

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BIVALIRUDINE POUR INJECTION

Poudre pour injection

250 mg/fiole

Norme reconnue

Inhibiteur direct de la thrombine

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

Date de révision : 4 juillet 2016

N° de contrôle de soumission : 195922

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 15 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 15 |
| SURDOSAGE..... | 21 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 21 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 23 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 24 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 25 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 25 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 26 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 34 |
| TOXICOLOGIE..... | 36 |
| RÉFÉRENCES | 39 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 41 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

| Voie d'administration | Forme posologique/ Concentration | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---|---|
| Injection intraveineuse | 250 mg/fiole | Mannitol, trifluoroacétate et hydroxyde de sodium <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La Bivalirudine pour injection est indiquée en tant qu'anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronarienne percutanée (ICP) et dans le traitement des patients exposés à un risque modéré ou élevé de syndrome coronarien aigu dû à l'angor instable ou à un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IMSÉSST), chez qui une ICP précoce est prévue [voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EMPLOI SUIVANT L'ADMINISTRATION D'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) OU DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPMI)**].

La Bivalirudine pour injection est également indiquée dans le traitement des patients présentant un syndrome coronarien aigu attribuable à un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉSST) qui subissent une intervention coronarienne percutanée (ICP).

La Bivalirudine pour injection est destinée à être administrée en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) et n'a été étudiée que chez des patients recevant un traitement concomitant par l'AAS. L'administration de clopidogrel est également possible.

La Bivalirudine pour injection est également indiquée chez les patients atteints ou à risque d'une thrombocytopénie induite par l'héparine ou d'un syndrome thrombotique avec thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH/STTH) subissant une ICP ou une chirurgie cardiaque. La Bivalirudine pour injection peut être administrée avec ou sans AAS chez les patients subissant une chirurgie cardiaque.

L'innocuité et l'efficacité de la Bivalirudine pour injection n'ont pas été établies chez les patients souffrant de syndrome coronaire aigu qui n'ont pas subi d'ICP.

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune étude clinique portant sur la Bivalirudine pour injection n'a été réalisée chez des patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

La Bivalirudine pour injection est contre-indiquée chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Une hémorragie active incontrôlable
- Des troubles majeurs de coagulation sanguine
- Un ulcère gastrique ou duodéal grave
- Une hémorragie cérébrale
- Un traumatisme cérébro-spinal grave
- Une endocardite bactérienne
- Une hypertension grave non maîtrisée
- Une rétinopathie diabétique ou hémorragique
- Utilisation proximale de l'anesthésie rachidienne ou d'une épidurale

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La Bivalirudine pour injection ne doit pas être administrée par voie intramusculaire.

Il n'existe pas d'antidote connu à la bivalirudine. La bivalirudine est hémodialysable (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Thrombose aiguë de l'endoprothèse : Une thrombose aiguë consécutive à la pose d'une endoprothèse (< 24 heures) a été observée chez des patients présentant un IMÉSSST soumis à une ICP primaire et a été prise en charge par une revascularisation du vaisseau cible (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, ÉTUDE HORIZONS et ESSAIS CLINIQUES, ÉTUDE HORIZONS**). Les patients doivent rester au moins 24 heures dans un service en mesure de prendre en charge les complications ischémiques et faire l'objet d'un suivi étroit après l'ICP primaire en vue de détecter tous signes et symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique.

Une incidence accrue de thrombose aiguë de l'endoprothèse a été signalée chez les patients présentant un IMÉSSST qui ont subi une ICP primaire. La majorité de ces cas n'ont pas été mortels. Ce risque accru de thrombose aiguë de l'endoprothèse a été observé dans les 4 heures suivant la fin de l'intervention chez des patients dont la perfusion de bivalirudine a été interrompue à la fin de l'intervention ou poursuivie à la dose réduite de 0,25 mg/kg/heure.

Brachythérapie : Aucune étude clinique formelle n'a été entreprise à ce jour avec la bivalirudine comme anticoagulant principal lorsqu'une brachythérapie (bêta ou gamma) avec cathéter est exécutée pour réduire le risque de resténose après la pose d'une endoprothèse (stent). Par conséquent, la bivalirudine n'est pas recommandée durant les interventions de brachythérapie.

Un risque accru de formation d'un thrombus, potentiellement mortel, a été associé à l'utilisation de la bivalirudine dans la brachythérapie gamma.

Chirurgie cardiaque : Lorsque la bivalirudine est utilisée dans le cadre d'une chirurgie cardiaque, il convient d'éviter les techniques qui favorisent la stagnation du sang ou des solutions sanguines. Les taux locaux de bivalirudine peuvent diminuer en raison de la dégradation du médicament par les protéases présentes dans le sang en contact avec la plaie ou des surfaces étrangères, ce qui peut entraîner la formation locale de caillots. Au cours de la chirurgie, il faut veiller à ce que le sang ne stagne pas dans les greffons; préférablement, ces derniers doivent être conservés *ex vivo* et testés au moyen d'une solution saline plutôt que du sang afin d'en vérifier l'écoulement et les fuites. Des précautions doivent être prises pour éviter une stase dans l'artère mammaire interne après le prélèvement. Une circulation extracorporelle (CEC) doit être mise en place en accordant une attention particulière aux lignes de dérivation remplies de sang puis clampées, ainsi que les lignes de perfusion utilisées de façon intermittente.

Troubles hématologiques

Hémorragie : Une hémorragie peut apparaître conjointement avec l'utilisation d'un médicament anticoagulant. Tous comme les autres anticoagulants, la bivalirudine doit être l'objet de précautions extrêmes lors de son utilisation chez des patients présentant un risque accru d'hémorragie. Les hémorragies peuvent avoir lieu à un endroit quelconque au cours d'un traitement par bivalirudine. Une baisse inattendue de l'hématocrite ou de la tension artérielle devrait conduire à la recherche d'une hémorragie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragies** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Troubles immunitaires

Immunogénicité/réexposition : Dans les études *in vitro*, la bivalirudine n'a entraîné aucune agrégation plaquettaire dans le sérum des patients ayant des antécédents de TIH/STTH.

Parmi les 494 patients qui ont reçu la bivalirudine pendant les études cliniques et chez qui l'on a cherché des anticorps, deux ont présenté des tests positifs de détection anti-bivalirudine apparus au cours du traitement. Aucun de ces deux cas n'a démontré d'évidence clinique de réactions allergique ou anaphylactique, et aucun contre-test n'a été réalisé. Neuf autres patients dont les tests initiaux étaient positifs se sont avérés négatifs lors du deuxième test. Aucun des quinze patients soumis deux fois à la bivalirudine n'a développé d'anticorps.

Interférence avec les épreuves de laboratoire

La Bivalirudine a un effet sur le rapport international normalisé (RNI). Par conséquent, chez les patients ayant été traités par la bivalirudine, il est possible que les mesures du RNI ne permettent pas de déterminer la dose appropriée de warfarine.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude portant sur l'évaluation de la bivalirudine chez les femmes enceintes n'est disponible.

Les études chez les rats et chez les lapins n'ont pas démontré de diminution de la fécondité ni de risques pour le fœtus imputable à la bivalirudine à des doses pertinentes sur le plan clinique. Étant donné que les études de reproduction chez les animaux ne sont pas toujours prédictives des réactions chez les humains, la bivalirudine ne devrait être utilisée au cours de la grossesse que lorsque ceci est nettement nécessaire.

Dans le cadre d'une ICP, la bivalirudine est destinée à l'utilisation avec l'AAS (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**). En raison de possibles effets indésirables chez les nouveau-nés et du risque potentiel d'augmenter les saignements de la mère, particulièrement au cours du troisième trimestre, la bivalirudine et l'AAS ne devraient être utilisés conjointement durant la grossesse qu'avec prudence et uniquement si les effets bénéfiques sont largement supérieurs aux risques.

Femmes qui allaitent : On ignore si la bivalirudine est excrétée dans le lait maternel. Puisque beaucoup de médicaments le sont, il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre la bivalirudine à une mère qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la bivalirudine chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Lors des études cliniques, environ 45 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans, et 18 % d'entre eux étaient âgés de ≥ 75 ans. Une plus grande incidence d'hémorragies a été rapportée chez les patients plus âgés comparativement aux patients plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Comme pour tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques peuvent survenir. Les facteurs de risques d'hémorragie identifiés avec l'usage de la bivalirudine sont : l'âge, le sexe féminin et l'utilisation concomitante de médicaments dont les risques d'hémorragies sont connus, tels que l'héparine, la warfarine et les thrombolytiques. Ces risques sont comparables à ceux observés chez les patients traités par l'héparine. Des pétéchies ou une tendance accrue aux ecchymoses peuvent précéder une hémorragie franche. Les signes précurseurs d'hémorragie peuvent comprendre de l'épistaxis, de l'hématurie ou du méléna. L'hémorragie peut se produire n'importe où et peut être difficile à détecter; par exemple, l'hémorragie rétropéritonéale. L'hémorragie peut également se produire au site d'une intervention chirurgicale. Des hémorragies majeures, telles que des hémorragies rétropéritonéales ou intracrâniennes, ont été associées à l'utilisation de la bivalirudine et, dans certains cas, celles-ci ont abouti au décès.

Étude ACUITY (angor instable/IMSÉSST) : Lors des études portant sur le syndrome coronarien aigu (SCA), la nature et la gravité des effets indésirables observés dans le groupe sous bivalirudine et dans les autres groupes de traitement ont été similaires; les effets indésirables étaient représentatifs de ceux observés lors des études sur le SCA. Peu de patients ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables. La fréquence globale et les types d'effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement étaient similaires dans les groupes de traitement. Très peu de ces effets ont été associés à des hémorragies.

Étude HORIZONS (IMÉSST traité par ICP primaire) : Pendant les 30 premiers jours de l'étude, 0,7 % des patients recevant la bivalirudine et 0,6 % des patients recevant de l'héparine ont signalé un effet indésirable grave menant à l'abandon de l'étude. Les types d'effets signalés dans chaque groupe étaient similaires; le choc cardiogénique a été le seul effet indésirable signalé par $> 0,1$ % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Étude REPLACE-2 (ICP) : Les effets indésirables observés durant les études cliniques ont été comparables entre le groupe de patients traités par bivalirudine et ceux du groupe témoin. Les effets indésirables ont été semblables à ceux observés lors des études sur les ICP. Dans les études cliniques, les effets indésirables menant à l'interruption du traitement se sont produits chez 2 % des patients traités par la bivalirudine et 7 % des patients traités par l'héparine.

Études CHOOSE et EVOLUTION (chirurgie cardiaque) : Dans le cadre d'études cliniques, les effets indésirables les plus souvent observés dans le groupe traité par la bivalirudine et dans le groupe témoin ont été l'épanchement pleural, l'atélectasie et la fibrillation auriculaire; ces effets sont couramment observés à la suite d'une chirurgie cardiaque.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Hémorragies :

Étude ACUITY (angor instable/IMSÉSST)

Lors de l'étude ACUITY à laquelle participaient 13 819 patients souffrant de SCA, on a observé des taux d'hémorragies et de transfusions plus faibles et statistiquement significatifs chez les patients recevant la bivalirudine en monothérapie, comparativement à ceux recevant de l'héparine en association avec un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa (IGP). On n'a constaté aucune différence sur le plan statistique quant aux taux d'hémorragies lorsqu'on a comparé les traitements d'association bivalirudine-IGP et héparine-IGP (Tableau 1).

| Tableau 1 : Taux d'hémorragies – Étude ACUITY | | | |
|--|---|---|--|
| | Bivalirudine¹ seule (n = 4 612) | Bivalirudine + IGP (n = 4 606) | Héparine* + IGP* (HNF ou énoxaparine) (n = 4 603) |
| Étude ACUITY – Hémorragies : | | | |
| - Majeures ² | 3,0 % | 5,3 % | 5,7 % |
| - Mineures ³ | 12,9 % | 21,8 % | 21,6 % |
| Critères TIMI – Hémorragies⁴ : | | | |
| - Majeures | 0,9 % | 1,6 % | 1,9 % |
| - Mineures | 3,7 % | 6,1 % | 6,4 % |
| Transfusions | 1,6 % | 2,6 % | 2,7 % |

¹ Des IGP ont été administrés à moins de 7 % des patients du groupe sous bivalirudine en raison de complications liées à l'intervention.

² Défini comme étant l'apparition de l'un des événements hématologiques suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie intraoculaire, transfusion d'unités de sang/produits sanguins, baisse du taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 4 g/dL que le site de l'hémorragie soit identifié ou non, perte de sang spontanée ou non avec une baisse du taux d'Hb ≥ 3 g/dL, nouvelle opération chirurgicale en raison d'une hémorragie, hémorragie du champ opératoire nécessitant une intervention chirurgicale ou radiologique ou hématome ≥ 5 cm au point de ponction.

³ Défini comme étant une hémorragie observée qui ne satisfait pas aux critères d'évaluation d'une hémorragie majeure.

⁴ Hémorragies majeures définies selon les critères TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) : hémorragie intracrânienne, ou baisse du taux ajusté d'Hb > 5 g/dL ou baisse de 15 % du taux d'hématocrite; hémorragies mineures définies comme une baisse du taux ajusté d'Hb de 3 à < 5 g/dL ou une baisse du taux ajusté d'hématocrite de 9 à < 15 %, entraînée par une hématurie, une hématurie, un hématome, une hémorragie rétro-péritonéale ou une baisse du taux ajusté d'Hb > 4 g/dL sans hémorragie.

* Héparine non fractionnée (HNF) ou énoxaparine.

