

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Angiox 250 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 250 mg de bivalirudine.

Après reconstitution, 1 ml contient 50 mg de bivalirudine.

Après dilution, 1 ml contient 5 mg de bivalirudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion (poudre pour concentré).

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Angiox est indiqué en tant qu'anticoagulant chez les patients adultes subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une ICP primaire.

Angiox est également indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce.

Angiox doit être administré avec de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Angiox doit être administré par un médecin spécialisé soit dans le traitement du syndrome coronarien aigu, soit dans les procédures d'intervention coronaire.

#### Posologie

*Patients bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), y compris patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) bénéficiant d'une ICP primaire*

La dose recommandée de bivalirudine pour les patients bénéficiant d'une ICP est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse à la vitesse de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure pendant au moins toute la durée de l'intervention. La perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure peut se poursuivre jusqu'à 4 heures après l'ICP et peut être prolongée par la suite à une dose réduite de 0,25 mg/kg/h pendant 4 à 12 heures supplémentaires, selon les besoins cliniques. Chez les patients présentant un IDM ST+, la perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure doit être poursuivie jusqu'à 4 heures après l'ICP et continuée à une dose réduite de 0,25 mg/kg de poids corporel/heure pendant 4 à 12 heures supplémentaires, selon les besoins cliniques (voir rubrique 4.4).

Après une ICP primaire, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme correspondant à une ischémie myocardique.

*Patients atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)*

Pour les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) recevant un traitement médical, la dose initiale recommandée de bivalirudine est un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h.

Les patients faisant l'objet d'un traitement conservateur médical la perfusion de 0,25 mg/kg/h peut être poursuivie jusqu'à 72 heures. Si le patient recevant un traitement médical doit bénéficier d'une ICP, un bolus additionnel de 0,5 mg/kg de bivalirudine doit être administré avant l'intervention et la perfusion augmentée à 1,75 mg/kg/h durant l'intervention.

Après l'ICP, la perfusion, ramenée à 0,25 mg/kg/h peut être maintenue pendant 4 à 12 heures si cela se justifie d'un point de vue clinique.

Pour les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronaire sans CEC, la perfusion intraveineuse de bivalirudine doit être maintenue jusqu'à l'intervention. Juste avant l'opération, un bolus intraveineux de 0,5 mg/kg doit être administré suivi d'une perfusion intraveineuse de 1,75 mg/kg/h durant l'intervention.

Pour les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronaire avec CEC, la perfusion intraveineuse de bivalirudine devra être maintenue jusqu'à 1 heure avant l'opération, après quoi la perfusion devra être arrêtée et le patient traité avec de l'héparine non fractionnée (HNF).

Pour garantir l'administration appropriée de la bivalirudine, le produit complètement dissous, reconstitué et dilué doit être bien mélangé avant d'être administré (voir rubrique 6.6). Le bolus doit être administré par une poussée intraveineuse rapide afin d'assurer qu'il soit diffusé totalement chez le patient avant le début de la procédure.

Les tubulures de perfusion intraveineuse doivent être amorcées avec la bivalirudine pour assurer la continuité de la perfusion de médicament après l'administration du bolus.

La dose perfusée doit être instaurée immédiatement après l'administration du bolus, assurant ainsi l'administration au patient avant la procédure, et de manière continue et ininterrompue pendant toute la durée de la procédure. La sécurité et l'efficacité d'un bolus de bivalirudine n'ont pas été évaluées lorsqu'il n'est pas suivi d'une perfusion continue, et cela n'est pas recommandé, même dans le cadre prévu d'une ICP courte.

Un allongement du temps de coagulation activée (TCA) peut indiquer que le patient a déjà reçu de la bivalirudine.

Les valeurs du TCA, 5 minutes après le bolus de bivalirudine, atteignent en moyenne 365 +/- 100 secondes. Si le TCA obtenu après 5 minutes est inférieur à 225 secondes, une seconde dose en bolus de 0,3 mg/kg doit être administrée.

Dès que la valeur du TCA dépasse 225 secondes, des contrôles supplémentaires ne sont plus nécessaires, à condition que la dose de perfusion de 1,75 mg/kg/h soit donnée correctement.

Quand l'allongement observé du TCA est insuffisant, il faut envisager la possibilité d'une erreur lors de l'administration du médicament : par exemple, Angiox aurait pu ne pas être correctement mélangé ou une défaillance du matériel de perfusion intraveineuse aurait pu se produire.

L'introducteur artériel peut être retiré 2 heures après l'arrêt de la perfusion de bivalirudine sans contrôle de l'anticoagulation.

### *Utilisation avec un autre traitement anticoagulant*

Chez les patients atteints d'un IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire, le traitement standard adjuvant avant hospitalisation doit inclure du clopidogrel et peut aussi inclure l'administration précoce d'HNF (voir rubrique 5.1).

Le traitement par Angiox peut débuter 30 minutes après l'arrêt de l'héparine non fractionnée, administrée par voie intraveineuse, ou 8 heures après l'arrêt d'une héparine de bas poids moléculaire administrée par voie sous-cutanée.

Angiox peut être utilisé en association à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Pour plus d'informations concernant l'utilisation de la bivalirudine avec ou sans inhibiteur de la GP IIb/IIIa, se référer à la rubrique 5.1.

### *Insuffisance rénale*

Angiox est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) ainsi que chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.3).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose SCA (bolus de 0,1mg/kg ; perfusion de 0,25 mg/kg/h).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (TFG 30-59 ml/min) bénéficiant d'une ICP (qu'ils soient traités avec la bivalirudine pour SCA ou non), la vitesse de perfusion doit être abaissée à 1,4 mg/kg/h. Le bolus administré devra être conforme à la posologie SCA ou ICP décrite ci-dessus.

Les patients présentant une insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe éventuel de saignement durant l'ICP, la clairance de la bivalirudine étant réduite chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Si le TCA à 5 minutes est inférieur à 225 secondes, il convient d'administrer un second bolus de 0,3 mg/kg et de révérifier le TCA 5 minutes après l'administration du second bolus.

Quand l'allongement observé du TCA est insuffisant, il faut envisager la possibilité d'une erreur lors de l'administration du médicament : par exemple, Angiox aurait pu ne pas être correctement mélangé ou une défaillance du matériel de perfusion intraveineuse aurait pu se produire.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Les études pharmacocinétiques montrent que le métabolisme hépatique de la bivalirudine est limité; dès lors, la sécurité et l'efficacité de la bivalirudine n'ont pas été étudiées de manière spécifique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

### *Population de personnes âgées*

Une grande prudence s'impose du fait du risque accru de saignement chez les personnes âgées en raison de la diminution de la fonction rénale associée à l'âge. Dans cette population, la dose doit être adaptée en fonction de la fonction rénale.

### *Patients pédiatriques*

Il n'existe actuellement aucune indication pour l'utilisation d'Angiox chez les enfants de moins de 18 ans et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

### Mode d'administration

Angiox est destiné à être utilisé par voie intraveineuse.

Angiox doit initialement être reconstitué afin d'obtenir une solution à 50 mg/ml de bivalirudine. Le produit reconstitué doit alors subir une autre dilution dans un volume total de 50 ml pour donner une solution à 5 mg/ml de bivalirudine.

Le produit reconstitué et dilué doit être bien mélangé avant d'être administré.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Angiox est contre-indiqué chez les patients:

- présentant une hypersensibilité connue à la bivalirudine ou à l'un des excipients du produit mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux hirudines ;
- présentant un saignement actif ou un risque accru de saignement en raison de troubles de l'hémostase et/ou de troubles irréversibles de la coagulation ;
- présentant une hypertension sévère non contrôlée
- présentant une endocardite bactérienne subaiguë.
- atteints d'insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) ainsi que chez les patients sous dialyse.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Angiox n'est pas destiné à l'utilisation intramusculaire. Ne pas l'administrer par voie intramusculaire.

#### Hémorragie

Il convient de surveiller attentivement que les patients ne présentent pas de symptômes et de signes de saignement pendant le traitement, notamment si la bivalirudine est combinée à un autre anticoagulant (voir la rubrique 4.5). Bien que la plupart des saignements associés à la bivalirudine se produisent au site d'accès artériel chez les patients qui subissent une ICP, une hémorragie peut se produire à n'importe quel endroit pendant le traitement. Des diminutions inexplicables de l'hématocrite, de l'hémoglobine ou de la pression artérielle peuvent indiquer une hémorragie. Le traitement doit être arrêté si on observe ou si on soupçonne un saignement.

Il n'existe pas d'antidote connu pour la bivalirudine, mais son effet disparaît rapidement ( $T_{1/2}$  35 à 40 minutes).

Des perfusions prolongées de bivalirudine aux doses recommandées après l'ICP n'ont pas été associées à une augmentation du taux de saignement (voir rubrique 4.2).

#### Co-administration avec des inhibiteurs plaquettaires ou des anticoagulants

L'utilisation concomitante de traitements anticoagulants peut augmenter le risque de saignement (voir Section 4.5). Aussi, l'administration concomitante de bivalirudine avec les inhibiteurs plaquettaires ou les autres anticoagulants peut entraîner une augmentation du risque de saignement. Dans cette situation, les paramètres cliniques et biologiques de l'hémostase doivent être régulièrement surveillés.

