

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DIPIRIDAMOL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución inyectable IV
<b>Fortaleza:</b>	5 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 ampolletas de vidrio ámbar con 2 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	CIRON DRUGS & PHARMACEUTICALS PVT. LTD., Thane, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-23-065-B01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	15 de noviembre de 2023.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Dipiridamol	5,0 mg
	Polietilenglicol Acido tartarico Acido clorhidrico Agua para inyección
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

La inyección de dipiridamol es un vasodilatador coronario, indicado como una alternativa al ejercicio en las imágenes de perfusión miocárdica con talio para la evaluación de la enfermedad de las arterias coronarias en pacientes que no pueden ejercitarse adecuadamente.

### Contraindicaciones:

Pacientes hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación. No se recomienda la administración intravenosa de dipiridamol en estados de shock o colapso.

### Precauciones:

Hipertensión endocraneana.

En pacientes que presentan miastenia grave puede ser necesario un reajuste de la terapia después de cambios en la dosis del dipiridamol.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Dado que este medicamento puede causar muerte súbita, paro cardíaco y cambios en el ECG, solo debe usarse en un entorno clínico con el equipo adecuado y bajo la supervisión de profesionales de la salud capacitados.

#### General

Se han notificado raras reacciones adversas graves asociadas con la administración de dipiridamol intravenoso para la obtención de imágenes del miocardio. Estos han incluido infarto de miocardio fatal y no fatal, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sintomática, accidente cerebrovascular e isquemia cerebral transitoria.

Se han notificado casos de asistolia, detención del nódulo sinusal, depresión del nódulo sinusal y bloqueo de la conducción. Los pacientes con anomalías en la formación / conducción del impulso cardíaco o enfermedad arterial coronaria grave pueden tener un mayor riesgo de sufrir estos eventos. Los pacientes con antecedentes de angina inestable pueden tener un mayor riesgo de isquemia miocárdica grave. Los pacientes con antecedentes de asma pueden tener un mayor riesgo de broncoespasmo durante el uso de la inyección de dipiridamol.

#### Cardiovascular

Dado que dosis excesivas de dipiridamol (intravenoso u oral) o dosis intravenosas administradas con demasiada rapidez pueden producir vasodilatación periférica, el dipiridamol debe usarse con precaución en pacientes con hipotensión, enfermedad de las arterias coronarias, incluida la angina de empeoramiento rápido, obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (incluida la aorta subvalvular). estenosis) o inestabilidad hemodinámica. En casos raros, estos pacientes pueden tener riesgo de desarrollar isquemia e infarto de miocardio.

La experiencia clínica sugiere que los pacientes que estén siendo tratados con dipiridamol oral que también requieran una prueba de esfuerzo farmacológica con dipiridamol intravenoso, deben suspender los medicamentos que contienen dipiridamol oral durante veinticuatro horas antes de la prueba de esfuerzo. No hacerlo puede afectar la sensibilidad de la prueba.

Un bolo intravenoso de dipiridamol (40-50 mg durante 4 minutos) puede provocar dolor en el pecho en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias. Rara vez se produce hipotensión o arritmias ventriculares con un bolo intravenoso rápido. Se debe controlar la velocidad de perfusión para minimizar este riesgo. Los síntomas generalmente se pueden revertir con una inyección intravenosa de 50-250 mg de aminofilina durante varios minutos.

El dipiridamol intravenoso como complemento de las imágenes de perfusión miocárdica debe usarse con precaución en pacientes con angina inestable; como tales, los pacientes pueden tener riesgo de sufrir un infarto de miocardio severo.

Al igual que con el estrés inducido por el ejercicio, el uso de dipiridamol intravenoso como complemento de las imágenes de perfusión miocárdica puede ocasionalmente precipitar arritmias cardíacas en pacientes con cardiopatía grave. Por lo tanto, la exploración debe realizarse con una monitorización constante del ECG del paciente. La aminofilina parenteral debe estar fácilmente disponible y debe administrarse como una inyección intravenosa lenta de 50-250 mg en caso de que se presenten casos como dolor de pecho, broncoespasmo, náuseas / vómitos intensos, hipotensión, dolor de cabeza intenso.

En caso de hipotensión grave, el paciente debe colocarse en decúbito supino con la cabeza inclinada hacia abajo si es necesario, antes de la administración de aminofilina parenteral. Si 250 mg de aminofilina no alivian los síntomas del dolor de pecho en unos pocos minutos, se

puede administrar nitroglicerina sublingual. Si el dolor torácico continúa a pesar del uso de aminofilina y nitroglicerina, se debe considerar la posibilidad de infarto de miocardio. Si la condición clínica de un paciente con un evento adverso permite un retraso de un minuto en la administración de aminofilina parenteral, se puede inyectar talio-201 y dejar que circule durante un minuto antes de la inyección de aminofilina. Esto permitirá obtener imágenes de perfusión de talio iniciales antes de revertir los efectos farmacológicos del dipiridamol sobre la circulación coronaria.