Étude HORIZONS (IMÉSST traité par ICP primaire)

Les données suivantes sur les effets indésirables sont basées sur une étude clinique portant sur la bivalirudine chez des patients présentant un IMÉSST et soumis à une ICP; 1 800 patients ont reçu la bivalirudine en monothérapie à l'issue de la répartition aléatoire et 1 802 patients, l'héparine non fractionnée en association avec un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Le taux d'hémorragies majeures (selon les critères de l'étude ACUIITY) dans le groupe recevant la bivalirudine a été statistiquement supérieur à celui observé dans le groupe recevant l'association héparine non fractionnée et inhibiteur de la GP IIb/IIIa ($p < 0,0001$) (Tableau 2). Les saignements majeurs se sont produits le plus fréquemment au niveau du site de ponction. L'effet indésirable le plus fréquent a été un hématome < 5 cm au point de ponction. Une thrombocytopénie a été signalée chez 26 (1,6 %) patients traités par la bivalirudine et chez 67 (3,9 %) patients traités par l'association héparine non fractionnée et inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

| Tableau 2 : Taux d'hémorragies - Étude HORIZONS | | |
|--|-----------------------------|--|
| | Bivalirudine (n = 1 800) | HNF + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (n = 1 802) |
| Étude ACUIITY - Hémorragies | | |
| - Majeures ¹ | 5,1 % | 8,8 % |
| Hémorragies – critères TIMI | | |
| - Majeures ² | 1,8 % | 3,2 % |
| - Mineures ³ | 2,3 % | 4,3 % |
| Étude GUSTO - Hémorragies⁴ | | |
| - Graves/menaçant le pronostic vital | 0,5 % | 0,6 % |
| - Modérées | 3,2 % | 5,2 % |
| - Légères | 3,4 % | 5,8 % |
| ¹ Définie comme étant l'apparition de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie intraoculaire, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie du champ opératoire nécessitant une intervention chirurgicale, radiologique ou autre, hématome ≥ 5 cm au point de ponction, baisse du taux d'hémoglobine ≥ 4 g/dL sans hémorragie manifeste, baisse du taux d'hémoglobine ≥ 3 g/dL avec hémorragie manifeste, nouvelle opération chirurgicale en raison d'une hémorragie ou transfusion d'unités de sang/produits sanguins. | | |
| ² Hémorragies majeures définies selon les critères TIMI (<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>) : hémorragie intracrânienne ou hémorragie associée à une baisse du taux d'hémoglobine ≥ 5 g/dL (ou ≥ 15 % du taux d'hématocrite). | | |
| ³ Hémorragies mineures définies selon les critères TIMI : <u>Hémorragie observée</u> : baisse du taux d'hémoglobine ≥ 3 g/dL (ou baisse ≥ 9 % du taux d'hématocrite); <u>Sans hémorragie observée</u> : baisse du taux d'hémoglobine ≥ 4 g/dL (ou baisse ≥ 12 % du taux d'hématocrite). | | |
| ⁴ Hémorragies définies selon les critères de l'étude GUSTO (<i>Global use of strategies to open occluded coronary arteries</i>) : <u>Grave ou menaçant le pronostic vital</u> : Hémorragie intracrânienne ou hémorragie avec atteinte hémodynamique dictant une intervention; <u>Modérée</u> : hémorragie dictant une transfusion, mais sans atteinte hémodynamique. | | |

Étude REPLACE-2 (ICP) et étude BAT (ACTP)

Lors d'une étude à double insu visant à évaluer 6 010 patients subissant une ICP, on a observé des taux d'hémorragies, de transfusions et de thrombocytopénie plus faibles et statistiquement significatifs chez les patients recevant la bivalirudine et un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (IGP) au besoin (7,2 %; voir **ESSAIS CLINIQUES**) que chez ceux recevant de l'héparine et un IGP, tel que l'indique le Tableau 3. On a observé des hémorragies majeures chez 2,4 % des patients traités par la bivalirudine et un IGP comparativement à 4,1 % chez les patients traités par l'héparine et un IGP.

| Tableau 3 : Événements hématologiques majeurs – Étude REPLACE-2 (analyse d'innocuité) | | | |
|--|-----------------------------------|--|-----------------|
| | Bivalirudine n = 2 914 | Héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa n = 2 987 | Valeur p |
| % de patients avec hémorragie majeure¹ | 2,3 % | 4,0 % | < 0,001 |
| Site d'hémorragie inaccessible : | | | |
| - Hémorragie rétro-péritonéale | 0,2 % | 0,5 % | 0,069 |
| - Hémorragie intracrânienne | < 0,1 % | 0,1 % | 1 |
| - Transfusion sanguine (toute hémorragie) | 1,5 % | 2,5 % | 0,009 |
| Site d'hémorragie accessible : | | | |
| - Hémorragie d'emplacement de la gaine | 0,9 % | 2,4 % | < 0,001 |
| % de patients avec hémorragie mineure² | 13,6 % | 25,8 % | < 0,001 |
| Hémorragie – critères TIMI³ : | | | |
| - Majeure et mineure | 1,9 % | 3,8 % | < 0,001 |
| Thrombocytopénie⁴ : | | | |
| < 100 000 mm ³ | 0,7 % | 1,7 % | < 0,001 |
| < 50 000 mm ³ | 0,3 % | 0,6 % | 0,039 |
| ¹ Défini comme étant l'apparition de l'un des événements hématologiques suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétro-péritonéale, transfusion ≥ 2 unités de sang/produits sanguins, baisse du taux d'Hb > 4 g/dL, que le site de l'hémorragie soit identifié ou non, perte de sang spontanée ou non avec une baisse du taux d'Hb ≥ 3 g/dL. ² Défini comme étant une hémorragie observée qui ne satisfait pas les critères d'évaluation d'une hémorragie majeure. ³ Défini comme étant une hémorragie intracrânienne, une baisse du taux ajusté d'Hb > 5 g/dL, une hématurie ou une hématurie macroscopique spontanée, une hémorragie associée à une baisse du taux ajusté d'Hb > 3 g/dL ou une baisse du taux ajusté d'Hb > 4 g/dL sans hémorragie. ⁴ Numération plaquettaire < 100 000 et réduction > 25 % par rapport aux valeurs initiales, ou < 50 000. | | | |

Lors de deux études randomisées à double insu évaluant 4 312 patients souffrant d'angor instable et subissant une angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP), on a observé des taux d'hémorragies majeures et de transfusions sanguines moins élevés chez les patients recevant la bivalirudine que chez ceux recevant de l'héparine (Tableau 4). Il convient de noter que la dose de comparaison d'héparine utilisée dans ces études était de 175 UI/kg, une dose significativement plus élevée que celle actuellement utilisée (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Tableau 4 : Hémorragies majeures et transfusions dans l'étude BAT : tous les patients¹ pendant la période d'hospitalisation

| | Bivalirudine n = 2161 | Héparine n = 2151 |
|---|----------------------------------|------------------------------|
| Nombre (%) de patients avec une hémorragie majeure ² | 79 (3,7) | 199 (9,3) |
| - Baisse \geq 3 g/dL du taux d'Hb | 41 (1,9) | 124 (5,8) |
| - Baisse \geq 5 g/dL du taux d'Hb | 14 (< 1) | 47 (2,2) |
| - Hémorragie rétro-péritonéale | 5 (< 1) | 15 (< 1) |
| - Hémorragie intracrânienne | 1 (< 1) | 2 (< 1) |
| - Transfusion requise | 43 (2,0) | 123 (5,7) |

¹ Le temps de céphaline activée (TCA ou TTP) n'était plus surveillé après l'atteinte d'un TCA cible.

² Hémorragie majeure définie comme étant l'apparition de l'une des hémorragies suivantes : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie cliniquement extériorisée avec une baisse du taux d'hémoglobine \geq 3 g/dL ou conduisant à une transfusion \geq 2 unités de sang. Ce tableau comprend des données concernant la totalité de la période d'hospitalisation.

Études CHOOSE et EVOLUTION (chirurgie cardiaque)

Dans le cadre des études CHOOSE et EVOLUTION, la fréquence des transfusions de produits sanguins a été moindre dans le groupe recevant la bivalirudine (Tableau 5). L'incidence des hémorragies majeures et le volume médian total des pertes sanguines postopératoires ont été similaires dans tous les groupes.

Tableau 5 : Résumé des données sur l'innocuité, liées aux hémorragies au Jour 7/au congé de l'hôpital tirées des études CHOOSE et des études regroupées sur la chirurgie cardiaque avec ou sans circulation extracorporelle (CEC) (analyse d'innocuité)

| Paramètre | Études CHOOSE (TIH/STTH) ¹ | | | | Études regroupées (avec et sans TIH/STTH) ¹ | | | |
|---|---------------------------------------|---|---------------------------------|---|--|--|----------------------------------|---|
| | Avec CEC | | Sans CEC | | Avec CEC | | Sans CEC | |
| | Bivalirudine n = 49 n (%) | Témoin historique n = 75 n (%) | Bivalirudine n = 51 n (%) | Témoin historique n = 36 n (%) | Bivalirudine n = 147 n (%) | Héparine/ protamine n = 121 n (%) | Bivalirudine n = 152 n (%) | Héparine/ protamine n = 88 n (%) |
| Fréquence des transfusions | 41 (83,7) | 69 (92,0) | 27 (52,9) | 32 (88,9) | 98 (66,7) | 94 (77,7) | 73 (48,0) | 61 (69,3) |
| Patients ayant subi des hémorragies majeures | 2 (4,1) | 6 (8,0) | 2 (3,9) | 3 (8,3) | 8 (5,4) | 6 (5,0) | 11 (7,2) | 5 (5,7) |
| Patients ayant des hémorragies persistantes nécessitant une intervention supplémentaire | 2 (4,1) | 4 (5,3) | 2 (3,9) | 3 (8,3) | 8 (5,4) | 5 (4,1) | 10 (6,6) | 5 (5,7) |
| Volume médian total des pertes sanguines postopératoires (mL) jusqu'à 24 heures | n = 47 | n = 62 | n = 51 | n = 35 | n = 143 | n = 106 | n = 131 | n = 75 |
| | 880,0 | 797,5 | 780,0 | 990,0 | 815,0 | 750,0 | 713,0 | 750,0 |

¹ Dix patients historiques des études CHOOSE ayant reçu un anticoagulant autre que l'héparine/protamine ont été exclus de cette analyse.

Autres effets indésirables :

Étude ACUITY (angor instable/IMSÉSST)

Lors de l'étude ACUITY à laquelle participaient 13 819 patients souffrant d'angor instable ou ayant subi un IMSÉSST, on a observé un taux d'effets indésirables non hémorragiques similaire chez les patients traités par la bivalirudine et chez ceux recevant de l'héparine et un IGP. Au sein du groupe sous bivalirudine, aucun effet indésirable n'est survenu à une fréquence supérieure à 0,1 %.

Étude HORIZONS (IMÉSST traité par ICP primaire)

Lors de l'étude HORIZONS, 55,1 % de tous les patients recevant la bivalirudine ont manifesté au moins un effet indésirable, et 8,7 % ont manifesté un effet indésirable du médicament. Les effets indésirables le plus souvent signalés ont été les mêmes dans les deux groupes de traitement et comprenaient l'hypotension, la tachycardie ventriculaire, les douleurs thoraciques et la bradycardie.

Le Tableau 6 résume les effets indésirables individuels le plus souvent signalés (chez > 2 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement) au cours des 30 premiers jours de l'étude HORIZONS, sans égard au lien avec le médicament à l'étude. Aucun effet indésirable n'a été signalé par plus de 8 % des patients de la population étudiée sur le plan de l'innocuité.

| Tableau 6 : Effets indésirables signalés chez > 2 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude HORIZONS (analyse de l'innocuité) | | | |
|--|-------------------------------------|---|--------------------------|
| Terme retenu | Nombre de patients (%) | | |
| | Bivalirudine (n = 1 749) | HNF + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (n = 1 818) | TOTAL (n = 3 567) |
| Tous EI confondus | 964 (55,1) | 1060 (58,3) | 2024 (56,7) |
| Hypotension | 134 (7,7) | 142 (7,8) | 276 (7,7) |
| Tachycardie ventriculaire | 109 (6,2) | 122 (6,7) | 228 (6,4) |
| Douleur thoracique | 114 (6,5) | 114 (6,3) | 228 (6,4) |
| Bradycardie | 82 (4,7) | 97 (5,3) | 179 (5,0) |
| Fibrillation auriculaire | 67 (3,8) | 87 (4,8) | 154 (4,3) |
| Hématome | 42 (2,4) | 87 (4,8) | 129 (3,6) |
| Fibrillation ventriculaire | 68 (3,9) | 57 (3,1) | 125 (3,5) |
| Hémorragie | 38 (2,2) | 75 (4,1) | 113 (3,2) |
| Dorsalgie | 44 (2,5) | 59 (3,2) | 103 (2,9) |
| Céphalées | 50 (2,9) | 55 (3,0) | 105 (2,9) |
| Insuffisance cardiaque | 56 (3,2) | 48 (2,6) | 104 (2,9) |
| Nausées | 42 (2,4) | 52 (2,9) | 94 (2,6) |
| Pyrexie | 37 (2,1) | 48 (2,6) | 85 (2,4) |
| Baisse du taux d'hémoglobine | 39 (2,2) | 50 (2,8) | 89 (2,5) |
| Troubles cardiovasculaires | 48 (2,7) | 31 (1,7) | 79 (2,2) |
| Hémorragie au point d'injection | 24 (1,4) | 52 (2,9) | 76 (2,1) |
| Lésion liée à la reperfusion | 40 (2,3) | 28 (1,5) | 68 (1,9) |
| Anémie | 24 (1,4) | 39 (2,1) | 63 (1,8) |

Étude REPLACE-2 (ICP) et étude BAT (ACTP)

Lors de l'étude REPLACE-2, on a signalé un taux d'effets indésirables non hémorragiques similaire dans les deux groupes de traitement, comme l'indique le Tableau 7 ci-dessous

| Tableau 7 : Effets indésirables, autres que l'hémorragie, survenus chez ≥ 2 % des patients dans les deux groupes de traitement de l'étude BAT | | |
|--|-------------------------------------|--|
| Effet indésirable | Groupes de traitement | |
| | Bivalirudine (n = 2 914) | Héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (n = 2 987) |
| | Nombre de patients (%) | |
| Appareil cardiovasculaire | | |
| Hypotension | 91 (3,1) | 120 (4,0) |
| Angine de poitrine | 155 (5,3) | 156 (5,2) |
| Appareil gastro-intestinal | | |
| Nausées | 86 (3,0) | 96 (3,2) |
| Divers | | |
| Dorsalgie | 268 (9,2) | 263 (8,8) |
| Douleur | 98 (3,4) | 72 (2,4) |
| Douleur thoracique | 68 (2,3) | 69 (2,3) |
| Céphalées | 75 (2,6) | 83 (2,8) |
| Douleur au point d'injection | 80 (2,7) | 80 (2,7) |

Tous les effets indésirables, autres que l'hémorragie, observés chez au moins 5 % des patients dans les deux groupes de traitement de l'étude BAT sont présentés au Tableau 8.

Tableau 8 : Effets indésirables autres que l'hémorragie survenus chez ≥ 5 % des patients dans les deux groupes de traitement de l'étude BAT

| Effet indésirable | Groupes de traitement | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | Bivalirudine (n = 2 161) | Héparine (n = 2 151) |
| | Nombre de patients (%) | |
| Appareil cardiovasculaire | | |
| Hypotension | 262 (12) | 371 (17) |
| Hypertension | 135 (6) | 115 (5) |
| Bradycardie | 118 (5) | 164 (8) |
| Appareil gastro-intestinal | | |
| Nausées | 318 (15) | 347 (16) |
| Vomissements | 138 (6) | 169 (8) |
| Dyspepsie | 100 (5) | 111 (5) |
| Appareil génito-urinaire | | |
| Rétention urinaire | 89 (4) | 98 (5) |
| Divers | | |
| Dorsalgie | 916 (42) | 944 (44) |
| Douleur | 330 (15) | 358 (17) |
| Céphalées | 264 (12) | 225 (10) |
| Douleur au point d'injection | 174 (8) | 274 (13) |
| Insomnie | 142 (7) | 139 (6) |
| Douleurs pelviennes | 130 (6) | 169 (8) |
| Anxiété | 127 (6) | 140 (7) |
| Douleur abdominale | 103 (5) | 104 (5) |
| Fièvre | 103 (5) | 108 (5) |
| Nervosité | 102 (5) | 87 (4) |

Études CHOOSE et EVOLUTION (chirurgie cardiaque)

Tous les effets indésirables autres que l'hémorragie observés chez ≥ 5 % des patients dans les deux groupes de traitement sont présentés au Tableau 9. Les effets indésirables notés chez les témoins historiques des études CHOOSE n'ont pas été consignés. Des prolongations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de prothrombine (TP) ont été signalées plus fréquemment dans le groupe traité par la bivalirudine. Cet effet de la bivalirudine serait dû à l'absence d'un agent d'antagonisation et n'a été signalé que par un seul centre. Toutes les autres différences statistiquement significatives quant à la survenue des effets indésirables ont été signalées dans le groupe sous héparine/protamine.