Chez les patients sous warfarine traités par bivalirudine, un suivi de l'INR doit être effectué, après l'arrêt du traitement par bivalirudine, afin de s'assurer du retour de l'INR aux niveaux observés avant le traitement.

## Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été peu fréquemment rapportées ( $\geq 1/1000$  to  $\leq 1/100$ ) dans les études cliniques. Les mesures nécessaires doivent être mises en place pour faire face à cette éventualité. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité qui comportent des réactions urticariennes, une urticaire généralisée, une sensation d'oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, de l'hypotension et une anaphylaxie. En cas de choc, il faut appliquer les normes médicales actuelles pour le traitement du choc. Des réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique fatal, ont été rapportées très rarement ( $\leq 1/10\ 000$ ) dans l'expérience post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Les anticorps positifs à la bivalirudine qui apparaissent en cours de traitement sont rares et n'ont pas été associés à des signes cliniques de réactions allergiques ou anaphylactiques. La prudence est de rigueur chez les patients précédemment traités par lépirudine qui ont développé des anticorps anti-lépirudine.

## Thromboses de stent précoces (ou thromboses de stent aiguës)

Des thromboses de stent précoces (< 24 heures) sont survenues chez des patients atteints d'un IDM ST+ bénéficiant d'ICP primaire et ont dû être prises en charge selon une procédure de Revascularisation du Vaisseau Cible (voir rubriques 4.8 et 5.1). Dans leur majorité, ces cas n'ont pas été fatals. Ce risque accru de thrombose de stent aiguë a été observé pendant les 4 premières heures suivant la fin de l'intervention chez des patients pour lesquels la perfusion de bivalirudine avait été arrêtée à la fin de l'intervention ou poursuivie de façon continue à la dose réduite de 0,25 mg/kg/h (voir rubrique 4.2). Après une ICP primaire, les patients doivent rester un minimum de 24 heures dans un service hospitalier pouvant traiter les complications ischémiques et être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme correspondant à une ischémie myocardique.

## Brachythérapie

La formation intra-procédurale de thrombus a été observée pendant les procédures de brachythérapie gamma avec Angiox.

Angiox doit être utilisé avec prudence pendant les procédures de brachythérapie bêta.

## Excipient

Angiox contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon ; il est donc pratiquement « exempt de sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec des inhibiteurs plaquettaires, notamment l'acide acétylsalicylique, la ticlopidine, le clopidogrel, l'abciximab, l'eptifibatide ou le tirofiban. Les résultats de ces études ne permettent pas de penser qu'il se produise d'interactions pharmacodynamiques avec ces médicaments.

Du fait de leur mécanisme d'action, on peut s'attendre à ce que l'utilisation combinée de médicaments anticoagulants (héparine, warfarine, antithrombotiques ou agents antiplaquettaires) augmente le risque de saignement.

Dans tous les cas, lorsque la bivalirudine est associée à un inhibiteur plaquettaire ou à un anticoagulant, les paramètres cliniques et biologiques de l'hémostase doivent être régulièrement surveillés.

## 4.6 Grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données, ou de données suffisamment pertinentes, concernant l'utilisation de la bivalirudine chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Angiox ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins que son état clinique exige un traitement par la bivalirudine.

### Allaitement

Il n'a pas été déterminé s'il se produit un éventuel passage de la bivalirudine dans le lait maternel. Angiox doit être administré avec prudence chez les mères qui allaitent.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Angiox n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

- Les effets indésirables graves et fatals les plus fréquents sont les hémorragies majeures (saignements au site d'accès et ailleurs, y compris les saignements intracrâniens) ainsi que les réactions d'hypersensibilité, y compris les chocs anaphylactiques. De rares cas de thrombose de l'artère coronaire et de thrombose de stent coronaire avec infarctus du myocarde, ainsi que des thromboses de cathéter ont été rapportés. Les erreurs d'administration peuvent mener à des thromboses fatales.
- Chez les patients recevant de la warfarine, l'administration de bivalirudine fait augmenter l'INR.

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés avec la bivalirudine au cours des essais HORIZONS, ACUITY, et REPLACE-2 ou dans le cadre de la surveillance post-commercialisation sont indiqués par système classe-organe dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Effets indésirables rapportés avec la bivalirudine au cours des essais HORIZONS, ACUITY et REPLACE-2 et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation**

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1000)	Très rare (< 1/10.000)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Diminution du taux d'hémoglobine	Thrombocytopénie, anémie	INR augmenté <sup>d</sup>	

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1000 à &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10.000 à &lt; 1/1000)</b>	<b>Très rare (&lt; 1/10.000)</b>
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, y compris réactions et chocs anaphylactiques, certains cas ayant entraîné le décès		
Affections du système nerveux			Céphalées	Hémorragie intracrânienne	
Affections oculaires				Hémorragie intraoculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Hémorragie auriculaire	
Affections cardiaques				Infarctus du myocarde Tamponnade cardiaque Hémorragie péricardique Thrombose de l'artère coronaire, Angor Bradycardie Tachycardie ventriculaire Douleurs thoraciques	
Affections vasculaires	Hémorragies mineures, tous sites confondus	Hémorragies majeures, tous sites confondus, dans certains cas d'issue fatale	Hématome, hypotension	Thromboses de stent coronaire, dans certains cas d'issue fatale <sup>c</sup> Thromboses, dans certains cas d'issue fatale, Fistule artérioveineuse, Thrombose de cathéter, pseudoanévrisme vasculaire	Syndrome des loges <sup>a, b</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis, hémoptysie, hémorragie pharyngienne	Hémorragie pulmonaire Dyspnée <sup>a</sup>	



Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1000)	Très rare (< 1/10.000)
Affections gastro-intestinales			Hémorragie gastro-intestinale (y compris hématurie, méléna, hémorragie œsophagienne, hémorragie anale), hémorragie rétropéritonéale, hémorragie gingivale, nausées	Hémorragie péritonéale, hématome rétropéritonéal, vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Ecchymose		Rash, urticaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Douleurs dorsales, douleurs dans l'aîne	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Hémorragie au site d'accès, hématome vasculaire au site de ponction ≥ 5 cm, hématome vasculaire au site de ponction < 5 cm		Réactions au site d'injection (gêne au site d'injection, douleur au site d'injection, réaction au site de ponction)	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				Lésion de reperfusion (absence de reflux ou reflux lent), contusion	

- a. Effets indésirables identifiés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation
- b. Le syndrome des loges a été rapporté en tant que complication d'un hématome au niveau de l'avant-bras suite à l'administration de la bivalirudine par voie radiale dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.
- c. Pour plus de détails concernant les thromboses de stent, consulter dans la rubrique 4.8, la partie relative à l'essai HORIZONS (Patients avec IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire). Concernant les instructions relatives à la surveillance des thromboses de stent aigües, voir la rubrique 4.4.
- d. La rubrique 4.4 décrit les précautions à prendre pour la surveillance de l'INR quand la bivalirudine est associée à la warfarine.

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### Hémorragie

Dans toutes les études cliniques, les données relatives aux saignements ont été recueillies séparément de celles concernant les autres effets indésirables ; elles sont résumées dans le Tableau 6, qui donne également les définitions des saignements utilisées pour chaque étude.

### L'étude HORIZONS (Patients atteints d'un IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire)

#### *Plaquettes sanguines, saignement et coagulation*

Dans l'étude HORIZONS, les saignements majeurs et mineurs étaient fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ). L'incidence des saignements majeurs et mineurs était significativement plus faible chez les patients traités par la bivalirudine par rapport aux patients traités par l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. L'incidence des saignements majeurs est présentée dans le Tableau 6. Les saignements majeurs survenaient le plus souvent au niveau du site de ponction. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les hématomes  $< 5$  cm au site de ponction.

Dans l'étude HORIZONS, les thrombocytopénies ont été rapportées chez 26 patients (1,6 %) traités par la bivalirudine et chez 67 patients (3,9 %) traités par l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Tous les patients du groupe bivalirudine ont reçu de façon concomitante de l'acide acétylsalicylique, tous à l'exception d'un seul ont reçu du clopidogrel et 15 patients ont également reçu un inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

### L'étude ACUITY – Patients atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)

Les données suivantes sont basées sur une étude clinique menée avec la bivalirudine chez 13 819 patients atteints de SCA ; 4612 ont été randomisés et traités par la bivalirudine seule, 4604 ont été randomisés et traités par la bivalirudine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa et 4603 ont été randomisés et traités avec de l'héparine non fractionnée ou avec de l'énoxaparine plus un inhibiteur de la GPIIb/IIIa. Les effets indésirables ont été plus fréquents chez les femmes et chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les sujets de sexe masculin ou les patients plus jeunes dans les deux groupes bivalirudine et le comparateur héparine.

Environ 23,3 % des patients recevant de la bivalirudine ont présenté au moins un événement indésirable et 2,1 % ont présenté un effet indésirable. Les événements indésirables de la bivalirudine sont listés par système organe-classe- dans le tableau 1.

#### *Plaquettes sanguines, saignement et coagulation*

Dans ACUITY, les données relatives aux saignements ont été recueillies séparément de celles concernant les autres effets indésirables.