#### Hepático / biliar / pancreático

Se ha informado de un pequeño número de casos en los que se demostró que el dipiridamol no conjugado se incorporó a los cálculos biliares en una extensión variable (hasta un 70% del peso seco del cálculo). Todos estos pacientes eran ancianos, tenían evidencia de colangitis ascendente y habían sido tratados con dipiridamol oral durante varios años. No hay evidencia de que el dipiridamol fuera el factor iniciador en la formación de cálculos biliares en estos pacientes. Es posible que la desglucuronidación bacteriana del dipiridamol conjugado en la bilis sea el mecanismo responsable de la presencia de dipiridamol en los cálculos biliares.

#### Respiratorio

Los pacientes con antecedentes o presencia de hiperreactividad bronquial pueden tener riesgo de desarrollar broncoespasmo durante el uso de dipiridamol intravenoso como complemento de las imágenes de perfusión miocárdica. Aunque la incidencia global real de esta aparición es pequeña (~ 0,2%), la información clínica que se obtiene mediante el uso de dipiridamol intravenoso debe sopesarse frente al riesgo potencial para el paciente.

#### Efectos indeseables:

Los eventos adversos graves (infarto de miocardio mortal y no mortal, arritmias ventriculares graves y anomalías graves del SNC) asociados con la administración intravenosa de dipiridamol para la obtención de imágenes del miocardio se describen en Advertencias y precauciones.

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Efectos Adversos</b>
<i>Sistema gastrointestinal</i>	Náuseas, dispepsia, sequedad de boca, dolor abdominal, flatulencia, vómitos, eructos, disfagia, tenesmo, aumento del apetito.
<i>Sistema nervioso central y periférico</i>	Dolor de cabeza, mareos, hipoestesia, hipertonía, nerviosismo / ansiedad, temblor, coordinación anormal, somnolencia, disfonía, migraña, vértigo.
<i>Sistema respiratorio</i>	Disnea, faringitis, broncoespasmo, hiperventilación, rinitis, tos, dolor pleural.
<i>Sistema cardiovascular</i>	Dolor torácico/angina de pecho, anomalías del electrocardiograma/cambios en el ST-T, anomalías del electrocardiograma / extrasístoles, hipotensión, anomalías del electrocardiograma / taquicardia, labilidad de la presión arterial, hipertensión, anomalías electrocardiográficas no especificadas, cambio del electrocardiograma, arritmia no especificada, palpitaciones, taquicardia ventricular, bradicardia, miocardio infarto, bloqueo AV, síncope, hipotensión ortostática, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquicardia supraventricular,

	arritmia ventricular no especificada, bloqueo cardíaco no especificado, miocardiopatía y edema.
Otro	Enrojecimiento, dolor no especificado, parestesia, fatiga, mialgia, dolor de espalda, reacción en el lugar de la inyección no especificada, diaforesis, astenia, malestar, artralgia, dolor en el lugar de la inyección, rigor, dolor de oído, tinnitus, anomalías de la visión no especificadas, disgeusia, sed, despersonalización, dolor ocular, dolor renal, dolor perineal, dolor de mamas, claudicación intermitente, calambres en las piernas, urticaria, prurito, dermatitis y erupción.

### Posología y modo de administración:

Imágenes de perfusión miocárdica

La dosis de dipiridamol intravenoso como complemento de las imágenes de perfusión miocárdica con talio debe ajustarse de acuerdo con el peso del paciente. La dosis recomendada es de 0.142 mg / kg / minuto (0.57 mg / kg en total) infundidos durante 4 minutos.

No se necesita una dosis total superior a 60 mg en ningún paciente.

Método de administración

Diluir la inyección de dipiridamol en una proporción de al menos 1: 2 con la inyección de cloruro de sodio al 0.45%; inyección de cloruro de sodio, 0.9%; o inyección de dextrosa, al 5% para un volumen total de aproximadamente 20 a 50 ml. La infusión de dipiridamol sin diluir puede causar irritación local.

Inspeccione visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

Inyecte el agente de imagen (generalmente talio-201) dentro de los 5 minutos siguientes a la infusión de 4 minutos de dipiridamol.

Incompatibilidades

No mezcle dipiridamol intravenoso con otros medicamentos en la misma jeringa o recipiente de infusión.

### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacológicas

Dipiridamol	Efecto	Comentario clínico
Adenosina	El dipiridamol aumenta los niveles plasmáticos y los efectos cardiovasculares de la adenosina.	Se debe considerar el ajuste de la dosis de adenosina.
Teofilina, aminofilina	El uso de xantinas de mantenimiento orales (p. Ej., Teofilina, aminofilina) puede abolir la vasodilatación coronaria	Esto podría dar lugar a resultados de imágenes falsos negativos.

	producida por la administración intravenosa de dipiridamol.	
Dipiridamol oral	En pacientes que ya reciben dipiridamol oral, la experiencia clínica sugiere que la sensibilidad de la prueba de dipiridamol intravenoso puede verse afectada.	El tratamiento con dipiridamol oral debe suspenderse durante 24 horas antes de la prueba.
Anticoagulantes, trombolíticos	El uso combinado de tales agentes puede resultar en un mayor riesgo de hemorragia.	Es necesario tener precaución cuando se utiliza dipiridamol al mismo tiempo que anticoagulantes o trombolíticos.
Medicamentos para bajar la presión arterial	El dipiridamol puede aumentar el efecto hipotensor de los fármacos que reducen la presión arterial.	Se aconseja seguimiento.
Inhibidores de la colinesterasa	El dipiridamol puede contrarrestar el efecto anticolinesterasa de los inhibidores de la colinesterasa.	En pacientes con miastenia gravis, puede ser necesario un reajuste de la terapia durante el tratamiento con dipiridamol.

#### Interacciones entre medicamentos y alimentos

Los derivados de la xantina (p. Ej., Que se encuentran en el café, el té) pueden debilitar el efecto del dipiridamol y, por lo tanto, deben evitarse 24 horas antes de la obtención de imágenes del miocardio con dipiridamol.

#### Uso en Embarazo y lactancia:

##### Embarazo

Los estudios de reproducción realizados en ratones y ratas a dosis de hasta 125 mg / kg (15,6 veces \* la dosis oral humana máxima recomendada (MRHOD)) y en conejos a dosis de hasta 20 mg / kg (2,5 veces \* la MRHOD) no han revelado evidencia de desarrollo embrionario alterado atribuible al dipiridamol. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen las respuestas humanas, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

\* Cálculo basado en un peso corporal asumido de 50 kg.

##### Madres Lactantes

El dipiridamol se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre este medicamento a madres lactantes.

##### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia del dipiridamol en la población pediátrica.

#### CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Los estudios de carcinogenicidad de dos años de dipiridamol en ratones y ratas en dosis de hasta 75 mg / kg / día (9,4 veces \* la MRHOD) no demostraron ningún efecto tumorogénico del fármaco. Las pruebas de mutagenicidad de dipiridamol con sistemas de células bacterianas y de mamíferos fueron negativas.

No hubo evidencia de alteración de la fertilidad cuando se administró dipiridamol a ratas macho y hembra en dosis orales de hasta 500 mg / kg / día (63 veces \* la MRHOD). Sin embargo, se observó una reducción significativa en el número de cuerpos lúteos con la consiguiente reducción de implantes y fetos vivos a 1250 mg / kg / día.

\* Cálculo basado en un peso corporal asumido de 50 kg.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas como mareos durante el tratamiento con dipiridamol intravenoso. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir un automóvil u operar maquinaria. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria 24 horas después de la administración del fármaco.

### **Sobredosis:**

Síntomas y tratamiento

No se han notificado casos de sobredosis en humanos en esta indicación. Se espera que ocurran los signos y síntomas descritos en Reacciones adversas 8. La hipotensión, si ocurre, es probable que sea de corta duración, pero se pueden usar sustancias vasopresoras si es necesario. Pueden aparecer síntomas como sensación de calor, sofocos, sudoración, pulso acelerado, inquietud, sensación de debilidad y mareos, taquicardia y molestias anginosas.

Se puede administrar aminofilina, como se describe en Advertencias y precauciones 7 (7.2). Debido a su amplia distribución a los tejidos y su eliminación predominantemente hepática, no es probable que el dipiridamol sea accesible para procedimientos de eliminación mejorados.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: B01AC07

Grupo farmacoterapéutico: Sangre y órganos formadores de sangre, Agentes antitrombóticos, Agentes antitrombóticos, Inhibidores de la agregación plaquetaria, excl. heparina

El dipiridamol inhibe la absorción de la adenosina en eritrocitos, plaquetas y células endoteliales *in vitro* e *in vivo*; la inhibición asciende hasta el 80% en su máximo y ocurre dependientemente de la dosis en las concentraciones de 0.5 - 2 µg/mL. Por lo tanto, hay una concentración creciente de adenosina localmente que actúa en la plaqueta A2-receptor, estimulando la adenilato ciclasa de la plaqueta e incrementando de este modo los niveles de cAMP de la plaqueta. Así, la agregación de la plaqueta en respuesta a varios estímulos tales como PAF, colágeno y ADP se inhibe. La agregación reducida de la plaqueta reduce el consumo de la plaqueta hacia niveles normales. Además, la adenosina tiene un efecto vasodilatador y éste es uno de los mecanismos por los cuales el dipiridamol produce la vasodilatación.