Tableau 9 : Effets indésirables autres que l'hémorragie survenus chez ≥ 5 % des patients dans les deux groupes de traitement lors des études regroupées sur la chirurgie cardiaque

| Effet indésirable | Bivalirudine n = 379 | Héparine/protamine¹ n = 158 |
|---|---------------------------------|---|
| Nombre de patients présentant un effet indésirable | 256 (67,5) | 115 (72,8) |
| Épanchement pleural | 94 (24,8) | 55 (34,8) |
| Fibrillation auriculaire | 59 (15,6) | 28 (17,7) |
| Atélectasie | 49 (12,9) | 37 (23,4) |
| Nausées | 44 (11,6) | 29 (18,4) |
| Anémie SAP | 41 (10,8) | 15 (9,5) |
| Hypotension SAP | 34 (9,0) | 12 (7,6) |
| Temps de thromboplastine partielle activée | 26 (6,9) | 0 (0,0) |
| Douleurs SAP | 26 (6,9) | 23 (14,6) |
| Œdème périphérique | 26 (6,9) | 12 (7,6) |
| Prolongation du temps de prothrombine | 24 (6,3) | 0 (0,0) |
| Épanchement péricardique | 23 (6,1) | 12 (7,6) |
| Constipation | 21 (5,5) | 13 (8,2) |
| Exsudat de plaie | 20 (5,3) | 19 (12,0) |
| Oligurie | 20 (5,3) | 12 (7,6) |
| Vomissements SAP | 18 (4,7) | 13 (8,2) |
| Anxiété | 15 (4,0) | 14 (8,9) |
| Hypertension SAP | 13 (3,4) | 8 (5,1) |
| Douleur thoracique | 12 (3,2) | 10 (6,3) |

¹ N'inclut pas les données de la cohorte historique des études CHOOSE.

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les événements suivants ont rarement été rapportés avec l'utilisation de la bivalirudine, sans qu'on ne puisse définir la cause : thrombocytopénie, urticaire, érythème.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les événements suivants ont été rapportés : hémorragie mortelle; hypersensibilité et réactions allergiques incluant de très rares cas d'anaphylaxie; formation d'un thrombus durant l'ICP avec ou sans brachythérapie intracoronarienne, incluant des rapports de décès; hémorragie des voies respiratoires; tamponnade cardiaque et augmentation du RIN.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Lors d'essais cliniques portant sur des patients subissant une ICP, l'administration concomitante de la bivalirudine avec de l'héparine, de la warfarine ou des thrombolytiques a été associée à un risque accru d'hémorragie majeure comparativement aux patients ne recevant pas de médication concomitante.

L'innocuité et l'efficacité de la bivalirudine n'ont pas été formellement établies lors de l'utilisation en association avec des inhibiteurs de la GP IIb/IIIa. Dans le cadre de deux études cliniques, il a toutefois été noté que l'avantage de la bivalirudine quant aux saignements comparativement à l'héparine ajoutée à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa prévu (Tableaux 1, 3 et 12; voir aussi la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragies**) a été pratiquement annulé lorsqu'un inhibiteur de la GP IIb/IIIa est ajouté à un traitement par la bivalirudine.

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer les interactions médicamenteuses avec la bivalirudine. Des études cliniques évaluant les effets pharmacodynamiques et fournissant l'information préliminaire relative à l'innocuité de différents produits lorsqu'ils sont utilisés en association avec la bivalirudine ont été menées, incluant l'antagoniste de l'adénosine diphosphate, la ticlopidine, les inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa, l'abciximab, le tirofiban et l'eptifibatide. Bien que ces données soient limitées et ne permettent pas, par conséquent, de tirer des conclusions quant à l'efficacité et à l'innocuité en association avec ces agents, les résultats ne démontrent pas qu'il puisse y avoir une interaction entre la bivalirudine et les médicaments individuels testés à l'égard de leur activité pharmacodynamique. Ces résultats ne sont pas suffisants pour conclure formellement qu'il n'existe aucune interaction.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

- La Bivalirudine pour injection doit être administrée en association avec de l'AAS. L'administration de clopidogrel est également possible.
- On peut amorcer le traitement par la bivalirudine 30 minutes après la fin de l'administration de l'HNF par voie intraveineuse ou 8 heures après la fin de l'administration de l'HFPM par voie sous-cutanée.

Angor instable/IMSÉSST

Chez les patients souffrant d'angor instable ou ayant subi un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IMSÉSST), la dose recommandée de Bivalirudine pour injection est un bolus intraveineux initial de 0,1 mg/kg de bivalirudine, suivi d'une perfusion à un débit de 0,25 mg/kg/h avant et pendant l'angiographie, aussi longtemps que ce sera nécessaire. La dose doit être administrée avant le début de l'intervention (ICP, pontage aortocoronarien ou prise en charge pharmacothérapeutique).

Les patients nécessitant une prise en charge médicale peuvent continuer de recevoir la perfusion à un débit de 0,25 mg/kg/h, pendant une période allant jusqu'à 72 heures. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Si le patient doit bénéficier d'une ICP, un bolus additionnel de 0,5 mg/kg doit être administré 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.

Chez les patients qui doivent subir un pontage aortocoronarien sans circulation extracorporelle, la perfusion intraveineuse de Bivalirudine pour injection doit se poursuivre jusqu'au moment de l'intervention. Juste avant la chirurgie, il faut administrer une dose en bolus de 0,5 mg/kg suivie d'une perfusion à un débit de 1,75 mg/kg/h, pendant la durée de l'intervention.

Pour les patients bénéficiant d'un pontage aortocoronarien avec CEC, la perfusion intraveineuse de Bivalirudine pour injection 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.

ICP, incluant l'ICP primaire

La dose recommandée de Bivalirudine pour injection est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg, suivi d'une perfusion à un débit de 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'ICP (voir le Tableau 10). Cinq minutes après l'administration de la dose en bolus, il faut effectuer une mesure du TCA (temps de coagulation activée) et administrer un bolus supplémentaire de 0,3 mg/kg, au besoin. Il faut considérer l'administration d'un IGP en présence de l'un des états énumérés dans la section **ESSAIS CLINIQUES, Étude REPLACE-2**.

Après l'ICP, la poursuite de la perfusion pour une période allant jusqu'à 4 heures après l'intervention est optionnelle, à la discrétion du médecin. Après l'arrêt de la perfusion à un débit de 1,75 mg/kg/h, on peut poursuivre la perfusion pendant 4 à 12 heures en réduisant le débit de la perfusion à 0,25 mg/kg/h, selon les besoins cliniques.

La Bivalirudine pour injection est destinée à être utilisée avec de l'AAS (300 à 325 mg par jour) et a été étudiée seulement chez des patients recevant un traitement concomitant par l'AAS.

Chez les patients présentant IMÉSSST qui subissent une ICP primaire, le traitement d'appoint standard avant l'ICP doit inclure le clopidogrel et peut inclure l'administration précoce d'HNF (voir **ESSAIS CLINIQUES, Étude HORIZONS**).

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit après l'ICP en vue de détecter tous signes et symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique.

CHIRURGIE CARDIAQUE (voir aussi le Tableau 10)

Chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle

La dose recommandée de Bivalirudine pour injection est un bolus intraveineux de 1,0 mg/kg, suivi immédiatement d'une perfusion intraveineuse à un débit de 2,5 mg/kg/h. La perfusion de Bivalirudine pour injection peut être retirée environ 15 minutes avant la fin prévue de la circulation extracorporelle (CEC). Le TCA peut être calculé pour vérifier si la coagulation du patient est adéquate après l'administration de Bivalirudine pour injection. Il ne devrait pas être nécessaire d'ajuster la dose de perfusion. Chez les patients qui nécessitent une hémofiltration durant la CEC, la surveillance périodique du TCA peut être appropriée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie avant et après la chirurgie cardiaque, *Prise en charge médicale dans le cadre de la chirurgie cardiaque***). Si la CEC n'est pas interrompue au bout de 20 minutes ou si la CEC doit être réinstaurée, un bolus intraveineux de bivalirudine de 0,5 mg/kg devrait être administré et une perfusion intraveineuse de 2,5 mg/kg/h devrait être remise en place et poursuivie jusqu'à 15 minutes avant la fin prévue de la CEC (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie avant et après la chirurgie cardiaque, *Prise en charge médicale dans le cadre de la chirurgie cardiaque*** pour connaître la posologie recommandée de la Bivalirudine pour injection dans le cadre de la CEC).

Chirurgie cardiaque sans circulation extracorporelle

La posologie recommandée de la Bivalirudine pour injection est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg, suivi immédiatement d'une perfusion intraveineuse à un débit de 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'intervention. Le TCA peut être calculé pour vérifier si la coagulation du patient est adéquate après l'administration de Bivalirudine pour injection. Dans les études cliniques, les investigateurs avaient l'option d'administrer des bolus additionnels de 0,1 à 0,5 mg/kg ou d'ajuster le débit de la perfusion par paliers de 0,25 mg/kg/h pour obtenir une anticoagulation plus importante. Les données semblent indiquer qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de perfusion.

Chez les patients qui pourraient nécessiter une CEC, il convient d'administrer un bolus intraveineux additionnel de Bivalirudine pour injection de 0,25 mg/kg dans la circulation générale et d'augmenter le débit de perfusion à 2,5 mg/kg/h. Consulter la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie avant et après la chirurgie cardiaque**, **Prise en charge médicale dans le cadre de la chirurgie cardiaque** pour connaître la posologie recommandée dans le cadre de la CEC.

Posologie avant et après la chirurgie cardiaque :

La Bivalirudine pour injection peut être administrée comme traitement anticoagulant jusqu'à 48 heures avant la chirurgie et jusqu'à 14 jours suivant l'intervention chirurgicale. Un bolus intraveineux de Bivalirudine pour injection de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion intraveineuse à un débit de 0,2 mg/kg/h peuvent être administrés en prenant soin de surveiller le TCA afin d'atteindre les valeurs cibles cliniques, soit de 1,5 à 2,5 fois les valeurs initiales.

Prise en charge médicale dans le cadre de la chirurgie cardiaque :

Circulation extracorporelle (CEC)

L'utilisation de Bivalirudine pour injection pour l'anticoagulation durant la CEC exige peu de modifications à l'installation du circuit de circulation extracorporelle traditionnel. Avant l'initiation de la CEC, il convient d'ajouter au circuit une dose en bolus de 50 mg de Bivalirudine pour injection indépendamment du poids du patient ou du volume d'amorçage. Un système ouvert ou clos peut être utilisé pour assurer le drainage veineux. Un système clos avec réservoirs veineux souples possède de meilleures caractéristiques quant au débit avec un mélange interne plus optimal que celui offert par le circuit ouvert nécessitant un réservoir veineux à coque rigide. Après l'arrêt de la CEC, une fois qu'il a été déterminé que le redémarrage de la CEC ne sera pas nécessaire, il est recommandé de traiter le volume restant dans le circuit à l'aide d'une récupération peropératoire de sang (*cell saver*) avant la réadministration de bivalirudine. Des précautions peuvent être prises pour permettre la recirculation dans le circuit de CEC après l'arrêt de cette dernière en administrant 50 mg de Bivalirudine pour injection par le circuit, suivi d'une perfusion continue à raison de 50 mg/h.

Cardioplégie

La cardioplégie peut s'effectuer sous perfusion de cristaalloïdes ou de produits sanguins. Dans la cardioplégie à base de produits sanguins, le sang devrait être obtenu directement du circuit et, après avoir été mélangé à la solution de cardioplégie, il doit être immédiatement reperfusé dans le système coronaire. Les lignes entre la pompe et le patient doivent être purgées avant l'administration de la cardioplégie afin d'évacuer tout liquide non circulant. L'utilisation d'un raccord permet la circulation continue durant la cardioplégie. Le volume de cardioplégie est habituellement de 250 mL; à ce volume, une perfusion continue de Bivalirudine pour injection à un débit de 6,25 mg/h permet de maintenir l'anticoagulation au sein du circuit.

Hémofiltration

Il est recommandé de mesurer le TCA régulièrement durant l'hémofiltration afin de s'assurer que l'anticoagulation est adéquate.

Récupération peropératoire du sang (dispositifs « cell saver »)

L'utilisation de dispositifs du type cell saver nécessite l'administration d'un anticoagulant, de préférence une solution à base de citrate [citrate phosphate dextrose (CPD), acide citrique dextrose (ACD), citrate de sodium].

AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Aucune réduction de la dose en bolus de Bivalirudine pour injection n'est nécessaire quel que soit le statut initial de la fonction rénale du patient.

Aucun ajustement de la dose de perfusion n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée subissant une ICP ou une chirurgie cardiaque. Chez les patients soumis à une ICP, il faut envisager de réduire le débit de perfusion à 1,0 mg/kg/h si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Chez les patients hémodialysés qui doivent subir une ICP, le débit de perfusion doit être réduit à 0,25 mg/kg/h. Les patients dont la clairance de la créatinine se situe en deçà de 30 mL/min n'ont pas fait l'objet d'études portant sur la chirurgie cardiaque. Voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique** pour les détails concernant les données pharmacocinétiques de la bivalirudine chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le TCA doit être surveillé lors de toute modification de la dose. Le TCA doit être vérifié après 5 et 45 minutes. Si le TCA est ≤ 250 secondes chez un insuffisant rénal, injecter un autre bolus (0,3 mg/kg) et doubler le débit de perfusion pour maintenir le TCA à environ 350 secondes. Si le TCA est de 250 à 300 secondes chez un insuffisant rénal, injecter un autre bolus (0,3 mg/kg) pour maintenir le TCA à environ 350 secondes. La Bivalirudine pour injection est hémodialysable (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

EMPLOI SUIVANT L'ADMINISTRATION D'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) OU D'HÉPARINE DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM)

On peut amorcer le traitement par la Bivalirudine pour injection 30 minutes après la fin de l'administration de l'HNF par voie intraveineuse ou 8 heures après la fin de l'administration de l'HFPM par voie sous-cutanée.