Les saignements majeurs ont été définis comme étant l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, rétropéritonéale, intra-oculaire, hémorragie au site d'accès nécessitant une intervention radiologique ou chirurgicale, hématome au site de ponction dont le diamètre est  $\geq 5$  cm, baisse du taux d'hémoglobine  $\geq 4$  g/dl sans source manifeste de saignement, réduction du taux d'hémoglobine  $\geq 3$  g/dl avec source manifeste de saignement, réintervention en raison d'un saignement ou transfusion d'un produit sanguin. Les saignements mineurs ont été définis comme étant tous événements hémorragiques observés qui ne répondaient pas aux critères des saignements majeurs. Les saignements mineurs ont été rapportés de façon très fréquente ( $\geq 1/10$ ) et les saignements majeurs de façon fréquente ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ).

Les taux de saignements majeurs sont indiqués dans le Tableau 6 pour la population en ITT et dans le Tableau 7 pour la population per protocole (patients recevant du clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique). Les saignements majeurs et mineurs ont été significativement moins fréquemment rapportés chez les patients du groupe bivalirudine seule en comparaison avec les patients du groupe héparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa et bivalirudine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Des réductions similaires en termes de fréquence des saignements ont été observées chez les patients dont le traitement à base d'héparine a été relayé par de la bivalirudine (n = 2078).

Les saignements majeurs ont été plus fréquemment rapportés au niveau du site de ponction Les autres sites de saignements moins fréquemment observés, avec plus de 0,1 % de saignements (peu

fréquents), étaient les suivants : "autre" site de ponction, site rétro-péritonéal, gastro-intestinal, oreille, nez ou gorge.

Dans l'étude ACUITY, des cas de thrombocytopénie ont été rapportés chez 10 patients traités par la bivalirudine (0,1 %). La majorité de ces patients recevaient de façon concomitante de l'acide acétylsalicylique et de clopidogrel, et 6 parmi ces 10 patients recevaient également un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Le taux de mortalité dans ce groupe était nul.

#### L'étude REPLACE-2 (Patients bénéficiant d'une ICP)

Les données suivantes sont basées sur une étude clinique (REPLACE 2) menée avec la bivalirudine chez 6.000 patients bénéficiant d'une ICP, dont la moitié ont été traités par bivalirudine. Les événements indésirables ont été plus fréquents chez les femmes et chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport aux sujets de sexe masculin ou les patients plus jeunes dans les deux groupes bivalirudine et héparine.

Environ 30 % des patients recevant de la bivalirudine ont présenté au moins un événement indésirable et 3 % ont présenté une réaction indésirable au médicament. Les effets indésirables de la bivalirudine sont listés par système organe-classe dans le tableau 1.

#### *Plaquettes sanguines, saignement et coagulation*

Dans REPLACE 2, les données relatives aux saignements ont été recueillies séparément de celles concernant les autres événements indésirables. Les taux de saignements majeurs concernant la population en intention de traiter participant aux essais sont indiqués dans le Tableau 6.

Un saignement majeur a été défini comme étant la survenue de l'un des événements suivants: hémorragie intracrânienne, hémorragie rétro-péritonéale, perte sanguine nécessitant la transfusion d'au moins deux unités de sang complet ou d'hématies concentrées, ou saignement conduisant à une chute de l'hémoglobine de plus de 3 g/dl ou une chute de l'hémoglobine supérieure à 4 g/dl (ou 12% de l'hématocrite) sans site de saignement identifié. Un saignement mineur a été défini comme étant tout événement hémorragique qui ne répondait pas aux critères du saignement majeur. Les saignements mineurs ont été rapportés de façon très fréquente ( $\geq 1/10$ ) et les saignements majeurs de façon fréquente ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ).

Tant les saignements mineurs que majeurs ont été significativement moins fréquents dans le groupe bivalirudine par rapport au groupe comparateur héparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Les saignements majeurs se sont produits le plus fréquemment au site de ponction. Les autres sites de saignements moins fréquemment observés mais avec une fréquence supérieure à 0,1% de saignements (peu fréquents) étaient les suivants : "autre" site de ponction, site rétro-péritonéal, gastro-intestinal, oreille, nez ou gorge.

Dans l'étude REPLACE-2, des thrombocytopénies ont été rapportées chez 20 patients (0,7 %) traités par la bivalirudine. La majorité de ces patients recevaient de façon concomitante de l'acide acétylsalicylique et de clopidogrel, et 10 patients sur 20 ont également reçu un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Le taux de mortalité parmi ces patients était nul.

#### *Événements cardiaques aigus*

#### L'étude HORIZONS (Patients atteints d'un IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire)

Les données suivantes proviennent d'une étude clinique menée avec la bivalirudine chez des patients atteints d'un IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire ; 1800 patients ont été randomisés pour recevoir la bivalirudine seule et 1802 patients pour recevoir l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Les effets indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe recevant l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa que dans le groupe traité par la bivalirudine.

Un total de 55,1 % des patients recevant la bivalirudine a présenté au moins un événement indésirable et 8,7 % ont présenté un effet indésirable lié au produit. Les effets indésirables de la bivalirudine sont listés par classe de système d'organes dans le Tableau 1. L'incidence des thromboses de stent au cours des premières 24 heures (thromboses de stents précoces ou aiguës) était de 1,5 % chez les patients recevant la bivalirudine et de 0,3 % chez ceux recevant l'HNF plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa ( $p = 0,0002$ ). Deux patients sont morts après une thrombose de stent précoce, un patient dans chaque bras de l'étude. L'incidence des thromboses de stent survenant entre 24 heures et 30 jours (thromboses de stents subaiguës) était de 1,2 % chez les patients recevant la bivalirudine et de 1,9 % chez ceux recevant l'HNF plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa ( $p = 0,1553$ ). Un total de 17 patients sont morts après une thrombose de stent subaiguë, 3 dans le bras sous bivalirudine et 14 dans celui sous HNF plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative au niveau des taux de thrombose de stent entre les bras traités à 30 jours ( $p = 0,3257$ ) et à 1 an ( $p = 0,7754$ ).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage correspondants à 10 fois la dose recommandée ont été rapportés dans les études cliniques. Des bolus uniques de bivalirudine, allant jusqu'à 7,5 mg/kg, ont également été rapportés. Des saignements ont été observés dans certains rapports de surdosage.

En cas de surdosage, le traitement par la bivalirudine doit être immédiatement arrêté et le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter tout signe de saignement.

En cas de saignement majeur, le traitement par bivalirudine doit être arrêté immédiatement. Il n'existe pas d'antidote connu pour la bivalirudine; cependant, la bivalirudine est hémodialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, inhibiteurs directs de la thrombine, code ATC: B01AE06.

#### Mécanisme d'action

Angiox contient de la bivalirudine, un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine, qui se lie à la fois au site catalytique et à l'exosite de liaison des anions de la thrombine en phase liquide et liée aux caillots.

La thrombine joue un rôle central dans le processus thrombotique, scindant le fibrinogène en monomères de fibrine et activant le Facteur XIII en Facteur XIIIa, ce qui permet à la fibrine de développer un réseau de liaisons croisées covalentes qui stabilise le thrombus. La thrombine active également les facteurs V et VIII, ce qui entraîne une plus grande production de thrombine et active les plaquettes, stimulant leur agrégation et la libération des granules. La bivalirudine inhibe chacun des effets de la thrombine.

La liaison de la bivalirudine à la thrombine, et par conséquent son activité, est réversible, dans la mesure où la thrombine clive lentement la liaison Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> de la bivalirudine, ce qui se traduit par un

rétablissement de la fonction du site actif de la thrombine. Ainsi, la bivalirudine commence par agir à la manière d'un inhibiteur non compétitif complet de la thrombine, puis, évolue avec le temps pour devenir un inhibiteur compétitif permettant aux molécules de thrombine initialement inhibées d'interagir avec d'autres substrats de la coagulation et d'induire une coagulation si nécessaire.

Des études *in vitro* ont montré que la bivalirudine inhibe à la fois la thrombine soluble (libre) et la thrombine liée aux caillots. La bivalirudine reste active et n'est pas neutralisée par des produits dérivés de la réaction de libération plaquettaire.

Des études *in vitro* ont également montré que la bivalirudine allonge de manière concentration-dépendante le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), le temps de thrombine (TT) et le temps de prothrombine (TP) d'un plasma humain normal, et qu'elle n'induit pas d'agrégation plaquettaire en réponse à des sérums de patients avec antécédents de syndrome de thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIH/STIHT).

Chez les volontaires sains et chez les patients, la bivalirudine présente une activité anticoagulante dépendante de la dose et de la concentration, comme le prouve l'allongement du TCA, de l'aPTT, du PT, de l'INR et du TT. L'administration intraveineuse de bivalirudine induit une anticoagulation mesurable en l'espace de quelques minutes.

### Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de la bivalirudine peuvent être évalués en utilisant des mesures de l'anticoagulation, notamment le TCA. La valeur du TCA présente une corrélation positive avec la dose et la concentration plasmatique de la bivalirudine. Des données relatives à 366 patients indiquent que le TCA n'est pas influencé par un traitement concomitant par inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

### Efficacité et sécurité cliniques

Des études cliniques ont montré que la bivalirudine procure une anticoagulation adéquate pendant les procédures d'ICP.

