JT, Bianco RL, Kaye MP. Reduction of thrombosis in canine coronary bypass vein grafts with dipyridamole and aspirin. *Am J Cardiol* 1981; 47:1248-54.
20. Kadatz R, Schroter HW, Weisenberger H. Persantin-darstellung der pharmakologischen, biochemischen und klinischen wirkung. *Herz/Kreislauf* 1973; 5:513-8.
21. Kadatz R, Schroter HW, Weisenberger H. Persantin-darstellung der pharmakologischen, biochemischen und klinischen wirkung (II). *Herz/Kreislauf* 1974; 6:21-31.
22. Mahony C, Wolfram KM, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of dipyridamole in man. *Clin Res* 1980; 28: 240a (résumé).
23. Mellinger TJ, Bohorfoush JG. Pathways and tissue distribution of dipyridamole (Persantine). *Arch Int Pharmacodyn* 1965; 156: 380-8.
24. Metke MP, Lie JT, Fuster V, *et al.* Reduction of intimal thickening in canine coronary bypass vein grafts with dipyridamole and aspirin. *Am J Cardiol* 1979;43:1144-8.
25. Moncada S, Korbust R. Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet* 1978; 1: 1286-9.
26. Pedersen AK. Specific determination of dipyridamole in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatog* 1979; 162:98-103.
27. Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine-aspirin reinfarction study. Design, methods and baseline results. *Circulation* 1980;62(Part II):111-142.
28. Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980; 62: 449-61.
29. 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.
30. 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.
31. Rees JR, Redding VJ. Increase in myocardial collateral capacity following drug-induced coronary vasodilatation. *Am Heart J* 1969; 78: 224-8.
32. Rosenfeld J, Buchanan MR, Reilly PA, Turpie AGG. Dipyridamole disposition after chronic administration: effect of aspirin. *Thromb Res* 1983;30(Suppl 19):137-43.
33. Rosner P, Berthoud S, Bouvier CA. *In vitro* effects of dipyridamole on platelet adhesiveness

to glass (a preliminary communication). *Vox Sang.* (Basel) 1967; 12: 300-4.

34. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975; 72:3073.
35. Steele P, Rainwater J. Relationship of plasma anti-heparin activity and platelet survival time in coronary disease. *Am Heart J* 1980; 99: 438-42.
36. 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.
37. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 1968; 279: 576-80.
38. 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.
39. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 1971; 284: 1391-4.
40. Torres EC, Brandi G. The effect of vasoactive drugs on local coronary flow. *Can J Physiol Pharmacol* 1969;47:421-5.
41. Tyce GM, Fuster V, Owen CA. Dipyridamole levels in plasma of man and other species. *Res Comm Chem Path Pharmacol* 1979; 26:495-508.
42. 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.
43. Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S. *J Clin Invest* 1968;47:2169.
44. Monographie de PERSANTINE, comprimés à 50 mg et à 75 mg; ampoules pour injection à 5 mg/mL, Boehringer Ingelheim Canada Ltée. Date de révision : 20 mai 2005; numéro de contrôle : 092334.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES
CONSOUMMATEURS**

Pr APO-DIPYRIDAMOLE

Comprimés de dipyridamole, USP

Pr APO-DIPYRIDAMOLE-SC

Comprimés de dipyridamole enrobés de sucre USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'APO-DIPYRIDAMOLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-DIPYRIDAMOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-DIPYRIDAMOLE en comprimés est indiqué pour la prévention des complications liées aux caillots sanguins pouvant survenir après la mise en place chirurgicale de prothèses valvulaires cardiaques.

Les effets de ce médicament :

APO-DIPYRIDAMOLE dilate les vaisseaux sanguins du muscle cardiaque et régule la tendance accrue des cellules sanguines à adhérer entre elles. Il agit en prévenant la formation excessive de caillots sanguins.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

APO-DIPYRIDAMOLE ne doit pas être utilisé par les patients ayant des réactions allergiques au dipyridamole ou à toute autre composante du médicament.

Ingrédient médicamenteux :

Dipyridamole, Dipyridamole enrobé de sucre

Ingrédients non médicinaux importants :

APO-DIPYRIDAMOLE : Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane (sauf dans les comprimés à 75 mg) et jaune FD&C n° 6. Les comprimés à 50 mg contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Les comprimés à 75 mg contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : rouge D&C n° 7 et cire de carnauba.

APO-DIPYRIDAMOLE-SC: cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal, saccharose, gomme laque, dioxyde de titane, cire de carnauba, cire blanche et FD&C jaune # 6, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

Les formes posologiques :

APO-DIPYRIDAMOLE est présenté en comprimés à prendre par voie orale. Les comprimés sont dosés à

25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg. APO-DIPYRIDAMOL-SC se présente sous forme de comprimé enrobé de sucre à prendre par voie orale. Les comprimés sont de 25 mg, 50 mg, 75 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien

AVANT d'utiliser APO-DIPYRIDAMOLE :

- si vous êtes allergique au dipyridamole ou à tout autre médicament;
- si vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre, notamment de l'aspirine (AAS);
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes au cœur, une faible tension artérielle ou des antécédents de problèmes respiratoires;
- si vous êtes enceinte, prévoyez devenir enceinte, ou si vous allaitez. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par APO-DIPYRIDAMOLE, communiquez avec votre médecin;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale, y compris une chirurgie dentaire, faites savoir à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez APO-DIPYRIDAMOLE.

L'aggravation des symptômes de maladies du cœur a été observée chez certains patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec APO-DIPYRIDAMOLE comprennent les suivants : adénosine, autres médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins, médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle et inhibiteurs de la cholinestérase.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose habituelle est de 100 mg quatre fois par jour, une heure avant les repas.

Parfois, une dose inférieure de 100 mg par jour d'APO-DIPYRIDAMOLE est prise avec 1,0 g d'acide acétylsalicylique (AAS). Suivez minutieusement les consignes que vous a données votre médecin; si vous avez des questions, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdosage :

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin ou composez le 911.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose manquée.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À
PRENDRE**

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Aux doses prescrites, les effets secondaires d'APO-DIPYRIDAMOLE sont généralement minimes et passagers. Il est possible d'éviter les maux d'estomac légers occasionnels en prenant les comprimés avec un verre de lait. Faites savoir à votre médecin si l'un de ces symptômes est grave ou s'il ne disparaît pas après un certain temps : étourdissements, maux d'estomac, maux de tête, éruption cutanée, diarrhée, vomissements, sensation de chaleur ou faiblesse. Si vous présentez l'un des effets suivants, consultez immédiatement votre médecin : saignements ou ecchymoses (bleus) inhabituels, douleurs thoraciques, accélération du rythme cardiaque, hypotension artérielle, réaction allergique (difficulté à respirer, bronchospasme ou œdème grave).

Rarement, lorsque des effets secondaires ont persisté ou sont devenus intolérables, l'arrêt du médicament a permis de les faire disparaître. N'arrêtez pas de prendre les comprimés sans en avoir parlé à votre médecin.

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Seulement si l'effet est grave ou persistant	Téléphonez immédiatement dans tous les cas
Étourdissements, maux d'estomac, maux de tête, éruptions cutanées, diarrhées, vomissements, sensation de chaleur, faiblesse.	✓	
Saignements ou ecchymoses (bleus) inhabituels, douleurs thoraciques, accélération du rythme cardiaque, hypotension artérielle, réaction allergique (difficulté à respirer, bronchospasme ou œdème grave).		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-DIPYRIDAMOLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-DIPYRIDAMOLE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements pour les consommateurs. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Date de révision : 10 août 2021