Probablemente vía "efecto de robo" la vasodilatación inducida por DIPIRIDAMOL INYECCIÓN 5 mg administrado por vía i.v. en las dosis usadas para las técnicas de proyección de imagen cardiacas, conduce a una redistribución regional del flujo de sangre coronario y puede llevar a anormalidades en la distribución del tallo y de la función ventricular en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.

Los vasos normales dilatan con un flujo aumentado, dejando una presión y flujo relativamente reducidos a través de áreas de estenosis coronaria hemodinámicamente importantes.

El dipiridamol inhibe la fosfodiesterasa (PDE) en varios tejidos. Mientras que la inhibición del cAMP/PDE es débil, los niveles terapéuticos inhiben el cGMP-PDE, de tal modo aumentar el

incremento en el cGMP producido por EDRF (factor relajante derivado del endotelio, se identifica como NO).

Dipiridamol también estimula la biosíntesis y liberación de prostaciclina por el endotelio.

Dipiridamol reduce la trombogenicidad de estructuras subendoteliales por incremento en la concentración del mediador protector 13-HODE (ácido 13-hidroxiocetadecadiénico).

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### Distribución

Por ser altamente lipofílico, log P 3.92 (n-octanol/0.1N, NaOH), dipiridamol se distribuye a muchos órganos. Después de la administración i.v. (60 mg/75 minutos) se adapta a un modelo de 3 compartimientos de fase alfa rápida, con una vida media de unos 3 minutos que refleja probablemente la distribución del fármaco desde el compartimiento central a los compartimientos periféricos. El volumen evidente de distribución del compartimiento central ( $V_c$ ) es cerca de 5 L (similar al volumen del plasma). El volumen evidente de distribución en de estado estacionario es cerca de 100 L, reflejando la distribución a varios compartimientos.

Estudios no clínicos indican que el dipiridamol se distribuye preferentemente al hígado, después a los pulmones, riñones, bazo y corazón, no atraviesa la barrera hematoencefálica en grado significativo y muestra una transferencia placentaria muy baja. Datos no clínicos también muestran que el dipiridamol puede excretarse en la leche materna.

La unión a las proteínas del dipiridamol es cerca de 97-99%, fundamentalmente unido a alfa 1 –ácido glicoproteína y albúmina.

#### Metabolismo

El metabolismo del dipiridamol ocurre en el hígado. Dipiridamol es metabolizado por conjugación con el ácido glucurónico para formar principalmente un monoglucurónido y sólo pequeñas cantidades de diglucurónido. Después del tratamiento i.v., las concentraciones de glucurónido son aproximadamente 10% del fármaco total.

#### Eliminación

Después de la administración i.v. (60 mg/75 min) adaptado a un modelo de 3 compartimientos, se observa una fase beta, con una vida media de unos 40 min (vida media dominante) y una fase de eliminación terminal prolongada (XZ) con una vida media de unas 15 horas. De acuerdo con este modelo, la fase beta representa la eliminación de la mayoría del fármaco administrado y considerando cerca del 70% (junto con la fase alfa) del total ABC, mientras que la fase de eliminación terminal (cerca del 30% del ABC total) probablemente representa la redifusión de una pequeña proporción de la dosis administrada desde tejidos remotamente accesibles con baja capacidad de retorno hacia el compartimiento central.

La excreción renal del compuesto parental es insignificante (< 0.5%). La excreción urinaria del metabolito glucurónido es baja (< 8%), los metabolitos (cerca del 95%) son en su mayoría excretados vía biliar dentro de las heces, con alguna evidencia de recirculación entero-hepática. El aclaramiento total es aproximadamente 200 mL/min y el tiempo de residencia media es de 6.4 horas.

#### Ancianos

Las concentraciones plasmáticas (determinadas como ABC) en ancianos (> 65 años) fueron cerca de 30-50% mayores con el tratamiento oral que en sujetos jóvenes (< 55 años) y la diferencia es causada principalmente por un aclaramiento reducido; es de esperar una disminución lenta de las concentraciones en el plasma después del tratamiento i.v.

### Deterioro Hepático

Los pacientes con insuficiencia hepática no muestran cambio en las concentraciones plasmáticas de dipiridamol, sino un incremento de glucurónidos (de poca actividad farmacodinámica). Se sugiere dosificar el dipiridamol sin restricción mientras no haya evidencia clínica de fallo hepático.

### Deterioro Renal

Ya que la excreción renal es muy baja (5%), no es de esperar cambio en la farmacocinética en casos de insuficiencia renal. En el ensayo ESPS2, en pacientes con aclaramientos de la creatinina desde unos 15 mL/min a >100 mL/min, no se observaron cambios en la farmacocinética del dipiridamol o de su metabolito glucurónido si los resultados se corrigen para las diferencias en la edad.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 15 de noviembre de 2023.