#### L'étude HORIZONS (Patients atteints d'IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire)

L'étude HORIZONS est une étude prospective, à deux bras, en simple aveugle, randomisée, multicentrique dont l'objectif était d'établir la sécurité d'emploi et l'efficacité de la bivalirudine chez les patients atteints d'IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire avec implantation d'un stent, soit un stent à libération lente de paclitaxel (stent à élution TAXUS™), soit un stent similaire mais non recouvert (stent de métal nu Express2™). En tout, 3602 patients ont été randomisés pour recevoir soit la bivalirudine (1800 patients), soit l'héparine non fractionnée plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (1802 patients). Tous les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel. Les patients recevant la dose de charge de 600 mg de clopidogrel étaient deux fois plus nombreux (environ 64 %) que ceux qui ont reçu une dose de charge de 300 mg. Environ 66 % des patients ont été prétraités par l'héparine non fractionnée.

La dose de bivalirudine utilisée dans l'étude HORIZONS est la même que celle utilisée dans l'étude REPLACE-2 (bolus de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure). Un total de 92,9 % des patients traités ont bénéficié d'une ICP primaire, à titre de première stratégie de prise en charge.

L'analyse et les résultats de l'étude HORIZONS à 30 jours pour la population en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le Tableau 2. Les résultats à 1 an sont concordants avec ceux à 30 jours.

Les définitions des saignements et les résultats de l'étude HORIZONS sont indiqués dans le Tableau 6.

**Tableau 2. Résultats de l'étude HORIZONS à 30 jours (population en intention de traiter)**

Critère d'évaluation	Bivalirudine (%)	Héparine non fractionnée + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (%)	Risque relatif [IC à 95 %]	Valeur p*
	N = 1800	N = 1802		
<b><u>Critère composite à 30 jours</u></b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Saignements majeurs <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
<b>Composants ischémiques</b>				
Décès toutes causes confondues	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Réinfarctus	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revascularisation du vaisseau cible ischémique	2,5	1,9	1,29 [0,83, 1,99]	0,2561
Accident Vasculaire Cérébral	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

\*Valeur p de supériorité. <sup>1</sup> Les effets indésirables cardiaques/ischémiques majeurs (« Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events » ou MACE) sont définis comme l'apparition de l'un des événements suivants : décès, réinfarctus, accident vasculaire cérébral ou revascularisation du vaisseau cible ischémique. <sup>2</sup> Les saignements majeurs sont définis selon les critères d'ACUITY.

L'étude ACUITY (Patients atteints d'angor instable/infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-))

L'étude ACUITY est une étude prospective, randomisée, en ouvert, destinée à comparer la bivalirudine associée ou non à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (respectivement bras B et C) et l'énoxaparine ou l'héparine non fractionnée (HNF) associée à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (bras A), chez plus de 13 819 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) et considérés à haut risque.

La dose recommandée de bivalirudine dans l'étude ACUITY (bras B et C) est un bolus intraveineux initial, postérieur à la randomisation, de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 0,25 mg/kg/h durant l'angiographie ou si cela se justifie d'un point de vue clinique.

Pour les patients devant bénéficier d'une ICP, un bolus intraveineux additionnel de 0,5 mg/kg est administré et la perfusion intraveineuse est augmentée à 1,75 mg/kg/h durant l'intervention.

Dans le bras A de l'étude ACUITY, l'HNF ou l'énoxaparine est administrée selon les recommandations applicables au traitement du SCA chez les patients avec angor instable ou IDM ST-. Les patients des bras A et B étaient aussi randomisés pour recevoir un inhibiteur de la GP IIb/IIIa soit avant l'angiographie soit durant l'angioplastie. Au total 356 (7,7%) patients randomisés dans le bras C ont également reçu un inhibiteur de la GPIIb/IIIa.

En ce qui concerne les caractéristiques de la population d'ACUITY, à savoir des patients à haut risque nécessitant une angiographie dans les 72 h, la répartition est homogène dans les 3 bras de traitement. Environ 77 % d'entre eux présentent une ischémie récurrente, environ 70 % ont des changements dynamiques de l'ECG ou des bio marqueurs cardiaques élevés, 28% sont diabétiques et environ 99% subissent une angiographie dans les 72h.

Après angiographie, les patients sont soit pris en charge médicalement (33%) soit bénéficient d'une angioplastie (56%) ou d'un pontage aorto-coronaire (11%). Les traitements anti-agrégants plaquettaires additionnels utilisés dans l'étude comprennent l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel.

Les résultats principaux de l'étude ACUITY à 30 jours et à 1 an pour l'ensemble de la population (ITT) et pour les patients ayant reçu de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel avant angiographie ou avant ICP (per protocole) sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

**Tableau 3. Étude ACUITY, résultats à 30 jours et à 1 an sur l'ensemble de la population (ITT) : différences de risques sur le critère composite ischémique et ses composantes**

	<b>Ensemble de la population (ITT)</b>				
	<b>Bras A HNF/enox + inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=4603) %</b>	<b>Bras B bival + inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=4604) %</b>	<b>B – A Risq Diff. (IC à 95 %)</b>	<b>Bras C bival seule (N=4612) %</b>	<b>C – A Risq Diff. (IC à 95 %)</b>
<b>30 jours</b>					
<b>Critère composite ischémique</b>	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
<b>Décès</b>	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
<b>Infarctus du myocarde</b>	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
<b>Revascularisation non planifiée</b>	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
<b>1 an</b>					
<b>Critère composite ischémique</b>	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
<b>Décès</b>	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
<b>Infarctus du myocarde</b>	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
<b>Revascularisation non planifiée</b>	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

**Tableau 4. Étude ACUITY, résultats à 30 jours et à 1 an chez les patients ayant reçu de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel\* (per protocole) : différences de risques sur le critère composite ischémique et ses composantes**

	Patients recevant de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel per protocole				
	Bras A HNF/enox + inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=2842) %	Bras B bival + inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=2924) %	B – A Risq Diff. (IC à 95 %)	Bras C bival seule (N=2911) %	C – A Risq Diff. (IC à 95 %)
<b>30 jours</b>					
Critère composite ischémique	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Décès	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Infarctus du myocarde	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Revascularisation non planifiée	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
<b>1 an</b>					
Critère composite ischémique	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Décès	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Infarctus du myocarde	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Revascularisation non planifiée	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

\*clopidogrel administré avant angiographie ou avant ICP

Les résultats sur les saignements à 30 jours selon les critères ACUITY et TIMI pour la population en intention de traiter sont présentés dans le Tableau 6. L'incidence des événements hémorragiques selon les critères ACUITY et TIMI au jour 30 pour la population per protocole est présentée dans le Tableau 7. L'avantage de la bivalirudine par rapport à HNF/enoxaparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa en termes des événements hémorragiques a été observé uniquement dans le bras bivalirudine seule.

#### L'étude REPLACE-2 (Patients bénéficiant d'une ICP)

Les résultats à 30 jours, basés sur les critères d'évaluation quadruple et triple d'une étude randomisée en double aveugle portant sur 6000 patients subissant une ICP (REPLACE-2), sont présentés dans le Tableau 5. Les définitions des saignements et les résultats de l'étude REPLACE-2 sont présentés dans le Tableau 6.



**Tableau 5. Résultats de l'étude REPLACE-2 : critères d'évaluation à 30 jours (populations en intention de traiter et per protocole)**

Critère d'évaluation	Intention de traiter		Per protocole	
	bivalirudine (N=2994) %	héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=3008) %	bivalirudine (N=2902) %	héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=2882) %
Critère d'évaluation quadruple	9,2	10,0	9,2	10,0
Critère d'évaluation triple*	7,6	7,1	7,8	7,1
Composantes :				
Décès	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarctus du myocarde	7,0	6,2	7,1	6,4
Saignements majeurs** (non basés sur les critères TIMI – voir rubrique 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Revascularisation en urgence	1,2	1,4	1,2	1,3

\* exclut la composante saignements majeurs. \*\*p < 0,001

**Tableau 6. Taux de saignements majeurs durant les essais cliniques avec la bivalirudine, critères d'évaluation à 30 jours pour les populations en intention de traiter**

	Bivalirudine (%)			Bival + inhibiteu r de la GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox <sup>1</sup> + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 3008	N = 4603	N = 1802
<b>Saignements majeurs définis par le protocole</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>Saignements majeurs TIMI (sans pontage aortocoronarien )</b>	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>L'enoxaparine a été utilisée à titre de comparateur uniquement dans l'étude ACUITY.