ADMINISTRATION

La Bivalirudine pour injection est conçue pour une injection et une perfusion par voie intraveineuse (voir **Reconstitution**). La dose à administrer est ajustée selon le poids du patient (voir le Tableau 10).

| Tableau 10 : Tableau posologique (selon le poids) de la Bivalirudine pour injection chez les patients subissant une ICP ou une chirurgie cardiaque* | | | | | |
|--|---|--|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Poids (kg) | Utilisation d'une concentration de 5 mg/mL | | | | Utilisation d'une concentration de 0,5 mg/mL |
| | ICP et chirurgie cardiaque sans CEC | | Chirurgie cardiaque avec CEC | | |
| | Bolus (0,75 mg/kg) (mL) | Perfusion (1,75 mg/kg/h) (mL/h) | Bolus (1 mg/kg) (mL) | Perfusion (2,5 mg/kg/h) (mL/h) | Perfusion suivante à faible débit (0,2 mg/mg/h) (mL/h) |
| 33 – 37 | 5 | 12 | 7 | 18 | 14 |
| 38 – 42 | 6 | 14 | 8 | 20 | 16 |
| 43 – 47 | 7 | 16 | 9 | 23 | 18 |
| 48 – 52 | 7,5 | 17,5 | 10 | 25 | 20 |
| 53 – 57 | 8 | 19 | 11 | 28 | 22 |
| 58 – 62 | 9 | 21 | 12 | 30 | 24 |
| 63 – 67 | 10 | 23 | 13 | 33 | 26 |
| 68 – 72 | 10,5 | 24,5 | 14 | 35 | 28 |
| 73 – 77 | 11 | 26 | 15 | 38 | 30 |
| 78 – 82 | 12 | 28 | 16 | 40 | 32 |
| 83 – 87 | 13 | 30 | 17 | 43 | 34 |
| 88 – 92 | 13,5 | 31,5 | 18 | 45 | 36 |
| 93 – 97 | 14 | 33 | 19 | 48 | 38 |
| 98 – 102 | 15 | 35 | 20 | 50 | 40 |
| 103 – 107 | 16 | 37 | 21 | 53 | 42 |
| 108 – 112 | 16,5 | 38,5 | 22 | 55 | 44 |
| 113 – 117 | 17 | 40 | 23 | 58 | 46 |
| 118 – 122 | 18 | 42 | 24 | 60 | 48 |
| 123 – 127 | 19 | 44 | 25 | 63 | 50 |
| 128 – 132 | 19,5 | 45,5 | 26 | 65 | 52 |
| 133 – 137 | 20 | 47 | 27 | 68 | 54 |
| 138 – 142 | 21 | 49 | 28 | 70 | 56 |
| 143 – 147 | 22 | 51 | 29 | 73 | 58 |
| 148 – 152 | 22,5 | 52,5 | 30 | 75 | 60 |
| 153 – 157 | 23 | 54 | 31 | 78 | 62 |
| 158 – 162 | 24 | 56 | 32 | 80 | 64 |
| 163 – 167 | 25 | 58 | 33 | 83 | 66 |
| 168 – 172 | 25,5 | 59,5 | 34 | 85 | 68 |
| 173 – 177 | 26 | 61 | 35 | 88 | 70 |
| 178 – 182 | 27 | 63 | 36 | 90 | 72 |
| 183 – 187 | 28 | 65 | 37 | 93 | 74 |

| Tableau 10 : Tableau posologique (selon le poids) de la Bivalirudine pour injection chez les patients subissant une ICP ou une chirurgie cardiaque* | | | | | |
|---|--|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--|
| Poids (kg) | Utilisation d'une concentration de 5 mg/mL | | | | Utilisation d'une concentration de 0,5 mg/mL |
| | ICP et chirurgie cardiaque sans CEC | | Chirurgie cardiaque avec CEC | | |
| | Bolus (0,75 mg/kg) (mL) | Perfusion (1,75 mg/kg/h) (mL/h) | Bolus (1 mg/kg) (mL) | Perfusion (2,5 mg/kg/h) (mL/h) | Perfusion suivante à faible débit (0,2 mg/mg/h) (mL/h) |
| 188 – 192 | 28,5 | 66,5 | 38 | 95 | 76 |
| 193 – 197 | 29 | 68 | 39 | 98 | 78 |
| 198 – 202 | 30 | 70 | 40 | 100 | 80 |
| 203 – 207 | 31 | 72 | 41 | 103 | 82 |
| 208 – 212 | 31,5 | 73,5 | 42 | 105 | 84 |
| 213 – 217 | 32 | 75 | 43 | 108 | 86 |
| 218 – 222 | 33 | 77 | 44 | 110 | 88 |
| 223 – 227 | 34 | 79 | 45 | 113 | 90 |

*Si le patient a reçu un traitement par bivalirudine en raison d'un SCA avant l'ICP et/ou le pontage aortocoronarien, suivre les recommandations posologiques ci-dessus.

La Bivalirudine pour injection doit être administrée au moyen d'une ligne de perfusion intraveineuse réservée. Aucune incompatibilité n'a été observée avec des flacons en verre ni avec des sacs en chlorure de polyvinyle, ni avec aucune trousse d'administration. Les neuf médicaments suivants ne doivent pas être administrés par la même ligne intraveineuse que la Bivalirudine pour injection, puisqu'ils ont mené à la formation d'une solution trouble, la formation de microparticules ou la formation de précipité lorsque mélangés avec la Bivalirudine pour injection : altéplase, chlorhydrate d'amiodarone, amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine, diazépam, édysilate de prochlorpérazine, reteplase, streptokinase et chlorhydrate de vancomycine.

Les six médicaments suivants présentent des incompatibilités physiques avec les doses/concentrations de bivalirudine (c.-à-d. une formation de précipité, des changements de la turbidité visibles à l'œil nu dans une pièce ayant une lumière diffuse normale, des augmentations de la turbidité mesurée, et des microprécipitations) pendant leur administration simultanée avec tubulure en Y à la température ambiante (23 °C) : chlorhydrate de dobutamine, chlorhydrate de labétalol, chlorhydrate de prométhazine, famotidine, lactate d'halopéridol et lorazépam. L'administration de ces produits médicaux dans la même ligne intraveineuse que la bivalirudine n'est donc pas recommandée.

Comme avec tous les médicaments parentéraux, les solutions intraveineuses doivent être inspectées visuellement, avant l'administration et chaque fois que la solution et le contenant le permettent, pour vérifier qu'elles sont limpides, qu'il n'y a pas de particules en suspension, de précipité, de coloration anormale ni de fuite. Les solutions troubles, présentant des particules en suspension, un précipité, une coloration anormale ou une fuite ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion inutilisée.

Reconstitution

La Bivalirudine pour injection doit être reconstituée avec de l'eau pour injection, USP comme indiqué ci-dessous :

| Format de la fiole | Volume de diluant à ajouter à la fiole | Volume approximatif obtenu | Concentration nominale par mL |
|---------------------------|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 250 mg | 5 mL | 5,5 mL | 50 mg/mL |

Ajouter à chaque fiole de 250 mg, 5 mL d'eau stérile pour injection, USP. Remuer doucement jusqu'à dissolution complète de tout le produit. Chaque fiole reconstituée doit ensuite être diluée dans 50 mL de dextrose injectable à 5 % ou de chlorure de sodium injectable à 0,9 % pour fournir une concentration finale de 5 mg/mL (par exemple, une fiole dans 50 mL; 2 fioles dans 100 mL; 5 fioles dans 250 mL). La dose à administrer est ajustée selon le poids du patient (voir le Tableau 10).

Si l'on a recours à une perfusion à faible débit après la perfusion initiale, un sac de soluté de concentration inférieure devrait être préparé. Pour préparer ce soluté, reconstituer la fiole de 250 mg avec 5 mL d'eau stérile pour injection, USP. Remuer doucement jusqu'à dissolution complète de tout le produit. Chaque fiole reconstituée devrait ensuite être diluée de nouveau dans 500 mL de dextrose injectable à 5 % ou de chlorure de sodium injectable à 0,9 % pour donner une concentration finale de 0,5 mg/mL. Le débit de la perfusion à administrer doit être choisi en fonction de la colonne de droite du Tableau 10.

Ne pas congeler la Bivalirudine pour injection reconstituée ou diluée. Le produit reconstitué peut être conservé entre 2 °C et 8 °C pendant une période allant jusqu'à 24 heures. La Bivalirudine pour injection diluée ayant une concentration variant entre 0,5 mg/mL et 5 mg/mL demeure stable à la température ambiante pour une période pouvant aller jusqu'à 24 heures.

SURDOSAGE

Des hémorragies ont été signalées dans certains cas de surdosage avec des doses en bolus uniques de bivalirudine allant jusqu'à 7,5 mg/kg. L'interruption du traitement par la bivalirudine a conduit à une réduction progressive des effets anticoagulants en raison du métabolisme du médicament. Aucune expérience de surdosage n'a eu lieu au cours d'études cliniques menées auprès d'humains. En cas de surdosage, il faut interrompre la prise de la Bivalirudine pour injection et surveiller de très près le patient à l'affût du moindre signe d'hémorragie. Un traitement de soutien devrait être institué, selon les besoins. Il n'existe pas d'antidote connu à la Bivalirudine pour injection. La Bivalirudine pour injection est hémodialysable (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

| |
|--|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|--|

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La bivalirudine est un inhibiteur direct de la thrombine, spécifique et réversible. La substance active est un peptide synthétique composé de vingt acides aminés. La bivalirudine inhibe directement la thrombine en se liant spécifiquement à la fois au site catalytique et à l'exosite de liaison anionique de la thrombine circulante et de la thrombine liée au caillot. La thrombine est une protéinase sérine qui joue un rôle majeur dans le processus

thrombotique, clivant le fibrinogène en monomères de fibrine et activant le Facteur XIII en Facteur XIIIa, ce qui permet à la fibrine de former une structure réticulée par liaison covalente, stabilisant ainsi le thrombus formé. La thrombine active aussi les Facteurs V et VIII, générant ainsi une production de thrombine supplémentaire, et active les plaquettes, stimulant ainsi l'agrégation et la libération de granules. La liaison de la bivalirudine à la thrombine est réversible étant donné que la thrombine clive lentement la liaison bivalirudine-Arg₃-Pro₄, ce qui conduit au rétablissement des fonctions du site actif de la thrombine.

Au cours d'études *in vitro*, la bivalirudine a inhibé la thrombine soluble (libre) et la thrombine liée au caillot, et n'a pas été neutralisée par les produits de la réaction de libération plaquettaire. La pertinence clinique de ces découvertes est inconnue. En plus, le temps de thromboplastine partielle activé (TCA), le temps de thrombine (TT) et le temps de prothrombine (TP) du plasma humain normal ont été prolongés de façon concentration-dépendante.

Pharmacodynamique

Chez les volontaires sains et les patients subissant une angioplastie de routine, la bivalirudine fait preuve d'une activité anticoagulante linéaire dose-dépendante et concentration-dépendante, comme en fait foi la prolongation du TCA, du TTPa, du TP et du TT. L'administration intraveineuse de bivalirudine produit un effet anticoagulant rapide. Le temps de coagulation revient dans l'échelle normale environ 1 à 2 heures après la cessation de l'administration de bivalirudine chez les patients présentant des fonctions rénales normales.

Chez 291 patients subissant une angioplastie de routine, une corrélation positive a été observée entre la dose de bivalirudine et la proportion de patients atteignant des valeurs de TCA de 300 ou 350 secondes. Dans le sous-groupe de patients recevant la bivalirudine à une dose en bolus intraveineux de 1,0 mg/kg plus 2,5 mg/kg/h par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, suivie de 0,2 mg/kg/h, tous les patients ont atteint des valeurs de TCA maximales > 300 secondes.

La corrélation entre divers tests de coagulation et la concentration plasmatique de la bivalirudine a été évaluée chez les patients subissant une chirurgie cardiaque. Les données ont confirmé que durant la chirurgie cardiaque, à l'instar de l'ICP, la prolongation du temps de coagulation activé était proportionnelle à la concentration.

Pharmacocinétique

Absorption : La bivalirudine a présenté une pharmacocinétique linéaire suivant son administration par voie intraveineuse à des patients subissant une ACTP. Chez ces patients, une concentration moyenne de bivalirudine à l'état d'équilibre de $12,3 \pm 1,7$ mcg/mL est obtenue après l'administration d'un bolus intraveineux de 1 mg/kg, suivi d'une perfusion intraveineuse de 2,5 mg/kg/h pendant 4 heures.

Distribution : La bivalirudine ne se lie pas ni aux protéines plasmatiques autres que la thrombine, ni aux globules rouges.

Excrétion : La bivalirudine est éliminée du plasma par une combinaison de mécanismes rénaux et de clivage protéolytique, sa demi-vie étant d'environ 25 minutes chez les patients ayant une fonction rénale normale. La bivalirudine est hémodialysable, à raison d'un taux d'élimination d'environ 25 % par hémodialyse.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la bivalirudine a aussi été étudiée chez les patients subissant une ACTP et présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, ainsi que chez des patients présentant une insuffisance rénale grave. L'élimination du médicament a été reliée au débit de filtration glomérulaire (DFG) (voir le Tableau 11).

| Tableau 11 : Pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux* | | |
|--|-----------------------|--------------------|
| Fonction rénale normale (DFG, mL/min). | Clairance (mL/min/kg) | Demi-vie (minutes) |
| Fonction rénale normale (≥ 90 mL/min) | 3.4 | 25 |
| Insuffisance rénale légère (de 60 à 89 mL/min) | 3.4 | 22 |
| Insuffisance rénale modérée (de 30 à 59 mL/min) | 2,7 | 34 |
| Insuffisance rénale grave (de 10 à 29 mL/min) | 2.8 | 57 |
| Patients sous dialyse (hors dialyse) | 1,0 | 3,5 heures |
| * Le TCA doit être surveillé chez les insuffisants rénaux. | | |

Le TCA doit être surveillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le bolus initial doit demeurer inchangé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, mais une réduction de la dose de perfusion à administrer peut être nécessaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE**).

Chirurgie cardiaque : Dans une population de patients subissant une chirurgie cardiaque avec CEC, dont la fonction rénale initiale était normale ou légèrement/modérément dysfonctionnelle, la concentration plasmatique moyenne de bivalirudine 5 minutes après l'administration d'une dose de 1,0 mg/kg en bolus intraveineux, suivie d'une perfusion à raison de 2,5 mg/kg/h était de $13,3 \pm 2,4$ mcg/mL. Les taux de bivalirudine se sont maintenus à ce niveau ou légèrement au-dessus pour la durée de la perfusion. La clairance de la bivalirudine était de 198 mL/min (2,34 mL/min/kg). À l'arrêt de la perfusion, les concentrations plasmatiques de la bivalirudine ont chuté de façon biexponentielle à raison d'une demi-vie initiale de 27 minutes et d'une demi-vie terminale de 77 minutes. La température n'a eu aucun effet décelable sur la clairance de la bivalirudine. La clairance de la bivalirudine a été réduite de 20 à 30 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données pharmacocinétiques de la bivalirudine chez les patients soumis à une chirurgie cardiaque sans CEC étaient similaires à celles observées chez les patients soumis à une chirurgie cardiaque avec CEC.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les doses unitaires de Bivalirudine pour injection, lors de leur expédition comme de leur entreposage, doivent être conservées à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée restant dans la fiole.

