



45947C

mai 2009

## **Dipyridamole** injectable, USP Vasodilatateur coronarien

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 i.v. 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.

Chez l'humain, l'administration de dipyridamole se traduit par une demi-vie de distribution d'environ 25 minutes après l'administration par voie intraveineuse. La surveillance des concentrations plasmatiques sur des périodes allant jusqu'à 60 heures après l'administration i.v. du médicament a permis de déceler une baisse de concentrations plasmatiques selon trois courbes exponentielles indiquant des demi-vies de 5 minutes (i.v. seulement), de 53 minutes et d'environ 10 à 12 heures. 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 alpha<sub>1</sub>-glycoprotéine.

### INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

#### **Perfusion : scintigraphie myocardique**

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

### CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au dipyridamole. L'administration intraveineuse du dipyridamole n'est pas recommandée dans les états de choc ou de collapsus.

### MISES EN GARDE

De rares réactions indésirables graves associées à l'administration de dipyridamole intraveineux durant une scintigraphie myocardique ont été signalées. Ces réactions comprenaient les suivantes : infarctus du myocarde mortel et non mortel, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire symptomatique, accident cérébrovasculaire et accès ischémiques transitoires cérébraux.

Étant donné que des doses excessives de dipyridamole ou l'administration trop rapide de doses intraveineuses peuvent provoquer une vasodilatation périphérique, il faut donc administrer ce médicament avec précaution aux patients atteints d'hypotension, d'angine de poitrine à aggravation rapide, de rétrécissement aortique sous-valvulaire ou d'instabilité hémodynamique. Dans de rares cas, une ischémie ou un infarctus du myocarde risque de se manifester chez ces patients.

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 i.v. 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.

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 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.

### PRÉCAUTIONS

La prudence est de rigueur lorsqu'on perfuse 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 présentant une 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 faut envisager la possibilité d'un infarctus du myocarde. Si l'état clinique du patient présentant une réaction 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.

#### **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.

#### **Allaitement**

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

#### **Pédiatrie**

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

#### **Interactions médicamenteuses**

L'administration d'un traitement d'entretien aux xanthines par voie orale (p. ex., la théophylline, l'aminophylline) peut annuler la vasodilatation coronarienne produite par l'administration intraveineuse de dipyridamole, ce qui pourrait entraîner des résultats faussement

négatifs de la scintigraphie. Les dérivés de la xanthine (p. ex., ceux qu'on retrouve dans le café et le thé) peuvent atténuer l'effet du dipyridamole.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le dipyridamole en concomitance avec des anticoagulants ou des thrombolytiques, puisque l'utilisation de ces agents ensemble peut augmenter le risque d'hémorragie.

Le dipyridamole peut intensifier l'effet hypotenseur des antihypertenseurs.

Le dipyridamole peut neutraliser l'effet anticholinestérasique des inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints de myasthénie grave, un ajustement du traitement peut s'avérer nécessaire durant le traitement par dipyridamole.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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

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 des manifestations	Incidence (%) des manifestations observées chez 3 911 patients
Douleur thoracique / angine de poitrine	19,7
Céphalée	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
Pression artérielle instable	1,6
Hypertension	1,5
Paresthésie	1,3
Fatigue	1,2

Les réactions moins fréquentes (c.-à-d., celles qui se sont produites chez 1 % ou moins des patients ayant pris part à l'étude), par ordre décroissant de fréquence, comprennent les suivantes :

#### **Appareil cardio-vasculaire**

Anomalies non spécifiées de l'électrocardiographie, arythmie non spécifiée, palpitations, tachycardie ventriculaire, bradycardie, infarctus du myocarde, bloc AV, syncope, hypotension orthostatique, fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, arythmie ventriculaire non spécifiée, bloc cardiaque non spécifié, myocardopathie, œdème.

#### **Systèmes nerveux central et périphérique**

Hypoesthésie, hypertonie, nervosité/anxiété, tremblements, coordination anormale, somnolence, dysphonie, migraine, vertige.

#### **Appareil gastro-intestinal**

Dyspepsie, sécheresse de la bouche, douleur abdominale, ballonnement, vomissements, éructation, dysphagie, ténésme, augmentation de l'appétit.

### Appareil respiratoire

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

### Autres

Myalgie, dorsalgie, réaction non spécifiée au site d'injection, diaphorèse, asthénie, malaise, arthralgie, douleur au point d'injection, frissons, otalgie, acouphène, anomalies non spécifiées de la vision, dysgeusie, soif, dépersonnalisation, douleur oculaire, douleur rénale, douleur périnéale, douleur du sein, claudication intermittente, crampes aux jambes.

### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 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 i.v. avec d'autres médicaments dans la même seringue ou le même dispositif de perfusion.

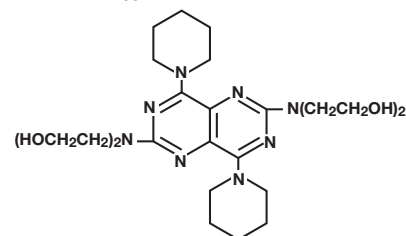
### RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : dipyridamole

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire : 504,6

Point de fusion : 164 à 168 °C

Description : Poudre cristalline homogène jaune et inodore au goût amer. 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.

### Composition

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

### STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Le Dipyridamole injectable, USP doit être conservé à température ambiante (15 à 30 °C). 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, altération de la couleur ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une décoloration, ou en cas de fuite. Jeter toute portion inutilisée.

### PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

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.

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.  
Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724