**Tableau 7. Étude ACUITY: résultats sur les saignements à 30 jours pour la population de patients ayant reçu de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel\* (per protocole)**

	<b>HNF/enox + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N= 2842) %</b>	<b>Bival + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=2924) %</b>	<b>Bival seule (N=2911) %</b>
Saignements majeurs selon les critères ACUITY	5,9	5,4	3,1
Saignements majeurs selon les critères TIMI	1,9	1,9	0,8

\*clopidogrel administré -avant angiographie ou avant ICP

### Définitions des saignements

Dans l'étude REPLACE-2, les saignements majeurs sont définis comme étant la survenue de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, perte de sang exigeant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou d'hématies concentrées, ou un saignement résultant en une chute de la concentration en hémoglobine de plus de 3 g/dl, ou en une chute de la concentration en hémoglobine de plus de 4 g/dl (ou 12 % d'hématocrite) sans identification d'un site de saignement. **Dans l'étude ACUITY, les saignements majeurs** sont définis comme étant la survenue de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intraoculaire, hémorragie exigeant une intervention radiologique ou chirurgicale pour accéder au site, hématome  $\geq$  à 5 cm au site de ponction, chute de la concentration en hémoglobine  $\geq$  4g/dl sans source manifeste de saignement, chute de la concentration en hémoglobine  $\geq$  3 g/dl avec source manifeste de saignement, nouvelle opération pour saignement, saignement nécessitant la transfusion de sang ou de produit sanguin. **Dans l'étude HORIZONS, les saignements majeurs** sont également définis en utilisant les critères d'ACUITY. **Les saignements majeurs selon les critères TIMI** sont définis comme étant les saignements intracrâniens ou une chute de la concentration en hémoglobine  $\geq$  5 g/dl.

### Thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et syndrome de thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIH/STIHT)

Des études cliniques sur un nombre restreint de patients ont donné une information limitée sur l'utilisation d'Angiox chez les patients avec TIH/STIHT.

### Population pédiatrique

Dans l'étude clinique TMC-BIV-07-01, la réponse pharmacodynamique, telle que mesurée par le TCA, correspondait à celle observée dans les études conduites chez l'adulte. Le TCA a augmenté chez tous les patients – des nouveau-nés aux enfants plus âgés ainsi que chez les adultes – avec des concentrations accrues de bivalirudine. Les données du TCA versus la concentration suggèrent une tendance à une courbe de réponse à la concentration inférieure dans le cas des adultes, comparativement aux enfants plus âgés (6 ans à < 16 ans) et aux enfants plus jeunes (2 ans à < 6 ans), et dans le cas des enfants plus âgés comparativement aux nourrissons (31 jours à < 24 mois) et aux nouveau-nés (naissance à 30 jours). Les modèles pharmacodynamiques ont indiqué que cet effet était dû à un TCA initial plus élevé chez les nouveau-nés et les nourrissons que chez les enfants plus âgés. Toutefois, les valeurs maximales du TCA, tous groupes confondus (adultes et tous les groupes pédiatriques), convergent à un niveau similaire, près d'un TCA de 400 secondes. L'utilité clinique du TCA chez les nouveau-nés et les enfants doit être considérée avec prudence, compte tenu de leur état hématologique en développement.

Des événements thrombotiques (9/110, 8,2 %) et des saignements majeurs (2/110, 1,8 %) ont été observés durant l'étude. Les autres effets indésirables rapportés comme fréquents étaient un pouls pédieux diminué, une hémorragie au site d'introduction du cathéter, un pouls anormal et des nausées

(8,2 %, 7,3 %, 6,4 % et 5,5 %, respectivement). Cinq patients avaient une numération plaquettaire nadir post-initiale < 150.000 cellules/mm<sup>3</sup>, ce qui représente une diminution du nombre de plaquettes sanguines ≥ 50 %, comparé au nombre initial. Les 5 événements étaient associés à des procédures cardiaques supplémentaires avec utilisation d'une anticoagulation par héparine (n = 3) ou à des infections (n = 2). Une analyse de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de population et un modèle d'Evaluation de l'Exposition et des Effets Indésirables, reposant sur les données issues de cette étude, ont montré que, chez les patients pédiatriques, l'utilisation de la posologie pour adultes avec des taux plasmatiques analogues à ceux obtenus chez les adultes, était associée à des taux inférieurs d'événements thrombotiques sans aucun impact sur les saignements (voir la rubrique 4.2).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques de la bivalirudine ont été évaluées et se sont avérées être linéaires chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée et les patients présentant un SCA.

### Absorption

La biodisponibilité de la bivalirudine par voie intraveineuse est complète et immédiate. La concentration moyenne de la bivalirudine à l'état d'équilibre après perfusion intraveineuse constante de 2,5 mg/kg/h est de 12,4 µg/ml.

### Distribution

La bivalirudine est rapidement distribuée entre le plasma et le liquide extracellulaire. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,1 l/kg. La bivalirudine ne se lie pas aux protéines plasmatiques (autres que la thrombine) ni aux globules rouges.

### Biotransformation

En tant que peptide, la bivalirudine est logiquement catabolisée en ses acides aminés constitutifs, avec recyclage ultérieur des acides aminés dans le pool de l'organisme. La bivalirudine est métabolisée par des protéases, notamment la thrombine. Le principal métabolite résultant du clivage de la liaison Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> de la séquence N-terminale par la thrombine n'est pas actif en raison de la perte d'affinité pour le site catalytique actif de la thrombine. Environ 20% de la bivalirudine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

### Élimination

Le profil de la concentration en fonction du temps après administration intraveineuse est bien décrit par un modèle à deux compartiments. L'élimination suit un processus de premier ordre avec une demi-vie terminale de 25 ± 12 minutes chez les patients à fonction rénale normale. La clairance correspondante est d'environ 3,4 ± 0,5 ml/min/kg.

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la bivalirudine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais on ne s'attend pas à ce qu'elle soit modifiée, car la bivalirudine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques telles que les isoenzymes du cytochrome P-450.

### Insuffisance rénale

La clairance systémique de la bivalirudine diminue avec le taux de filtration glomérulaire (TFG). La clairance de la bivalirudine est similaire chez les patients à fonction rénale normale et chez les patients présentant une légère insuffisance rénale. Elle est réduite d'environ 20 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère et de 80% chez les patients dépendants de la dialyse (Tableau 8).

**Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de la bivalirudine chez des patients à fonction rénale normale et altérée.**

Fonction rénale (TFG)	Clairance (ml/min/kg)	Demi-vie (minutes)
Fonction rénale normale ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Insuffisance rénale légère (60-89 ml/min)	3,4	22
Insuffisance rénale modérée (30-59 ml/min)	2,7	34
Insuffisance rénale sévère (10-29 ml/min)	2,8	57
Patients dépendant de la dialyse (hors dialyse)	1,0	3,5 heures

#### Sujets âgés

La pharmacocinétique a été évaluée chez des patients âgés dans le cadre de l'étude de pharmacocinétique rénale. Les adaptations de la dose dans cette catégorie d'âge doivent être basées sur la fonction rénale, voir rubrique 4.2.

#### Sexe

Il n'y a pas d'effets du sexe sur la pharmacocinétique de la bivalirudine.

#### Population pédiatrique

Dans un essai clinique portant sur 110 patients pédiatriques (nouveau-nés à < 16 ans) bénéficiant d'interventions intravasculaires percutanées, la sécurité d'emploi et le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de la bivalirudine ont été évalués [TMC-BIV-07-01]. La dose en bolus intraveineux calculée en fonction du poids corporel approuvée pour les adultes, soit 0,75 mg/kg suivie d'une perfusion de 1,75 mg/kg/heure, a été étudiée et l'analyse de pharmacocinétique et de pharmacodynamie a identifié une réponse similaire à celle observée chez les adultes bien que la clairance normalisée en fonction du poids (ml/min/kg) de la bivalirudine ait été plus élevée chez les nouveau-nés que chez les enfants plus âgés et qu'elle diminuait avec l'augmentation de l'âge.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques, basées sur des études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, ou de toxicité pour la reproduction, n'indiquent aucun risque particulier pour l'être humain.

La toxicité chez l'animal lors d'expositions répétées ou continues (1 jour à 4 semaines à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 10 fois la concentration plasmatique clinique à l'état d'équilibre) s'est limitée à des effets pharmacologiques exagérés. Une comparaison des études à dose unique et à doses répétées a révélé que la toxicité était principalement liée à la durée d'exposition. Tous les effets indésirables, primaires et secondaires, résultant d'une activité pharmacologique excessive ont été réversibles. Après une brève exposition comparable à celle qui prévaut lors d'une utilisation clinique, et même après une exposition à des doses bien plus élevées, il n'a pas été observé d'effet indésirable résultant d'un stress physiologique prolongé en réponse à un état de coagulation non homéostasique.

La bivalirudine étant destinée à une administration de courte durée, on ne dispose d'aucune donnée concernant son potentiel carcinogène à long terme. Néanmoins, la bivalirudine ne s'est pas avérée mutagène ni clastogène dans les tests standards.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol  
Hydroxyde de sodium 2 % (pour l'ajustement du pH).

### 6.2 Incompatibilités

Les médicaments suivants ne doivent pas être administrés dans la même perfusion intraveineuse que la bivalirudine, parce que cela peut se traduire par la formation d'un trouble, la formation de microparticules ou une précipitation importante: altéplase, chlorhydrate d'amiodarone, amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine (HCl), diazépam, édisylate de prochlorpérazine, rétéplase, streptokinase et chlorhydrate de vancomycine.

Les six produits médicamenteux suivants font preuve d'incompatibilités dose-concentration avec la bivalirudine. Le Tableau 9 résume les concentrations compatibles et incompatibles de ces composés. Les médicaments incompatibles à plus fortes concentrations avec la bivalirudine sont : le chlorhydrate de dobutamine, la famotidine, le lactate d'halopéridol, le chlorhydrate de labétalol, le lorazépam et le HCl de prométhazine.