Ne pas congeler la Bivalirudine pour injection reconstituée ou diluée. Le produit reconstitué peut être conservé entre 2 °C et 8 °C pendant une période allant jusqu'à 24 heures. La Bivalirudine pour injection diluée ayant une concentration variant entre 0,5 mg/mL et 5 mg/mL demeure stable à la température ambiante pour une période pouvant aller jusqu'à 24 heures.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La Bivalirudine pour injection est présentée sous la forme d'un produit lyophilisé stérile dans des fioles en verre à usage unique. Chaque fiole de Bivalirudine pour injection contient 250 mg de bivalirudine. La reconstitution de la Bivalirudine pour injection avec 5 mL d'eau pour injection, USP donne une solution dont le pH est compris entre 5,0 et 6,0 à raison de la composition suivante : bivalirudine, 50 mg/mL; mannitol, 25 mg/mL; trifluoroacétate lié, de 4 à 6 mg/mL; et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH entre 5,0 et 6,0. Jeter toute partie inutilisée de la solution reconstituée restant dans la fiole.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

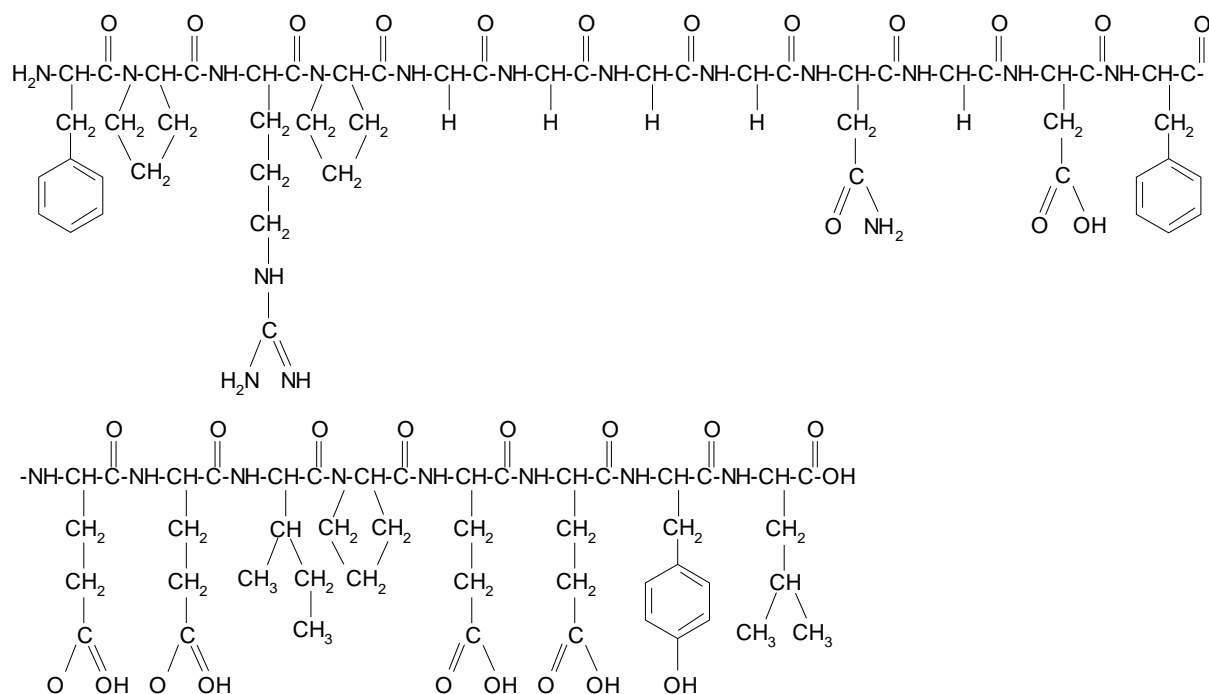
La bivalirudine est un peptide synthétique présentant les attributs suivants :

Nom propre : Bivalirudine

Nom chimique : D-phénylalaninyl-L-prolyl-L-argininyl-L-prolyl-glycyl-glycyl-glycyl-glycyl-L-asparaginyl-glycyl-L-aspartyl-L-phénylalaninyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-isoleucinyl-L-prolyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-tyrosinyl-L-leucine trifluoracétate (sel) hydrate

Formule et masse moléculaires : $C_{98}H_{138}N_{24}O_{33} \cdot (C_2HF_3O_2)_x \cdot (H_2O)_y$
 2180 daltons (peptide base libre anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La bivalirudine est une poudre blanche à blanc cassé, dont le pH est d'environ 3, suivant sa dissolution dans de l'eau non tamponnée.

Sa solubilité est ≥ 140 mg/mL à un pH compris entre 4,6 et 5,6.

La bivalirudine est insoluble ($\leq 0,1$ mg/mL) dans l'acétonitrile, le chloroforme, l'octanol et l'acétate d'éthyle. La bivalirudine est modérément soluble ($\geq 0,1$ mg/mL, $\leq 1,0$ mg/mL) dans l'acétone et le sec-butanol, et soluble ($\geq 1,0$ mg/mL, $\leq 10,0$ mg/mL) dans l'eau, à un pH de 3,3-4,0. La bivalirudine est aisément soluble ($\geq 10,0$ mg/mL) dans le méthanol (gels), l'éthanol (gels) et l'eau à un pH de 2,2 (gels), de 2,4 à 3,1, de 4,3 à 4,5 et de 4,6 à 5,6.

ESSAIS CLINIQUES

Étude ACUITY (angor instable/IMSÉSST)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

L'étude ACUITY a été menée auprès de 13 819 patients présentant un risque modéré ou élevé de syndrome coronarien aigu en présence d'angor instable ou à la suite d'un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IMSÉSST), qui ont subi une intervention effractive précoce selon la méthodologie PROBE (évaluation ouverte, prospective, à répartition aléatoire et à l'insu) afin de déterminer la non-infériorité et/ou la supériorité de la bivalirudine, administrée avec ou sans inhibiteurs de la glycoprotéine (IGP) IIb/IIIa, par rapport à l'héparine ou à l'énoxaparine administrée en association avec un IGP. Les agents antiplaquettaires additionnels ayant été utilisés au cours de l'étude sont l'AAS et le clopidogrel.

Les patients ont été répartis également et de façon aléatoire dans l'un des trois groupes de traitement suivants : bivalirudine en monothérapie, bivalirudine en association prévue avec un IGP (abciximab, eptifibatide ou tirofiban) ou héparine (HNF ou énoxaparine) en association prévue avec un IGP. Pendant l'ICP, des IGP de secours ont été utilisés en présence de complications chez 6,6 % des patients ayant été randomisés dans le groupe sous bivalirudine en monothérapie, pour l'une ou l'autre des circonstances suivantes :

1. thrombus, nouveau ou persistant, pendant ou après l'ICP;
2. perfusion lente ou non-reperfusion;
3. embolisation distale;
4. fermeture d'une branche latérale;
5. autres raisons laissant croire au médecin que pour assurer la sécurité du patient, il faut lui administrer un inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

On n'a noté aucune différence significative quant aux caractéristiques de départ entre les trois groupes de traitement. Les patients étaient âgés de 20 à 95 ans (âge médian de 63 ans); 45 % d'entre eux étaient âgés de ≥ 65 ans; le poids variait de 34 à 195 kg (poids médian de 83 kg); 30,1 % des patients étaient des femmes; 59 % des patients présentaient des marqueurs cardiaques (créatine-kinase-MB [CK-MB], troponine T ou I) dont les taux étaient anormaux et 38 % des patients présentaient une déviation du segment ST. Dans le groupe sous bivalirudine, 2 078 patients avaient déjà reçu de l'héparine (HNF, HFPM) avant d'être randomisés pour recevoir la bivalirudine. Une angiographie a été réalisée chez 99 % des patients, puis on a déterminé le traitement à recevoir : ICP (56 %), pontage aortocoronarien (11 %) ou prise en charge médicale (33 %). On a installé des endoprothèses (*stents*) chez 85 % des patients ayant subi une ICP (endoprothèses à élution médicamenteuse dans 60 % des cas). Quatre-vingt-seize pour cent des patients ont reçu de l'AAS.

On a administré une dose en bolus de 0,1 mg/kg de bivalirudine suivie d'une perfusion à un débit de 0,25 mg/kg/h. Les patients subissant une ICP ont reçu un bolus supplémentaire de 0,50 mg/kg et le débit de la perfusion a été augmenté à 1,75 mg/kg/h pour la durée de l'intervention. À la discrétion de l'investigateur, la perfusion pouvait être poursuivie après l'intervention, à un débit de 0,25 mg/kg/h. Chez les patients pris en charge sur le plan médical ou devant subir un pontage aortocoronarien, la perfusion à un débit de 0,25 mg/kg/h s'est poursuivie, à la discrétion du médecin. On a administré une dose en bolus de 60 U/kg d'héparine suivie d'une perfusion à un débit de 12 U/kg/h pendant l'angiographie; la posologie a été adaptée adéquatement pour l'ICP et le pontage aortocoronarien. L'énoxaparine et les IGP ont été administrés conformément aux directives des fabricants.

Résultats de l'étude

Les résultats et analyses primaires de l'étude ACUITY après 30 jours et après 1 an, pour l'ensemble des patients en intention de traiter (ITT) et pour les patients ayant reçu de l'AAS et du clopidogrel conformément au protocole (avant l'angiographie ou avant l'ICP), sont présentés aux Tableaux 12 et 13.

Tableau 12 : Étude ACUITY – Différence de risque après 30 jours et 1 an quant au critère d'évaluation ischémique combiné et ses composantes, pour l'ensemble des patients en intention de traiter (ITT)

| | Ensemble des patients en intention de traiter (ITT) | | | | |
|--|---|--|--|--|---|
| | Groupe A HNF/énox + IGP (n = 4 603) %* | Groupe B Bival + IGP (n = 4 604) %* | B – A Diff. de risque (IC à 95 %) | Groupe C Bival seule (n = 4 612) %* | C – A Diff. de risque (IC à 95 %) |
| 30 jours | | | | | |
| Critère d'évaluation ischémique combiné | 7,3 | 7,7 | 0,48 (-0,60, 1,55) | 7,8 | 0,55 (-0,53, 1,63) |
| Décès | 1,3 | 1,5 | 0,17 (-0,31, 0,66) | 1,6 | 0,26 (-0,23, 0,75) |
| IM | 4,9 | 5,0 | 0,04 (-0,84, 0,93) | 5,4 | 0,45 (-0,46, 1,35) |
| Revascul. d'urgence | 2,3 | 2,7 | 0,39 (-0,24, 1,03) | 2,4 | 0,10 (-0,51, 0,72) |
| 1 an | | | | | |
| Critère d'évaluation ischémique combiné | 15,3 | 15,9 | 0,65 (-0,83, 2,13) | 16,0 | 0,71 (-0,77, 2,19) |
| Décès | 3,9 | 3,8 | 0,04 (-0,83, 0,74) | 3,7 | -0,18 (-0,96, 0,60) |
| IM | 6,8 | 7,0 | 0,19 (-0,84, 1,23) | 7,6 | 0,83 (-0,22, 1,89) |
| Revascul. d'urgence | 8,1 | 8,8 | 0,78 (-0,36, 1,92) | 8,4 | 0,37 (-0,75, 1,50) |

HNF = héparine non fractionnée; énox = énoxaparine; bival = bivalirudine; IM = infarctus du myocarde; IGP = inhibiteur de la GP IIb/IIIa; revascul. = revascularisation

*Le % représente la fréquence des épisodes observés.

Tableau 13 : Étude ACUITY – Différence de risque après 30 jours et 1 an quant au critère d'évaluation ischémique combiné et ses composantes, pour les patients ayant reçu de l'AAS et du clopidogrel, conformément au protocole**

| | Patients recevant de l'AAS et du clopidogrel conformément au protocole** | | | | |
|--|--|--|--|--|---|
| | Groupe A HNF/énox + IGP (n = 2 842) %* | Groupe B bival + IGP (n = 2 924) %* | B – A Diff. de risque (IC à 95 %) | Groupe C Bival seule (n = 2 911) %* | C – A Diff. de risque (IC à 95 %) |
| 30 jours | | | | | |
| Critère d'évaluation ischémique combiné | 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) |
| IM | 4,8 | 4,9 | 0,04 (-1,07, 1,14) | 4,7 | -0,08 (-1,18, 1,02) |
| Revascul. d'urgence | 2,6 | 2,8 | 0,23 (-0,61, 1,08) | 2,2 | -0,41 (-1,20, 0,39) |
| 1 an | | | | | |
| Critère d'évaluation ischémique combiné | 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) |
| IM | 6,7 | 7,3 | 0,60 (-0,71, 1,91) | 6,8 | 0,19 (-1,11, 1,48) |
| Revascul. d'urgence | 9,4 | 10,0 | 0,59 (-0,94, 2,12) | 8,9 | -0,53 (-2,02, 0,96) |

HNF = héparine non fractionnée; énox = énoxaparine; bival = bivalirudine; IM = infarctus du myocarde; IGP = inhibiteur de la GP IIb/IIIa; revascul. = revascularisation

*Le % représente la fréquence des épisodes observés.

**Administration de clopidogrel avant l'angiographie ou l'ICP.

Dans le cadre de l'étude ACUITY, une hémorragie majeure était définie comme étant l'apparition de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intraoculaire, hémorragie du champ opératoire nécessitant une intervention chirurgicale ou radiologique, hématome de ≥ 5 cm au point de ponction, baisse du taux d'hémoglobine ≥ 4 g/dL sans hémorragie manifeste, baisse du taux d'hémoglobine ≥ 3 g/dL avec hémorragie manifeste, nouvelle opération chirurgicale en raison d'une hémorragie ou transfusion d'unités de sang/produits sanguins. Une hémorragie mineure était définie comme étant une hémorragie observée qui ne satisfait pas aux critères d'évaluation d'une hémorragie majeure.

Les taux d'hémorragies majeures sont présentés au Tableau 14, chez la population en intention de traiter (patients recevant le clopidogrel et l'AAS). Les hémorragies majeures et mineures ont été significativement moins fréquentes chez les patients recevant uniquement la bivalirudine que chez ceux recevant l'héparine ou la bivalirudine en association avec un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Des réductions similaires des taux d'hémorragies ont été observées chez les patients qui sont passés d'une héparinothérapie au traitement par la bivalirudine (n = 2 078).

La fréquence des épisodes hémorragiques après 30 jours chez la population définie par le protocole, selon les critères de l'étude ACUITY et les critères TIMI, est présentée au Tableau 15.

En ce qui a trait aux épisodes hémorragiques, la supériorité de la bivalirudine par rapport à l'HNF/l'énoxaparine administrée en association avec un inhibiteur de la GP IIb/IIIa n'a été observée que dans le groupe recevant la bivalirudine en monothérapie.

Tableau 14 : Étude ACUITY – Taux d'hémorragies majeure après 30 jours chez la population en intention de traiter

| | Bivalirudine (%*) | Bivalirudine+ IGP (%*) | HNF/énox + IGP (%*) |
|--|-------------------|------------------------|---------------------|
| | n = 4 612 | n = 4 604 | n = 4 603 |
| Hémorragies majeures selon le protocole | 3,0 | 5,3 | 5,7 |
| Hémorragies majeures (sans pontage aortocoronarien) selon les critères TIMI | 0,9 | 1,8 | 1,9 |

HNF = héparine non fractionnée; énox = énoxaparine; IGP = inhibiteur de la GP IIb/IIIa;

* Le % représente la fréquence des épisodes observés.

Tableau 15 : Étude ACUITY – Épisodes d'hémorragies jusqu'au jour 30, chez les patients ayant reçu de l'AAS et du clopidogrel conformément au protocole**

| | HNF/énox + IGP (n = 2 842) %* | Bival + IGP (n = 2 924) %* | Bival seule (n = 2 911) %* |
|---|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Hémorragies majeures – Critères de l'étude ACUITY | 5,9 | 5,4 | 3,1 |
| Hémorragies majeures – Critères TIMI | 1,9 | 1,9 | 0,8 |

HNF = héparine non fractionnée; énox = énoxaparine; bival = bivalirudine; IGP = inhibiteur de la GP IIb/IIIa;

* Le % représente la fréquence des épisodes observés.

**Administration de clopidogrel avant l'angiographie ou l'ICP.

Étude HORIZONS (IMÉSST traité par ICP primaire)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

HORIZONS était une étude prospective multicentrique, à répartition aléatoire, à simple insu et à deux groupes de traitement visant à établir l'innocuité et l'efficacité de la bivalirudine chez les patients présentant un IMÉSST et devant subir une ICP primaire avec mise en place d'une endoprothèse à élution lente de paclitaxel (TAXUS^{MC}) ou d'une endoprothèse en métal nu (Express2^{MC}) par ailleurs identique. Au total, 3 602 patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit la bivalirudine (1 800 patients) soit l'association héparine non fractionnée et inhibiteur de la GP IIb/IIIa (1 802 patients). Tous les patients recevaient de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel, parmi lesquels deux fois plus de patients (environ 64 %) recevaient une dose d'attaque de 600 mg de clopidogrel plutôt qu'une dose d'attaque de 300 mg. Approximativement 66 % des patients avaient reçu un prétraitement par l'héparine non fractionnée.

La dose de bivalirudine utilisée lors de l'étude HORIZONS était la même que celle utilisée dans le cadre de

l'étude REPLACE-2 (bolus de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion à un débit de 1,75 mg/kg/h). Chez 92,9 % des patients traités, l'ICP primaire constituait la principale stratégie de prise en charge.