**Tableau 9. Produits médicamenteux avec incompatibilités dose-concentration avec la bivalirudine.**

<b>Produits médicamenteux avec incompatibilités dose-concentration</b>	<b>Concentrations compatibles</b>	<b>Concentrations incompatibles</b>
Chlorhydrate de dobutamine	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidine	2 mg/ml	10 mg/ml
Lactate d'halopéridol	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Chlorhydrate de labétalol	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazépam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Chlorhydrate de prométhazine	2 mg/ml	25 mg/ml

### 6.3 Durée de conservation

4 ans

Solution reconstituée: La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2° C et 8° C. À conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C). Ne pas congeler.

Solution diluée : La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures à 25° C. À conserver à une température ne dépassant pas 25° C. Ne pas congeler.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisée en conditions d'aseptie dûment contrôlées et validées.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Angiox est présenté sous forme de poudre lyophilisée en flacons en verre (Type 1) de 10 ml à usage unique fermés par un bouchon en caoutchouc butylique et scellés par un sceau d'aluminium gaufré.

Angiox est disponible en boîtes de 10 flacons.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Instructions pour la préparation

La préparation et l'administration d'Angiox doivent suivre des procédures aseptiques.

Ajouter 5 ml d'eau pour préparations injectables dans un flacon d'Angiox et mélanger doucement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit claire.

Prélever 5 ml de la solution obtenue dans le flacon puis les diluer dans un volume total de 50 ml de solution glucosée à 5 % ou de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection, afin d'obtenir une concentration finale de bivalirudine de 5 mg/ml.

La solution reconstituée/diluée doit être vérifiée qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle ne présente pas de décoloration. Les solutions contenant des particules ne doivent pas être utilisées.

La solution reconstituée/diluée sera une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur localement.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
ROYAUME-UNI

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/289/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20.09.2004  
Date de dernier renouvellement: 23.06.2014

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Hälsa Pharma GmbH, Nikolaus Dürkopp-Str. 4A, 33602 Bielefeld, ALLEMAGNE

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations ultérieures publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Afin de garantir l'utilisation correcte d'Angiox et afin d'éviter toute erreur médicamenteuse, le titulaire de l'AMM assurera la formation de tous les praticiens susceptibles de prescrire/d'utiliser Angiox, concernant la posologie et le mode d'administration. La documentation pédagogique comprend une présentation sous forme de diapositives, des fiches posologiques, comme décrit dans le PGR, et une copie du RCP. Le matériel pédagogique sera utilisé dans tous les États membres à titre de formation initiale comme à titre de cours de recyclage lorsqu'il aura été rapporté qu'un bolus a été administré sans être suivi d'une perfusion.

La présentation contiendra les informations clés suivantes :

- La dose approuvée chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP) : le schéma posologique homologué et approuvé d'Angiox est une injection en bolus intraveineux



(IV) de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivie d'une perfusion intraveineuse à la vitesse de 1,75 mg/kg/heure pendant au moins toute la durée de l'ICP.

- Angiox doit être administré en une dose bolus immédiatement suivie d'une perfusion intraveineuse, même s'il est prévu de réaliser une ICP de courte durée. Ne pas utiliser le produit sans le diluer.
- Pour les patients subissant une ICP, la bivalirudine DOIT être initialement administrée en bolus intraveineux immédiatement suivi d'une perfusion. Ce schéma posologique est nécessaire pour atteindre et maintenir la concentration plasmatique requise pour une protection ischémique efficace durant l'ICP. En raison de la courte demi-vie de la bivalirudine (25 minutes), le fait de ne pas instaurer une perfusion dès la fin du bolus d'Angiox entraînera une concentration thérapeutique sous-thérapeutique en l'espace de quelques minutes.
- Dans le registre ImproveR, il a été observé que seul un bolus est administré (sans être suivi d'une perfusion) dans la pratique clinique adoptée dans l'UE. Ce schéma posologique a été associé à une incidence accrue d'événements ischémiques chez des patients hospitalisés (événements cardiaque majeurs, *MACE*). L'innocuité et l'efficacité d'un bolus non suivi d'une dose perfusée d'ANGIOX n'ont pas été évaluées et il n'est pas recommandé d'administrer un bolus unique d'Angiox, même dans le cadre d'une ICP courte.
- Angiox est contre-indiqué chez les patients présentant une sévère insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire (TFG) < 30 ml/min) et chez les patients dialyse-dépendants.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (TFG compris entre 30 et 59 ml/min), la vitesse de perfusion doit être ralentie jusqu'à 1,4 mg/kg/h. La dose bolus reste inchangée, soit 0,75 mg/kg (ou 0,5 mg/kg chez les patients qui subissent une ICP après avoir reçu de la bivalirudine en laboratoire de pré-cathétérisme (AI/IDM-ST)).

Les fiches posologiques contiendront les informations suivantes :

- Angiox doit être administré en une dose bolus immédiatement suivie d'une perfusion intraveineuse, même dans le cadre d'une ICP courte.
- Ne pas utiliser la bivalirudine sans la diluer au préalable.
- Tableau contenant les informations relatives à la posologie requise en fonction du poids corporel du patient.
- Angiox est contre-indiqué chez les patients présentant une sévère insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire (TFG) < 30 ml/min) et chez les patients dialyse-dépendants.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (TFG compris entre 30 et 59 ml/min), la vitesse de perfusion doit être ralentie jusqu'à 1,4 mg/kg/h. La dose bolus reste inchangée, soit 0,75 mg/kg, ou 0,5 mg/kg chez les patients qui subissent une ICP après avoir reçu de la bivalirudine en laboratoire de pré-cathétérisme (AI/IDM-ST)).
- De brèves informations ayant trait à la préparation et à l'administration.

Le titulaire de l'AMM approuvera la fiche posologique, ainsi qu'un plan de communication, avec les Autorités nationales compétentes de chaque État membre avant la distribution dans l'État membre concerné.

Il est recommandé d'utiliser la fiche posologique d'Angiox à titre de guide de référence abrégé. Il est recommandé aux professionnels de santé de se référer au Résumé des caractéristiques du produit relatif à Angiox pour toutes les informations concernant la posologie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTÉRIEURE (emballage de 10 flacons)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Angiox 250 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion  
Bivalirudine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon contient 250 mg de bivalirudine.  
Après reconstitution 1 ml contient 50 mg de bivalirudine.  
Après dilution 1 ml contient 5 mg de bivalirudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol, hydroxyde de sodium 2 %.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion.  
10 flacons.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant usage.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Poudre lyophilisée: A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Solution reconstituée: A conserver au réfrigérateur (2-8°C). Ne pas congeler.

Solution diluée: A conserver à une température ne dépassant pas 25° C. Ne pas congeler.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
ROYAUME-UNI

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/289/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INDICATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Angiox 250 mg poudre pour concentré  
Bivalirudine  
Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant usage.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

250 mg

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Angiox 250 mg Poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion (Bivalirudine)**

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Angiox et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Angiox
3. Comment utiliser Angiox
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Angiox
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Angiox et dans quel cas est-il utilisé ?**

Angiox contient une substance appelée bivalirudine qui est un médicament antithrombotique. Les antithrombotiques sont des médicaments qui empêchent la formation de caillots sanguins (thrombose).

Angiox est utilisé :

- Chez les patients souffrant de douleurs thoraciques dues à une affection cardiaque (syndromes coronariens aigus – SCA)
- Chez les patients qui bénéficient d'une intervention chirurgicale destinée à traiter des obstructions dans les vaisseaux sanguins (angioplastie ou intervention coronaire percutanée – ICP).

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Angiox ?**

##### **N'utilisez jamais Angiox :**

- si vous êtes allergique à la bivalirudine, à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou aux hirudines (autres médicaments anticoagulants).
- si vous présentez ou avez récemment présenté un saignement au niveau de l'estomac, des intestins, de la vessie ou d'autres organes, par exemple si vous avez du sang anormal dans vos selles ou vos urines (excepté un saignement menstruel).
- si vous avez présenté des troubles de la coagulation sanguine ou un faible nombre de plaquettes sanguines.
- si vous avez une hypertension (tension artérielle élevée) sévère non contrôlée.
- si vous avez une infection du tissu cardiaque.
- si vous avez des problèmes rénaux sévères ou si vous avez besoin d'une dialyse.

En cas de doute, consultez votre médecin.



## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Angiox.

- si un saignement se produit (si tel est le cas, le traitement par Angiox sera interrompu). Tout au long de votre traitement, le médecin vous surveillera afin de détecter tout signe de saignement éventuel
- si vous avez déjà été traité par des médicaments analogues à Angiox (par exemple la lépirudine)
- avant de commencer l'injection ou la perfusion, le médecin vous indiquera quels sont les signes d'une réaction allergique. Une telle réaction est peu fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- si vous êtes sous radiothérapie concernant des vaisseaux qui alimentent le cœur en sang (traitement connu sous le nom de brachythérapie bêta ou gamma)

Après avoir été traité(e) avec Angiox pour un événement cardiaque, vous devrez rester à l'hôpital pendant au moins 24 heures et y être surveillé(e) afin de détecter l'apparition éventuelle de symptômes ou de signes qui pourraient ressembler à ceux de votre événement cardiaque et qui ont résulté en votre hospitalisation.

## **Enfants et adolescents**

- si vous êtes un enfant (de moins de 18 ans), ce médicament ne vous convient pas.