Résultats de l'étude

Les événements cardiaques ischémiques (ÉCIM) indésirables majeurs constituaient le principal critère d'efficacité de l'étude HORIZONS et incluaient les décès, les récurrences d'infarctus, les interventions de revascularisation du vaisseau cible (RVC) dictées par une ischémie et les AVC. Les résultats et analyses primaires de l'étude HORIZONS après 30 jours et après 1 an, pour l'ensemble des patients en intention de traiter (ITT), sont présentés au Tableau 16. Les résultats obtenus après 1 an étaient conformes à ceux obtenus après 30 jours.

| Tableau 16 : Étude HORIZONS : résultats après 30 jours et après 1 an quant au critère d'évaluation combiné et ses composantes, pour l'ensemble des patients en intention de traiter (ITT) | | | | | |
|---|---------------------|------------------------------------|------------------------|-------------------|------------------------------|
| Ensemble des patients en intention de traiter (ITT) | | | | | |
| | n/N (%) de patients | | Estimation [IC à 95 %] | | |
| | Bivalirudine | HNF + inhibiteur de la GP IIb/IIIa | Différence | Risque relatif | Valeur <i>p</i> ^a |
| 30 jours | | | | | |
| ÉCIM | 98/1 800 (5,4) | 100/1 802 (5,5) | -0,1 [-1,6, 1,4] | 0,98 [0,75, 1,29] | 0,8901 |
| Décès | 37/1 800 (2,1) | 56/1 802 (3,1) | -1,1 [-2,1, 0,0] | 0,66 [0,44, 1,00] | 0,0465 |
| Récidive d'IM | 34/1 800 (1,9) | 32/1 802 (1,8) | 0,1 [-0,8, 1,0] | 1,06 [0,66, 1,72] | 0,8003 |
| RVC | 45/1 800 (2,5) | 35/1 802 (1,9) | 0,6 [-0,5, 1,6] | 1,29 [0,83, 1,99] | 0,2561 |
| AVC | 14/1 800 (0,8) | 12/1 802 (0,7) | 0,1 [-0,5, 0,7] | 1,17 [0,54, 2,52] | 0,6917 |
| 1 an | | | | | |
| ÉCIM | 209/1 800 (11,6) | 210/1 802 (11,7) | -0,0 [2,2, 2,1] | 1,00 [0,83, 1,19] | 0,9682 |
| Décès | 61/1 800 (3,4) | 86/1 802 (4,8) | -1,4 [-2,7, 0,0] | 0,71 [0,51, 0,98] | 0,0359 |
| Récidive d'IM | 62/1 800 (3,4) | 76/1 802 (4,2) | -0,8 [-2,1, 0,5] | 0,82 [0,59, 1,13] | 0,2268 |
| RVC | 123/1 800 (6,8) | 100/1 802 (5,5) | 1,3 [-0,3, 2,9] | 1,23 [0,95, 1,59] | 0,1099 |
| AVC | 20/1 800 (1,1) | 20/1 802 (1,1) | 0,0 [-0,7, 0,7] | 1,00 [0,54, 1,85] | 0,9972 |

^a Valeur *p* de supériorité.

Étude REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking ANGIOMAX (Bivalirudin) Reduced Clinical Events)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

La bivalirudine a été évaluée dans le cadre de cinq études d'intervention en cardiologie incluant 19 211 patients. Des endoprothèses (*stents*) vasculaires ont été implantées chez 13 224 patients participant à ces études, principalement durant les études entreprises depuis 1995. Une ACTP, une athérectomie et d'autres interventions ont été réalisées chez les autres patients.

L'étude multicentrique, randomisée, à double insu REPLACE-2 avait pour but d'évaluer la bivalirudine combinée à l'inhibition provisoire de la GP IIb/IIIa comparativement à l'héparine combinée à l'inhibition prévue de la GP IIb/IIIa chez 6 010 patients subissant une ICP.

Les patients étaient âgés de 25 à 95 ans avec un poids corporel de 35 à 199 kg. Une ICP était indiquée pour les

cas d'angor instable (35 % des patients), d'infarctus du myocarde (IM) dans les sept jours précédant l'intervention (8 %), d'angor stable (25 %) et de test d'effort positif d'ischémie (24 %). Des endoprothèses (*stents*) vasculaires ont été implantées chez 85 % des patients tandis qu'une ACTP, une athérectomie ou d'autres interventions ont été réalisées chez 15 % des patients. Un prétraitement par l'AAS (99 % des patients) et les thiényopyridines (86 %) était fondé sur des recommandations protocolaires. Un prétraitement par d'autres anticoagulants était permis par le protocole.

Une dose en bolus de 0,75 mg/kg de bivalirudine était administrée, suivie d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'intervention. À la discrétion de l'investigateur, la perfusion pouvait être continuée après l'intervention pour une période allant jusqu'à 4 heures. La durée moyenne des perfusions était 44 minutes. L'héparine était administrée en bolus à une dose de 65 U/kg. L'abciximab et l'eptifibatide étaient administrés d'après les directives des fabricants. Les deux groupes randomisés ont pu recevoir un traitement « provisoire » par un inhibiteur de la GP IIb/IIIa pendant l'ICP à la discrétion de l'investigateur, mais à la condition d'être à double insu. Un traitement provisoire par un inhibiteur de la GP IIb/IIIa a été demandé par 5,2 % des patients recevant de façon aléatoire l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (ils recevaient un placebo) et par 7,2 % des patients recevant de façon aléatoire la bivalirudine (ils recevaient l'abciximab ou l'eptifibatide d'après le choix de l'investigateur et la classification des patients avant la randomisation). Les raisons d'un traitement provisoire comprenaient un thrombus nouveau ou suspecté, une dissection avec une réduction de débit et une réduction d'un flux TIMI (0-2) ou d'une reperfusion lente.

Le TCA (mesuré par un dispositif Hemochron^{MD}) était vérifié 5 minutes après le bolus initial du médicament à l'étude. Pour les patients recevant la bivalirudine, le TCA moyen après cinq minutes était de 358 secondes (intervalle interquartile de 320 à 400 secondes) et le TCA était < 225 secondes chez 3 % des patients. Pour ceux recevant l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa, le TCA moyen après 5 minutes était de 317 secondes (intervalle interquartile de 263 à 373 secondes) et le TCA était < 225 secondes chez 12 % des patients. À la fin de l'intervention, le TCA moyen était de 344 secondes (groupe recevant la bivalirudine) et de 276 secondes (groupe recevant l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa).

La bivalirudine a aussi été évaluée chez des patients ayant un angor instable subissant une ACTP dans le cadre de deux études multicentriques, randomisées, à double insu et dont les protocoles étaient identiques (l'étude BAT, *Bivalirudin angioplasty Trial*). Au total, 4 312 patients présentant un angor instable, dont 741 patients (17 %) présentant un angor post-infarctus du myocarde ont été traités selon un mode de randomisation 1:1 par la bivalirudine ou l'héparine. L'âge médian des patients évalués était de 63 ans (intervalle de 29 à 90 ans), le poids médian était de 80 kg (intervalle de 39 à 120 kg), 68 % d'entre eux étaient de sexe masculin et 91 % étaient de race blanche. Vingt-trois pour cent des patients ont été traités par l'héparine de façon ouverte dans l'heure ayant précédé la randomisation. Tous les patients ont reçu de 300 à 325 mg d'AAS avant l'ACTP, et quotidiennement par la suite.

Les patients assignés au traitement par la bivalirudine recevaient une perfusion intraveineuse de bivalirudine de 2,5 mg/kg/h à double insu. Au cours des 5 minutes suivant la perfusion et précédant l'ACTP, une dose d'attaque de 1 mg/kg était administrée en bolus intraveineux. La perfusion se poursuivait pendant 4 heures, puis était remplacée, à double insu, par la bivalirudine à 0,2 mg/kg/h pour une période supplémentaire allant jusqu'à 20 heures. Les patients ont reçu cette perfusion pendant 14 heures en moyenne. Le TCA était vérifié 5 et 45 minutes après le début de la perfusion de la bivalirudine. Si le TCA était < 350 secondes à l'une ou l'autre des deux mesures, un bolus supplémentaire de placebo était administré à double insu. La dose de bivalirudine n'était pas ajustée selon le TCA. Les valeurs médianes de TCA (et les valeurs observées entre le 5^e et le 95^e percentile) étaient : 345 secondes (de 240 à 595 secondes) après 5 minutes et 346 secondes (de 269 à 583 secondes) après 45 minutes après le début de l'administration de la dose.

Une dose d'attaque de 175 UI/kg a été administrée à double insu aux patients recevant l'héparine sous forme de

bolus intraveineux 5 minutes avant l'intervention prévue, après le début d'une perfusion initiale d'héparine à 15 UI/kg/h. La perfusion a continué pendant 4 heures. Après ces 4 heures, la perfusion d'héparine était changée, à double insu, pour rester de l'héparine à 15 UI/kg/h pour une durée allant jusqu'à 20 heures supplémentaires. Le TCA était vérifié 5 et 45 minutes après le début de la perfusion. Si à l'une ou l'autre des mesures, le TCA était < 350 secondes, un bolus supplémentaire d'héparine à 60 UI/kg était administré à double insu. Lorsque le TCA ciblé était chez les patients recevant l'héparine, aucune autre mesure de TCA n'était faite. Le protocole permettait l'utilisation d'héparine de façon ouverte à la discrétion de l'investigateur après l'arrêt du médicament testé en insu, qu'un événement final, prédéfini comme étant un « échec de l'intervention », ait eu lieu ou non. L'utilisation d'héparine de façon ouverte après l'administration du médicament à l'étude était similaire entre les groupes traités par la bivalirudine et l'héparine, et d'environ 20 % dans les deux groupes.

Résultats de l'étude

Lors de l'étude REPLACE-2, le principal critère d'évaluation spécifié était un ensemble de trois variables d'efficacité mesurées 30 jours après l'intervention (décès, IM et revascularisation d'urgence) et une variable d'innocuité (hémorragie majeure à l'hôpital), d'après les exigences à double insu. Les résultats de cet ensemble d'éléments constituant le principal critère étaient semblables dans le groupe traité par bivalirudine et dans le groupe traité par l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. L'ensemble des critères d'évaluation ischémiques secondaires comprenant le décès, l'IM ou la revascularisation d'urgence était similaire dans les deux groupes. Des hémorragies majeures ont été rapportées significativement moins fréquemment chez les patients recevant la bivalirudine. Les résultats de l'étude sont inclus dans le Tableau 17.

| | Population en intention de traiter | | | Population selon le protocole | | |
|--|---|--|---------------------------|---|--|----------------------------|
| | <i>Bivalirudine</i> (n = 2 994) [%] | <i>Héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa</i> (n = 3 008) [%] | <i>O.R</i> (IC à 95 %) | <i>Bivalirudine</i> (n = 2 902) [%] | <i>Héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa</i> (n = 2 882) [%] | <i>O.R.</i> (IC à 95 %) |
| Principal critère d'évaluation (quadruple) | 9,2 | 10,0 | 0,92 (0,77 – 1,09) | 9,2 | 10,0 | 0,91 (0,77 – 1,09) |
| Critère d'évaluation secondaire (triple) | 7,6 | 7,1 | 1,09 (0,90 – 1,32) | 7,8 | 7,1 | 1,10 (0,90 – 1,34) |
| Ensemble des critères d'évaluation | | | | | | |
| Décès | 0,2 | 0,4 | 0,59 (0,23 – 1,49) | 0,2 | 0,4 | 0,5 (0,19 – 1,32) |
| Infarctus du myocarde | 7,0 | 6,2 | 1,13 (0,92 – 1,39) | 7,1 | 6,4 | 1,12 (0,91 – 1,37) |
| Revasc. d'urgence | 1,2 | 1,4 | 0,84 (0,53 – 1,31) | 1,2 | 1,3 | 0,91 (0,57 – 1,46) |
| Hémorragie majeure | 2,4 [#] | 4,1 | 0,57 (0,42 – 0,77) | 2,2 [#] | 4,0 | 0,56 (0,41 – 0,76) |

[#]: p < 0,001 vs héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa

Étude **BAT** (**B**ivalirudin **A**ngioplasty **T**rial)

L'étude BAT a été conçue pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de la bivalirudine chez les patients subissant une ACPT pour traiter l'angor instable. Le principal critère d'évaluation préspecifié était un ensemble de critères nommé « échec de l'intervention », qui se composait à la fois d'éléments cliniques et d'éléments angiographiques mesurés au cours de l'hospitalisation. Les éléments cliniques étaient la survenue du décès, d'un IM, ou la nécessité d'une revascularisation d'urgence, alors que les éléments angiographiques étaient identifiés comme un blocage imminent ou soudain des vaisseaux. Le critère d'évaluation préspecifié de l'innocuité était l'hémorragie

majeure.

La durée médiane de l'hospitalisation était de 4 jours, que ce soit pour le groupe de patients traités par la bivalirudine ou pour le groupe de patients traités par l'héparine. Les taux d'échecs de l'intervention ont été similaires dans les deux groupes de traitement. Les résultats des études sont illustrés dans le Tableau 18 ci-dessous pour la population en intention de traiter.

| Tableau 18 : Incidence des critères d'évaluation cliniques à l'hôpital ayant lieu dans un délai de 7 jours au cours de l'étude BAT | | | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Tous les patients | BIVALIRUDINE n = 2 161 | HÉPARINE n = 2 151 | Valeur p |
| Critères d'évaluation de l'efficacité : | | | |
| Échec de l'intervention ¹ | 7,9 % | 9,3 % | 0,108 |
| Décès, IM, revascularisation | 6,2 % | 7,9 % | 0,039 |
| Décès | 0,2 % | 0,2 % | 0,987 |
| IM ² | 3,3 % | 4,2 % | 0,126 |
| Revascularisation ³ | 4,2 % | 5,6 % | 0,030 |
| Critère d'évaluation de l'innocuité : | | | |
| Hémorragie majeure ⁴ | 3,5 % | 9,3 % | < 0,001 |

¹ Le principal critère d'évaluation spécifié par le protocole (ensemble de critères comprenant le décès ou l'IM ou la détérioration clinique d'origine cardiaque impliquant une revascularisation ou la pose d'une pompe à ballonnet aortique ou des manifestations angiographiques de blocage soudain des vaisseaux).

² Défini tel que : IM avec onde Q, augmentation des CK-MB $\geq 2 \times$ LSN, nouvelle anomalie de l'onde ST ou de l'onde T, et douleurs dans la poitrine ≥ 30 min; OU nouveau BBG avec douleurs dans la poitrine ≥ 30 min et/ou élévation des enzymes CK-MB; OU élévation des CK-MB et nouvelle anomalie de l'onde ST ou T sans douleur dans la poitrine; OU élévation des CK-MB.

³ Définie comme étant : toute intervention de revascularisation, comprenant l'angioplastie, les pontages aortocoronariens, la mise en place d'une endoprothèse (*stenting*) ou le placement d'une pompe à ballonnet intra-aortique.

⁴ Définie comme étant l'apparition de l'une des hémorragies suivantes : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie cliniquement extériorisée avec une baisse du taux d'hémoglobine ≥ 3 g/dL ou conduisant à une transfusion de 2 unités de sang.

Il convient de noter la dose d'héparine relativement élevée administrée en bolus initial (175 UI/kg) qui a été utilisée dans le groupe témoin lors de l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la bivalirudine dans ces études cliniques. Ceci se reflète dans les valeurs de TCA moyennes rapportées dans ces études, qui étaient de 377 secondes chez les patients traités par la bivalirudine 5 minutes après le début de la thérapie, comparativement à 414 secondes avec l'héparine; et 380 secondes chez les patients traités par la bivalirudine 45 minutes après le début, comparativement à 418 secondes chez ceux traités par l'héparine. Les valeurs de départ moyennes du TCA étaient pratiquement identiques pour les deux groupes, soit 145 et 144 secondes respectivement.

Études CHOOSE (CABG/HIT/TS On- and Off-pump Safety and Efficacy) et EVOLUTION (Evaluation of patients during coronary artery bypass graft Operation: Linking Ut ilization of bivalirudin to Improved Otcomes and New anticoagulant strategy)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Les résultats de 4 études ont fourni des preuves cliniques démontrant que la bivalirudine est un anticoagulant sécuritaire et efficace chez les patients atteints ou à risque de TIH/STTH subissant une chirurgie cardiaque. Chacune des deux études prospectives CHOOSE évaluant l'efficacité auprès de patients atteints ou à risque de TIH/STTH et subissant une chirurgie cardiaque avec ou sans CEC incluait 50 patients traités par la bivalirudine et quelque 50 témoins historiques. Les patients étaient considérés comme étant atteints ou à risque de TIH/STTH s'ils venaient d'en recevoir le diagnostic ou s'ils avaient des antécédents connus de TIH/STTH, définis par un résultat positif au test d'agrégation plaquettaire, à la méthode fonctionnelle ou à l'immunodosage pour dépister les anticorps anti-HFP-4, et/ou par l'apparition d'une thrombocytopenie (baisse de la numération plaquettaire de 50 % ou plus par rapport aux valeurs initiales) consécutive à l'administration d'héparine. Les patients atteints de TIH manifestant des signes de thrombose artérielle ou veineuse étaient admissibles. Les deux études EVOLUTION évaluant l'innocuité ont regroupé 150 patients non atteints de TIH/STTH et subissant une

chirurgie cardiaque avec ou sans CEC. Ces patients ont été répartis au hasard afin de recevoir, dans une proportion de 2:1, la bivalirudine ou de l'héparine/la protamine.

L'âge médian des patients admis aux études CHOOSE et EVOLUTION était de 64 à 67 ans; de 69 à 74 % des sujets étaient des hommes et de 87 à 93 % étaient de race blanche dans les deux groupes de traitement. Le poids médian variait de 77 à 88 kg avec un indice de masse corporel (IMC) correspondant de 27 à 29.

Lors des études sur la chirurgie cardiaque avec CEC, les patients ont reçu la bivalirudine en bolus intraveineux de 1,0 mg/kg, suivi d'une perfusion intraveineuse de 2,5 mg/kg/h; les patients subissant une chirurgie cardiaque sans CEC ont, quant à eux, reçu un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion intraveineuse de 1,75 mg/kg/h.

Résultats de l'étude

Dans les études CHOOSE et EVOLUTION, le principal critère d'évaluation était le succès de l'intervention, défini comme l'absence de décès, d'IM avec onde Q, d'une revascularisation coronarienne et d'un ACV au Jour 7 ou au congé, la première des deux occurrences prévalant. Les taux de succès de l'intervention étaient similaires dans le groupe traité par la bivalirudine et le groupe témoin dans le cadre des études CHOOSE et EVOLUTION au Jour 7/congé et au Jour 30 (voir le Tableau 19). L'incidence des décès, des IM avec onde Q, de la revascularisation et des ACV était faible et similaire dans les groupes de traitement. Les données cliniques indiquent que les tests de coagulation activée couramment utilisés peuvent être utilisés afin de s'assurer que la coagulation est adéquate à la suite de l'administration de la bivalirudine.

| Tableau 19 : Succès de l'intervention dans les études CHOOSE (patients atteints ou à risque de TIH/STTH) et EVOLUTION (patients non atteints de TIH/STTH) dans le cadre d'une chirurgie cardiaque (population en intention de traiter) | | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|---|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Paramètre | Études CHOOSE (TIH/STTH) ¹ | | | | Études EVOLUTION (sans TIH/STTH) ² | | | |
| | Avec CEC | | Sans CEC | | Avec CEC | | Sans CEC | |
| | BIVALIRUDINE n/N (%) | TÉMOIN HISTORIQUE n/N (%) | BIVALIRUDINE n/N (%) | TÉMOIN HISTORIQUE n/N (%) | BIVALIRUDINE n/N (%) | HÉPARINE/ PROTAMINE n/N (%) | BIVALIRUDINE n/N (%) | HÉPARINE/ PROTAMINE n/N (%) |
| Succès de l'intervention³ : | | | | | | | | |
| Jour 7/ congé | 46/50 (92,0) | 69/75 (92,0) | 50/52 (96,2) | 35/36 (97,2) | 96/101 (95,0) | 47/49 (95,9) | 101/105 (96,2) | 49/52 (94,2) |
| Jour 30 | 45/50 (90,0) | 68/75 (90,7) | 48/51 (94,1) | 32/36 (88,9) | 95/101 (94,1) | 47/49 (95,9) | 97/104 (93,3) | 48/52 (92,3) |

¹ Les données portant sur les IM avec onde Q rapportées par les investigateurs ont été utilisées dans les études CHOOSE, car les données de la cohorte historique ne pouvaient pas être certifiées.

² Les données sur les IM avec onde Q utilisées dans ces études ont été certifiées par un comité indépendant évaluant les réactions cliniques indésirables.

³ Défini comme étant l'absence de décès, d'IM avec onde Q et de revascularisation.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'humain : Chez les volontaires sains, la bivalirudine a été administrée sous la forme d'une perfusion intraveineuse de 15 minutes dans une gamme de doses variées.

| Dose de la perfusion (mg/kg/h) | Volume moyen de distribution (L/kg) | Clairance moyenne (mL/min/kg) | Demi-vie moyenne (min) | Pourcentage moyen d'excrétion urinaire (%) |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------|--|
| 0,2 | N/D | N/D | N/D | N/D |
| 0,3 | N/D | N/D | N/D | N/D |
| 0,6 | N/D | N/D | N/D | N/D |
| 1,2 | 0,24 | 7,79 | 22,5 | 9,9 |
| 2,4 | 0,24 | 6,74 | 24,6 | 13,4 |

N/D : non décelable

Les concentrations plasmatiques de bivalirudine ont été mesurées à l'aide d'une méthode de titrage des anticorps en utilisant la technique ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbant Assay*) qui a permis de déceler la bivalirudine et des métabolites de la bivalirudine.

Des études additionnelles ont été menées chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale et subissant une ACTP qui ont reçu la bivalirudine à une dose de 1,0 mg/kg en bolus intraveineux suivie d'une perfusion intraveineuse de 2,5 mg/kg/h pendant 4 heures, puis de 0,5 mg/kg/h pendant 4 heures supplémentaires, et chez des volontaires atteints d'insuffisance rénale grave à qui l'on a administré un bolus de 1,0 mg/kg et une perfusion de 0,5 mg/kg/h pendant 10 heures (voir le Tableau 21 ci-dessous). Les niveaux plasmatiques et urinaires de bivalirudine ont été détectés par une méthode basée sur la CPL/SM validée pour ne quantifier que la bivalirudine intacte.

| Fonction rénale | Dose de la perfusion intraveineuse (mg/kg/h) | Clairance moyenne (mL/min/kg) | Demi-vie d'élimination (min) |
|--|--|-------------------------------|--------------------------------|
| Fonction rénale normale DFG \geq 90 mL/min | 2,5 (4 h) | 3,4 \pm 0,5 | 24,9 \pm 12,1 (modélisée) |
| | 0,5 (4 h) | 3,7 \pm 1,0 | |
| Insuffisance rénale légère DFG de 60 à 89 mL/min | 2,5 (4 h) | 3,4 \pm 0,7 | 22,2 \pm 8,0 (modélisée) |
| | 0,5 (4 h) | 3,2 \pm 0,9 | |
| Insuffisance rénale modérée DFG de 30 à 59 mL/min | 2,5 (4 h) | 2,7 \pm 0,4 | 33,5 \pm 6,8 (modélisée) |
| | 0,5 (4 h) | 2,5 \pm 0,2 | |
| Insuffisance rénale grave DFG < 30 mL/min | 0,5 (10 h) | 2,8 \pm 0,7 | 56,8 \pm 24,0 |

Ces données indiquent que chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, la clairance rénale est réduite d'environ 20 %. La demi-vie a été prolongée chez ces patients. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFG < 30 mL/min), le TCA doit être surveillé et la dose de la perfusion réduite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE**).

Une étude supplémentaire portant sur des sujets ayant une fonction rénale normale ou atteints d'insuffisance rénale à divers degrés (selon la clairance d'insuline) a démontré que la clairance plasmatique de la bivalirudine était proportionnelle au débit de filtration glomérulaire à tous les niveaux de fonction rénale. L'étude a aussi démontré que la bivalirudine est hémodialysable.

TOXICOLOGIE

La bivalirudine a été administrée à des animaux pendant une période allant jusqu'à 28 jours par perfusion intraveineuse continue à des doses allant jusqu'à 80 fois la dose cliniquement recommandée de 15 mg/kg/jour. Les effets toxicologiques observés étaient directement liés à la voie d'administration et à l'activité anticoagulante de la bivalirudine, tels qu'une phlébite et une hémorragie au site d'injection, et une hémorragie des organes internes. La bivalirudine n'a causé aucun signe de toxicité à des doses cliniquement pertinentes administrées soit par injection intraveineuse répétée, soit par perfusion continue pendant une période allant jusqu'à 28 jours.

L'activité anticoagulante relative de différentes espèces est indiquée dans le Tableau 22 ci-dessous.

| Tableau 22 : Estimations des concentrations de bivalirudine nécessaires pour prolonger le TCA jusqu'à trois fois les valeurs initiales chez plusieurs espèces | | |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Espèce | Conc. efficace (mcg/mL)* | Par rapport aux humains |
| Humain | 0,82 | 1 |
| Babouin | 0,35 | 0,4 |
| Singe | 0,9 | 1,1 |
| Rat | 1,8 | 2,3 |
| Chien | 3,5 | 4,3 |
| Lapin | 14 | 17,1 |
| Cochon | 24 | 29,3 |

* Nécessaire pour prolonger le TCA à trois fois les valeurs initiales.

Toxicité aiguë :

Souris : Aucune toxicité manifeste n'a été notée sur une période d'observation de 14 jours à des doses administrées par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée (s.-c.) allant jusqu'à 200 mg/kg inclusivement.

Rat : Une étude portant sur une seule dose toxique aiguë intraveineuse chez les rats a étudié des doses allant jusqu'à 200 mg/kg, lors de l'administration de la bivalirudine dans une perfusion de solution saline de 10 mL/kg, incluant une période d'observation de 14 jours. Cette étude a révélé une augmentation du volume du thymus et des ganglions lymphatiques sous-mandibulaires chez les deux sexes. La toxicité aiguë a aussi été observée, celle-ci incluant le décès, la détresse respiratoire, la piloérection et une congestion vasculaire des poumons. Les résultats ont été observés pour toutes les doses.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté lors d'une autre étude, évaluant une dose intraveineuse unique de 100 mg/kg, administrée dans une perfusion de solution saline de 2 mL/kg, avec une période d'observation et un suivi de 14 jours.

Singe : Aucun décès ni effet indésirable imputables à la bivalirudine n'a été observé chez deux singes à qui l'on a administré des doses allant jusqu'à 42 mg/kg pendant une période de 4 heures par perfusion intraveineuse

Toxicité subchronique et chronique :

Rat : Une perfusion intraveineuse continue pendant 7 à 28 jours à des doses allant de 25 à 1 200 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet indésirable à 25 mg/kg/jour. Le décès s'est produit aux doses de 250 mg/kg/jour pendant 28 jours (2 animaux sur 30) et de 500 mg/kg/jour pendant 28 jours (2 animaux sur 10), ainsi qu'à des doses supérieures. À 500, 1 000 et 1 200 mg/kg/jour, outre le décès, on a observé des hémorragies des organes internes. Une dose de 75 mg/kg/jour et plus pendant 28 jours a entraîné une phlébite au point d'injection accompagnée d'effets sur la rate (augmentation du volume), le foie (histiocytose/nécrose sinusale) et la moelle osseuse (hypercellularité myéloïde).

Singe : Les signes cliniques, le poids corporel et la consommation de nourriture semblaient normaux chez les singes cynomolgus après une perfusion intraveineuse continue pendant 14 ou 28 jours à des doses de 15 et 45 mg/kg/jour. Une hémorragie des organes internes a été observée chez certains animaux recevant une dose de 150 mg/kg/jour pendant 14 jours. Les activités anticoagulantes maintenues durant l'étude étaient environ 85, 200 et 350 pour cent plus importantes qu'à la base pour les trois doses testées, respectivement. Au cours d'une étude de 28 jours, on a remarqué une dégénérescence et/ou une nécrose myocardique chez deux singes recevant la dose la plus élevée, soit 150 mg/kg/jour. Les lésions étaient associées à une hémorragie légère et ont semblé survenir entre les 7 et 10 derniers jours de la période de traitement s'étendant sur 28 jours. Aucune lésion cardiaque n'a été marquante chez les singes traités par la bivalirudine à 150 mg/kg/jour pendant 14 jours.

Études spéciales :

La bivalirudine administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine à 1 mg/kg pendant trois semaines a été considérée comme étant non antigénique chez les cochons d'Inde.

Aucune réaction croisée anticorps-bivalirudine n'a été décelée chez les singes recevant des doses intraveineuses allant jusqu'à 100 mg/kg et jusqu'à 150 mg/kg/jour pendant 14 jours par perfusion continue.

La bivalirudine à 10 mg/mL n'a pas causé d'hémolyse ni de floculation des protéines plasmatiques du sang humain *in vitro*.

Carcinogénèse et génotoxicité :

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène de la bivalirudine. La bivalirudine a fait preuve d'aucun potentiel génotoxique au cours du test *in vitro* de mutation inverse des cellules bactériennes (test d'Ames), du test *in vitro* de mutation génétique sur des cultures de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HGPRT), du test *in vitro* d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains, du test *in vitro* de la synthèse de l'ADN non programmée sur des cultures d'hépatocytes des rats, et de l'essai *in vivo* du micronoyau chez les rats.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Rat : La toxicité reproductive, telle que définie par les effets indésirables sur les indices d'accouplement et de fertilité, a été observée uniquement à des doses associées à la toxicité, c'est-à-dire 150 et 500 mg/kg/jour.

La toxicité développementale, c'est-à-dire les effets indésirables sur le fœtus, a été observée uniquement à des doses maternellement toxiques de 150 et 500 mg/kg/jour.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence, peu importe la dose évaluée.

Lapin : Aucun effet indésirable maternel ni développemental n'a été observé jusqu'à des doses de bivalirudine de 150 mg/kg/jour inclusivement.