## **Autres médicaments et Angiox :**

Informez votre médecin :

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament
- si vous prenez des médicaments qui "diluent le sang" (anticoagulants ou antithrombotiques comme la warfarine, le dabigatran, l'apixaban, le rivaroxaban, l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel, le prasugrel, le ticagrelor).

Ces médicaments peuvent augmenter le risque de saignement s'ils sont administrés en même temps qu'Angiox. Le résultat de votre analyse de sang pour la warfarine (test INR) peut être affecté par Angiox.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'utilisation d'Angiox n'est recommandée en cas de grossesse qu'en cas de nécessité absolue. Votre médecin évaluera si ce traitement est ou non approprié pour vous.

Si vous allaitez, votre médecin déterminera si Angiox peut être utilisé.

## **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets de ce médicament sont connus pour être de courte durée. Angiox est uniquement administré à l'hôpital. Il est donc peu susceptible d'affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **Angiox contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 23 mg de sodium par flacon, ce qui signifie qu'il est pratiquement

« exempt de sodium ».

### 3. Comment utiliser Angiox ?

Votre traitement sera surveillé par un médecin. Votre médecin déterminera quelle quantité d'Angiox vous sera administrée et la préparera.

La dose administrée dépend de votre poids et du type de traitement qui vous a été donné.

#### Posologie

**Pour les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) qui sont traités par médicaments, la dose initiale recommandée est :**

- 0,1 mg/kg de poids corporel en une injection intraveineuse, suivie d'une perfusion (goutte à goutte) dans une veine de 0,25 mg/kg de poids corporel par heure pendant un maximum de 72 heures.

Si, après cela, **vous** devez bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP), il vous sera administré :

- 0,5 mg/kg de poids corporel pour l'injection intraveineuse, suivie d'une perfusion dans une veine de 1,75 mg/kg de poids corporel par heure pendant la durée de l'ICP.
- Quand ce traitement est terminé, la perfusion peut être ramenée à **0,25 mg/kg** de poids corporel par heure pendant 4 à 12 heures supplémentaires.

Si vous nécessitez une intervention pour effectuer un pontage aorto-coronaire, le traitement par la bivalirudine sera arrêté une heure avant l'intervention ou bien une dose supplémentaire de 0,5 mg/kg de poids corporel sera administrée par injection, et suivie d'une perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel par heure pendant la durée de l'intervention.

**Pour les patients bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), la dose recommandée est :**

- **0,75 mg/kg** de poids corporel en injection intraveineuse, immédiatement suivie d'une perfusion (goutte à goutte) dans une veine de **1,75 mg/kg** de poids corporel par heure pendant au moins la durée de l'ICP. La perfusion intraveineuse peut être poursuivie à cette dose pendant une période allant jusqu'à 4 heures après l'ICP et, chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (un type sévère de crise cardiaque), elle doit être poursuivie à cette dose pendant une période allant jusqu'à 4 heures. La perfusion peut être suivie d'une perfusion à une dose plus faible de 0,25 mg/kg pendant 4 à 12 heures supplémentaires.

Si vous avez des problèmes rénaux, il se peut qu'il soit nécessaire de réduire la dose d'Angiox.

Chez les personnes âgées, si leur fonction rénale est diminuée, il sera parfois nécessaire de réduire la dose.

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement.

Angiox doit être injecté, puis suivi d'une perfusion (goutte à goutte) dans une veine (jamais dans un muscle). Elle sera administrée et surveillée par un cardiologue.

## **Si vous avez reçu plus d'Angiox que vous n'auriez dû**

Votre médecin décidera du traitement à vous administrer, notamment en arrêtant le médicament et en vous surveillant pour détecter tout signe éventuel d'un effet indésirable.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un quelconque des effets indésirables potentiellement graves suivants :

- **lorsque vous êtes à l'hôpital : informez-en immédiatement le médecin ou l'infirmier(ère) -**
- **après votre sortie de l'hôpital : contactez directement votre médecin ou allez immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche de vous -**

L'effet indésirable grave le plus fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) observé avec un traitement par Angiox est un saignement majeur pouvant survenir dans n'importe quelle partie du corps (p. ex. estomac, appareil digestif – y compris vomissements sanguinolents ou selles sanguinolentes – abdomen, poumons, aine, vessie, cœur, œil, oreille, nez ou cerveau). Dans de **rare**s cas, ils peuvent entraîner un accident vasculaire cérébral ou la mort. Un œdème ou une douleur dans l'aine ou le bras, des douleurs dorsales, des contusions, des céphalées, une toux sanguinolente, des urines roses ou rouges, des sueurs, une sensation de vertige, une envie de vomir ou des étourdissements causés par une baisse de la tension artérielle peuvent être des signes de saignement interne. Un saignement est plus susceptible d'avoir lieu lorsque Angiox est combiné à un autre anticoagulant ou antithrombotique (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Angiox »).

- Les saignements et les contusions au site de ponction (après traitement ICP) peuvent être douloureux. Dans de rares cas, cela peut nécessiter une intervention chirurgicale pour réparer le vaisseau sanguin dans l'aine (fistule, pseudoanévrisme) (peut affecter jusqu'à une personne sur 1000). Dans des cas peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100), le nombre de plaquettes sanguines peut être faible, ce qui peut aggraver un saignement quelconque. Un saignement des gencives (peu fréquent, peut affecter jusqu'à une personne sur 100) est généralement non grave.
- Des réactions allergiques sont peu fréquentes (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) et elles sont généralement non graves, mais elles peuvent devenir sévères dans certaines circonstances et être mortelles à cause d'une baisse de la tension artérielle (choc). Elles peuvent commencer avec des symptômes limités tels que des démangeaisons, des rougeurs cutanées, une éruption cutanée transitoire ou de petites bosses sur la peau. Parfois, les réactions peuvent être plus sévères avec des démangeaisons dans la gorge, une sensation de constriction de la gorge, des enflures des yeux, du visage, de la langue ou des lèvres, un son sifflant aigu durant l'inhalation (stridor), une respiration ou une exhalation difficile (respiration sifflante).
- La thrombose (caillot sanguin) est un effet indésirable peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) qui peut entraîner des complications graves ou mortelles telles qu'une crise cardiaque. La thrombose inclut la thrombose de l'artère coronaire (caillot sanguin dans **les** artères cardiaques ou dans un stent qui est ressenti comme une crise cardiaque et qui peut également être mortel) et/ou la thrombose dans le cathéter, ces deux cas étant rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000).

Si vous remarquez un des effets indésirables, potentiellement moins graves, suivants :

- **lorsque vous êtes à l'hôpital : prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.**
- **après votre sortie de l'hôpital : demandez tout d'abord conseil à votre médecin. Si vous ne pouvez pas le consulter, allez immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche de chez vous.**

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Saignement mineur

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anémie (faible nombre de globules sanguins)
- Hématome (contusions)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Nausées et/ou vomissement

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Test INR (résultat de l'analyse de sang pour la warfarine) augmenté (voir rubrique 2, « Autres médicaments et Angiox »)
- Angine de poitrine ou douleurs thoraciques
- Ralentissement de la fréquence cardiaque
- Accélération de la fréquence cardiaque
- Essoufflement
- Lésion de reperfusion (pas de reflux ou reflux lent) : flux altéré dans les artères cardiaques après les avoir réouvertes.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5 Comment conserver Angiox ?**

Étant donné qu'Angiox est un médicament utilisé uniquement en milieu hospitalier, la conservation d'Angiox est la responsabilité des professionnels de santé.

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Poudre lyophilisée: A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Solution reconstituée: A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Solution diluée: A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

La solution doit être claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.  
Le docteur vérifiera la solution et la jettera, si elle contient des particules ou est décolorée.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient l'Angiox**

- La substance active est la bivalirudine.
- Chaque flacon contient 250 mg de bivalirudine.
- Après reconstitution, (addition de 5 ml d'eau pour injection dans le flacon pour dissoudre la poudre), 1 ml contient 50 mg de bivalirudine.
- Après dilution, (mélange de 5 ml de la solution reconstituée dans la poche à perfusion [volume total de 50 ml] de solution glucosée ou de solution de chlorure de sodium) 1 ml contient 5 mg de bivalirudine.

Les autres composants sont le mannitol et l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

### **Qu'est-ce qu'Angiox et contenu de l'emballage extérieur**

Angiox est une poudre pour concentré pour solution pour injection ou perfusion (poudre pour concentré).

Angiox est une poudre blanche à blanc cassé conservée dans un flacon en verre.

Angiox est disponible en boîtes en carton de 10 flacons.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant**

The Medicines Company UK Limited  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
ROYAUME-UNI

### **Fabricant**

Hälsa Pharma GmbH  
Nikolaus Dürkopp-Str. 4A  
33602 Bielefeld  
ALLEMAGNE

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**België/Belgique/Belgien**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel : +32 (0) 80081522  
ou/oder +32 (0) 27006752  
Email/E-Mail :  
medical.information@themedco.com

**България**

The Medicines Company UK Ltd  
Тел.: 00800 1103246  
или +359(0) 24916041  
e-mail: medical.information@themedco.com

**Česká republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +420 800050070  
nebo +420 239018449  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Danmark**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.nr.: +45 80251618  
eller +45 43314966  
E-mail : medical.information@themedco.com

**Deutschland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +49 (0) 8007238819  
oder +49 (0) 69299571318  
E-Mail : medical.information@themedco.com

**Eesti**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. : +372 8000044560  
või +372 8801076  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Ελλάδα**

Ferrer-Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 5281700

**España**

Ferrer Farma, S.A.  
Tel.: +34 93 600 37 00

**France**

The Medicines Company France SAS  
Tél : +33 (0)805542540  
ou + 33 (0)1 41 29 75 75  
ou + 33 (0)1 57 32 92 42  
Email : medical.information@themedco.com

**Lietuva**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. Nr.: +370 880031794  
arba +370 852140678  
El. paštas: medical.information@themedco.com

**Luxembourg/Luxemburg**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel : +352 80028211  
ou/oder +352 24871691  
Email/E-Mail :  
medical.information@themedco.com

**Magyarország**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. : +36 (0) 680986235  
vagy +36 (0) 617777410  
E-mail : medical.information@themedco.com

**Malta**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +356 80062399  
jew +356 27780987  
Email : medical.information@themedco.com

**Nederland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +31 (0) 8003712001  
of +31 (0) 707709201  
Email : medical.information@themedco.com

**Norge**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.: +47 80056935  
eller +47 22310956  
E-post: medical.information@themedco.com

**Österreich**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +43 (0) 800070265  
oder +43 (0) 1206092417  
E-Mail : medical.information@themedco.com

**Polska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +48 800702695  
lub +48 223060790  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Portugal**

Ferrer Portugal, S.A.  
Tel.: +351 21 444 96 00

**Hrvatska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: 00800 843 633 26  
ili +41 44 828 1084  
Email: medical.information@themedco.com

**Ireland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +353 1800812065  
or +353 (0)19075583  
Email : medical.information@themedco.com

**Ísland**

The Medicines Company UK Ltd  
Sími : +354 8007260  
eða +41 44 828 1084  
Netfang :  
medical.information@themedco.com

**Italia**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +39 800979546  
o +39 (0)291294790  
Email: medical.information@themedco.com

**Κύπρος**

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ:  
Τηλ: +357-22677710

**Latvija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tālrs. +371 80004842  
vai +371 67859709  
E-pasts: medical.information@themedco.com

**România**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: 00800 843 633 26  
sau +41 44 828 1084  
E-mail : medical.information@themedco.com

**Slovenija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +386 (0) 80080631  
ali +386 (0) 18888602  
E-pošta: medical.information@themedco.com

**Slovenská republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +421 (0 ) 268622610  
alebo +421 (0) 268622610  
Email : medical.information@themedco.com

**Suomi/Finland**

The Medicines Company UK Ltd  
Puh./tel. +358 (0) 800774218  
tai +358 (0) 972519943  
S-posti: medical.information@themedco.com

**Sverige**

The Medicines Company UK Ltd  
Tfn : +46 (0) 20100527  
eller +46 (0) 859366368  
E-post : medical.information@themedco.com

**United Kingdom**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +44 (0)800 587 4149  
or +44 (0)203 684 6344  
Email : medical.information@themedco.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>.

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Les professionnels de la santé doivent se référer au Résumé des caractéristiques du produit pour toutes les informations ayant trait à la prescription.

Angiox est indiqué en tant qu'anticoagulant chez les patients adultes subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une ICP primaire.

Angiox est également indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce.

Angiox doit être administré avec de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel.

### **Instructions pour la préparation**

La préparation et l'administration d'Angiox doivent suivre des procédures aseptiques.

Ajouter 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans un flacon d'Angiox et mélanger doucement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit claire.

Prélever 5 ml de la solution obtenue dans le flacon puis les diluer dans un volume total de 50 ml de solution glucosée à 5 % pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection, afin d'obtenir une concentration finale de bivalirudine de 5 mg/ml.

La solution reconstituée/diluée doit être inspectée pour vérifier qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle ne présente pas de décoloration. Les solutions contenant des particules ne doivent pas être utilisées.

La solution reconstituée/diluée sera une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur localement.

### **Incompatibilités**

Les médicaments suivants ne doivent pas être administrés dans la même perfusion intraveineuse que la bivalirudine, parce que cela peut se traduire par la formation d'un trouble, la formation de microparticules ou une précipitation importante: altéplase, chlorhydrate d'amiodarone, amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine (HCl), diazépam, édisylate de prochlorpérazine, rétéplase, streptokinase et chlorhydrate de vancomycine.

Les six produits médicamenteux suivants font preuve d'incompatibilités dose-concentration avec la bivalirudine. Voir rubrique 6.2 pour le résumé des concentrations compatibles et incompatibles de ces composés. Les médicaments incompatibles à plus fortes concentrations avec la bivalirudine sont : le chlorhydrate de dobutamine, la famotidine, le lactate d'halopéridol, le chlorhydrate de labétalol, le lorazépam et le HCl de prométhazine.

### **Contre-indications**

Angiox est contre-indiqué chez les patients:

- présentant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients du produit mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux hirudines ;
- présentant un saignement actif ou un risque accru de saignement en raison de troubles de l'hémostase et/ou de troubles irréversibles de la coagulation ;
- présentant une hypertension sévère non contrôlée
- présentant une endocardite bactérienne subaiguë.
- atteints d'insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) ainsi que chez les patients sous dialyse. (voir rubrique 4.3 du RCP).



## **Posologie**

### *Patients bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), y compris patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) bénéficiant d'une ICP primaire*

La dose recommandée de bivalirudine pour les patients bénéficiant d'une ICP est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse à la vitesse de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure pendant au moins toute la durée de l'intervention. La perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure peut se poursuivre jusqu'à 4 heures après l'ICP et être continuée par la suite à une dose réduite de 0,25 mg/kg de poids corporel/heure pendant 4 à 12 heures supplémentaires, selon les besoins cliniques. Chez les patients présentant un IDM ST+, la perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure doit être poursuivie jusqu'à 4 heures après l'ICP et continuée à une dose réduite de 0,25 mg/kg/h pendant 4 à 12 heures supplémentaires, selon les besoins cliniques (voir rubrique 4.4)

Après une ICP primaire, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme correspondant à une ischémie myocardique.

### *Patients atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)*

Pour les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) recevant un traitement médical, la dose initiale recommandée de bivalirudine est un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h.

Les patients faisant l'objet d'un traitement conservateur médical peuvent continuer la perfusion de 0,25 mg/kg/h pendant 72 heures.

Si le patient recevant un traitement médical doit bénéficier d'une ICP, un bolus additionnel de 0,5 mg/kg de bivalirudine doit être administré avant l'intervention et la perfusion augmentée à 1,75 mg/kg/h durant l'intervention.

Après l'ICP, la perfusion, ramenée à 0,25 mg/kg/h peut être maintenue pendant 4 à 12 heures si cela se justifie d'un point de vue clinique.

Pour les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronaire sans CEC, la perfusion intraveineuse de bivalirudine doit être maintenue jusqu'à l'intervention. Juste avant l'opération, un bolus intraveineux de 0,5 mg/kg doit être administré suivi d'une perfusion intraveineuse de 1,75 mg/kg/h durant l'intervention.

Pour les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronaire avec CEC, la perfusion intraveineuse de bivalirudine devra être maintenue jusqu'à 1 heure avant l'opération, après quoi la perfusion devra être arrêtée et le patient traité avec de l'héparine non fractionnée (HNF).

Pour garantir l'administration appropriée de la bivalirudine, le produit complètement dissous, reconstitué et dilué doit être bien mélangé avant d'être administré (voir rubrique 6.6). Le bolus doit être administré par une poussée intraveineuse rapide afin d'assurer qu'il soit diffusé totalement chez le patient avant le début de la procédure.

Les tubulures de perfusion intraveineuse doivent être amorcées avec la bivalirudine pour assurer la continuité de la perfusion de médicament après l'administration du bolus.

La dose perfusée doit être instaurée immédiatement après l'administration du bolus, assurant ainsi l'administration au patient avant la procédure, et de manière continue et ininterrompue pendant toute la durée de la procédure. La sécurité et l'efficacité d'un bolus de bivalirudine n'ont pas été évaluées lorsqu'il n'est pas suivi d'une perfusion continue, et cela n'est pas recommandé, même dans le cadre prévu d'une ICP courte.

Un allongement du temps de coagulation activée (TCA) peut indiquer que le patient a déjà reçu de la bivalirudine.

#### *Insuffisance rénale*

Angiox est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) ainsi que chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.3).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose SCA (bolus de 0,1 mg/kg ; perfusion de 0,25 mg/kg/h).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (TFG 30-59 ml/min) bénéficiant d'une ICP (qu'ils soient traités avec la bivalirudine pour SCA ou non), la vitesse de perfusion doit être abaissée à 1,4 mg/kg/h. Le bolus administré devra être conforme à la posologie SCA ou ICP décrite ci-dessus.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

(Pour toutes les informations relatives à la posologie, voir rubrique 4.2 du RCP).

### **Conservation**

4 ans

Solution reconstituée: La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2° C et 8° C. À conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C). Ne pas congeler.

Solution diluée : la stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures à 25° C. À conserver à une température ne dépassant pas 25° C. Ne pas congeler.