RÉFÉRENCES

1. Bennett-Guerrero E, Slaughter TF, White WD, et al. Preoperative anti-PF4/heparin antibody level predicts adverse outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1567-1572.
2. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *New Engl J Med* 1995;333:764-76.
3. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407:258-64.
4. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:533-539.
5. Koster A, Dyke CM, Aldea G, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *ann Thorac Surg* 2007;83:572-577.
6. Koster A, Spiess B, Jurmann M, et al. Bivalirudin provides rapid, effective and reliable anticoagulation during off-pump coronary revascularization: results of the “EVOLUTION-OFF” trial. *anesth analg* 2006;103:540-544.
7. Kress DC, McDonald ML, Aronson S, et al. The impact of heparin PF4 antibody complexes on cardiac surgical outcomes: novel findings [abstract]. Abstract presented at: CHEST 2005, American College of Chest Physicians (ACCP); October 29 – November 3, 2005; Montréal, Québec, Canada.
8. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. Chapter 4 In: Warkentin TE and Greinacher A (eds): *Heparin-Induced Thrombocytopenia*, Third Ed., NY: Marcel Dekker Inc.; 2004, pp. 107-148.
9. Lincoff AM, et al. Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared with Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During Percutaneous Coronary Intervention: REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:853-863.
10. Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, Ramachandran KL, Fenton JW. Design and characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry* 1990;29:7101.
11. Robson R, White H, Aylward P, Frampton C. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: Effect of renal function, dose, and gender. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:433-439.
12. Robson R. The use of bivalirudin in patients with renal impairment. *J Invasive Cardiol* 2000;12:33F-36F.
13. Reddan D, et al. anticoagulation in acute cardiac care patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2003;145:586-94.
14. Smedira NG, Dyke CM, Koster A, et al. anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: the results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:686-

692.

15. Stone GW, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358(21):2218-2230.
16. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. ann Thorac Surg 2003;76(6):2121-31.
17. Angiomax, monographie de produit, n° de contrôle 191092, 8 avril, 2016, Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

BIVALIRUDINE POUR INJECTION

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La Bivalirudine pour injection est un anticoagulant, c'est-à-dire un médicament qui prévient la coagulation du sang. Elle est utilisée dans le traitement des patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉSSST, un grave type de crise cardiaque) qui subissent une intervention coronarienne percutanée (ICP), une intervention non chirurgicale qui vise à débloquer les artères coronaires dont le diamètre est réduit. Elle est également utilisée dans le traitement des patients qui sont exposés à un risque modéré ou élevé de syndrome coronarien aigu (SCA) dû à l'angor instable ou à un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (un type de crise cardiaque) et qui subissent une ICP. On l'utilise aussi chez les patients qui subissent une chirurgie cardiaque appelée pontage aortocoronarien (PAC) ou chez ceux qui sont traités par des médicaments seulement. L'héparine est également un anticoagulant couramment utilisé chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire qui subissent une ICP ou une chirurgie cardiaque. Dans de rares cas, un patient peut développer des anticorps dirigés contre l'héparine, ce qui accroît le risque d'apparition d'un caillot s'il est exposé à l'héparine. La Bivalirudine pour injection est utilisée au lieu de l'héparine chez ce type de patients qui doivent subir une ICP ou une chirurgie cardiaque.

Les effets de ce médicament :

La Bivalirudine pour injection est un inhibiteur direct de la thrombine qui prévient la coagulation du sang durant et après une ICP ou une chirurgie cardiaque.

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

La Bivalirudine pour injection ne doit pas être utilisée chez les patients présentant :

- des antécédents d'allergie ou autre réaction grave à la Bivalirudine pour injection ou à l'un de ses composants (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont » plus bas);
- une hémorragie active incontrôlable;
- des troubles majeurs de coagulation sanguine;
- un ulcère grave dans l'estomac ou les intestins;
- une hémorragie cérébrale;
- un traumatisme cérébro-spinal grave (cerveau/colonne

- vertébrale);
- une inflammation des valvules cardiaques ou de la membrane interne du cœur provoquée par une infection bactérienne;
- une hypertension (tension artérielle élevée) grave non maîtrisée;
- un trouble oculaire appelé « rétinopathie » causé par le diabète ou une hémorragie;
- utilisation de l'anesthésie rachidienne ou d'une épurale.

L'ingrédient médicamenteux est :

Bivalirudine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Mannitol, trifluoroacétate et hydroxyde de sodium.

Les formes posologiques sont :

La Bivalirudine pour injection est offerte en poudre (250 mg) pour injection intraveineuse (i.v.) après dilution.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La Bivalirudine pour injection ne doit pas être administrée par voie intramusculaire (dans le muscle).

AVANT d'utiliser la Bivalirudine pour injection, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes à risque de saignements;
- vous êtes enceinte ou envisagez le devenir, ou si vous allaitez. La Bivalirudine pour injection ne doit pas être administrée durant la grossesse, sauf si la situation l'exige clairement. Votre médecin décidera si ce traitement vous convient ou non.
- Vous prenez des médicaments qui empêchent la formation de caillots de sang (anticoagulants, p. ex. warfarine, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, AAS, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Aucune étude n'a été entreprise pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la Bivalirudine pour injection dans le cadre de la brachythérapie (un type de radiothérapie). Par conséquent, l'utilisation de la Bivalirudine pour injection n'est pas recommandée durant les interventions de brachythérapie.

Comme pour tous les médicaments qui préviennent la coagulation du sang, il est possible que des saignements se produisent durant ou après une ICP ou une chirurgie cardiaque. Les personnes âgées, les femmes et les patients qui prennent d'autres médicaments pouvant également causer des saignements, comme l'héparine et la warfarine, courent un risque accru d'avoir des saignements. Les signes précoces de saignements incluent les saignements du nez et des gencives, la présence de sang dans l'urine ou les selles, l'apparition fréquente d'ecchymoses (bleus) ou l'apparition d'une éruption cutanée accompagnée de taches rondes et rouges sous la peau. Si le risque de saignements vous préoccupe ou si vous éprouvez un de ces symptômes après une ICP ou une chirurgie

cardiaque, informez-en immédiatement votre médecin.

Les patients subissant une chirurgie cardiaque doivent souvent recevoir des transfusions sanguines, que votre médecin vous administre de la bivalirudine pour injection ou de l'héparine durant votre intervention médicale. Chez les patients subissant une ICP, il est moins souvent nécessaire d'effectuer des transfusions sanguines.

L'innocuité et l'efficacité de la Bivalirudine pour injection chez les enfants n'ont pas été établies.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse n'a été effectuée avec la bivalirudine. L'utilisation de la Bivalirudine pour injection avec l'héparine, la warfarine, les thrombolytiques (médicaments qui dissolvent les caillots sanguins) ou les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) (médicaments qui empêchent les plaquettes sanguines de se regrouper) est associée à un risque accru de saignements.

Des particules solides se forment lorsque la Bivalirudine pour injection est administrée par la même ligne intraveineuse (i.v.) que l'altéplase, l'amphotéricine B, le chlorhydrate d'amiodarone, le chlorhydrate de chlorpromazine, le chlorhydrate de vancomycine, le diazépam, l'édisylate de prochlorpérazine, la rétépase et la streptokinase. Ils ne doivent donc pas être administrés par la même ligne intraveineuse que la Bivalirudine pour injection.

Des particules solides peuvent se former lorsque la Bivalirudine pour injection est administrée par la même ligne intraveineuse que le chlorhydrate de dobutamine, le chlorhydrate de labétalol, le chlorhydrate de prométhazine, la famotidine, le lactate d'halopéridol et le lorazépam. L'administration de ces produits médicinaux dans la même ligne intraveineuse que la Bivalirudine pour injection n'est donc pas recommandée.

La Bivalirudine pour injection est administrée par une ligne intraveineuse reliée à un flacon en verre ou un sac en chlorure de polyvinyle (PVC).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La Bivalirudine pour injection doit être administrée par une ligne de perfusion, et ce, uniquement par un professionnel de la santé ayant reçu une formation adéquate.

Après dilution dans de l'eau stérile, la Bivalirudine pour injection vous sera administrée à une concentration finale de 5 mg/mL.

Comme avec tous les mélanges intraveineux (i.v.), les solutions de Bivalirudine pour injection doivent être inspectées visuellement avant l'administration, à condition toutefois que la solution et le contenant le permettent, pour vérifier qu'elles sont limpides, qu'il n'y a pas de particules solides, de coloration anormale ni de fuite. Les solutions troubles, présentant des particules solides, une

coloration anormale ou une fuite ne doivent pas être utilisées. Jeter la portion inutilisée.

Dose habituelle :

La dose de Bivalirudine pour injection que vous recevrez sera ajustée en fonction de votre poids et de l'intervention que vous subirez, c'est-à-dire une ICP ou une chirurgie cardiaque.

SCA:

La Bivalirudine pour injection doit être administrée à une dose de 0,1 mg/kg en bolus intraveineux suivie d'une perfusion à un débit de 0,25 mg/kg/h pendant l'angiographie, aussi longtemps que ce sera nécessaire.

Si vous devez subir une ICP, vous recevrez une dose supplémentaire de 0,5 mg/kg en bolus intraveineux au début de l'intervention, suivie d'une perfusion à un débit de 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'intervention. Après l'intervention, votre médecin peut décider de vous administrer une dose réduite en perfusion, aussi longtemps que ce sera nécessaire.

Si vous devez subir une chirurgie cardiaque sans circulation extracorporelle, vous recevrez une dose supplémentaire de 0,5 mg/kg en bolus intraveineux juste avant le début de la chirurgie, suivie d'une perfusion à un débit de 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'intervention.

Si vous devez subir une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, la perfusion initiale se poursuivra jusqu'à 1 heure avant l'intervention, puis on vous administrera de l'héparine non fractionnée.

ICP:

La Bivalirudine pour injection doit être administrée à une dose de 0,75 mg/kg en bolus intraveineux suivie d'une perfusion à un débit de 1,75 mg/kg/h pour la durée de l'intervention. Votre médecin peut décider de poursuivre la perfusion pendant 4 heures après l'intervention, ou la réduire à 0,25 mg/kg/h pendant 4 à 12 heures, si nécessaire. La Bivalirudine pour injection est destinée à être administrée avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) et peut être administrée avec le clopidogrel. Si vous êtes atteints d'une maladie rénale grave, la dose de la perfusion pourrait être réduite à 1,0 mg/kg/h. Si vous êtes dialysé, le débit de la perfusion pourrait être réduit à 0,25 mg/kg/h.

Chirurgie cardiaque :

Chirurgie cardiaque avec CEC : La Bivalirudine pour injection doit être administrée à une dose de 1,0 mg/kg en bolus intraveineux suivie d'une perfusion à un débit de 2,5 mg/kg/h. La perfusion Bivalirudine pour injection peut être interrompue environ 15 minutes avant la fin prévue de la circulation extracorporelle (CEC). Si la CEC n'est pas interrompue au bout de 20 minutes ou si elle doit être réinstaurée, un bolus intraveineux de bivalirudine de 0,5 mg/kg doit être administré et une perfusion de 2,5 mg/kg/h devrait être remise en route et poursuivie jusqu'à 15 minutes avant la fin prévue de la CEC.

Chirurgie cardiaque sans circulation extracorporelle : La Bivalirudine pour injection doit être administrée à une dose de 0,75 mg/kg en bolus intraveineux suivie d'une perfusion à un débit de 1,75 mg/kg/h pour la durée de l'intervention.

Les patients atteints de maladie rénale grave n'ont pas fait l'objet d'études évaluant la Bivalirudine pour injection dans le cadre d'une chirurgie cardiaque.

Le traitement par la Bivalirudine pour injection peut être amorcé 30 minutes après la fin de l'administration de l'héparine non fractionnée ou 8 heures après la fin de l'administration de l'héparine de faible poids moléculaire.

La Bivalirudine pour injection peut être administrée en association avec un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), un médicament qui empêche les plaquettes sanguines de se regrouper.

Surdosage :

Un surdosage avec des doses en bolus uniques de Bivalirudine pour injection allant jusqu'à 7,5 mg/kg peut provoquer des saignements ou des effets indésirables accrus. En cas de surdosage, il faut interrompre le traitement par la Bivalirudine pour injection et surveiller de près le patient à l'affût du moindre signe d'hémorragie. Un traitement de soutien doit être mis en place, si nécessaire. Lorsque l'administration de la Bivalirudine pour injection est interrompue, le risque d'hémorragie diminue graduellement au fur et à mesure que l'organisme élimine le médicament. Il n'existe pas d'antidote connu à la Bivalirudine pour injection. La Bivalirudine pour injection est retirée du sang par dialyse.

Si vous croyez avoir pris trop de Bivalirudine pour injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires qui ont été observés avec la Bivalirudine pour injection ont également été notés avec d'autres médicaments qui préviennent la coagulation sanguine, comme l'héparine. Bien que les effets indésirables ci-dessous aient été signalés durant le traitement avec la Bivalirudine pour injection, cela ne veut pas dire pour autant que la Bivalirudine pour injection en était la cause. Les effets secondaires énumérés ci-dessous vous sont présentés à titre d'information. Veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des inquiétudes ou si vous éprouvez un effet indésirable.

Effets secondaires fréquents :

L'effet secondaire grave le plus fréquent du traitement par la Bivalirudine pour injection est l'hémorragie majeure; elle peut toucher n'importe quelle partie du corps, notamment l'estomac, l'appareil digestif (p. ex. vomissements de sang ou présence de sang dans les selles), l'abdomen, les poumons, l'aîne, la vessie, le

coeur, les yeux, les oreilles, le nez ou le cerveau. Dans de rares cas, l'hémorragie peut entraîner un accident cérébrovasculaire (AVC) ou le décès. Les symptômes suivants peuvent être des signes d'hémorragie interne : enflure ou douleur à l'aîne ou au bras, douleur dorsale, ecchymoses (bleus), maux de tête, toux avec expectoration de sang, urine rouge ou rose, transpiration, sensation de faiblesse ou de malaise ou encore étourdissements causés par une baisse de la tension sanguine. Une hémorragie est plus susceptible de survenir lorsque la Bivalirudine pour injection est administrée en association avec un autre anticoagulant ou un antithrombotique (voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT).

Les effets secondaires courants rapportés dans les études cliniques avec la Bivalirudine pour injection, avant ou après une ICP, ont été les suivants : angine, affaissement pulmonaire, indigestion, nausées, nervosité, douleur au point d'injection, troubles du sommeil, hématome (enflure localisée avec accumulation de sang) et vomissements.

Les effets secondaires courants rapportés dans les études cliniques avec la Bivalirudine pour injection, avant ou après une chirurgie cardiaque, ont été les suivants : anxiété, constipation, rétention de liquide dans la cavité thoracique, nausées et vomissements.

Effets secondaires rares :

Thrombose (caillot de sang) qui peut entraîner des complications graves ou mortelles, comme une crise cardiaque.

D'autres effets secondaires sont survenus, quoique rarement, avec la Bivalirudine pour injection, notamment : diminution du nombre de plaquettes, urticaire, éruptions cutanées, thrombose d'une artère coronaire (caillot de sang dans une artère du coeur ou dans une endoprothèse donnant l'impression d'une crise cardiaque) qui peut être mortelle et/ou thrombose dans le cathéter.

Dans le cadre de l'usage médical de routine de la Bivalirudine pour injection, les effets secondaires suivants ont été rapportés : formation de caillots durant l'ICP et hémorragies mortelles.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|---------------------|--|-------------------|---|
| | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Anémie | | √ |
| | Baisse de la tension artérielle | | √ |
| | Difficulté à uriner ou diminution du volume d'urine | | √ |
| | Fièvre (avec ou sans toux et/ou difficulté à respirer) | | √ |
| | Maux de tête | | √ |
| | Crise cardiaque | | √ |
| | Modifications du rythme cardiaque (ralentissement, augmentation ou irrégularité) pouvant être mortelles en l'absence de traitement | | √ |
| | Hausse de la tension artérielle | | √ |
| | Douleur (y compris douleur dorsale, pelvienne/ abdominale ou thoracique) | | √ |
| | Enflure des mains et/ou des pieds | | √ |
| | Saignements incontrôlables | | √ |
| | Sécrétion au niveau de la plaie | | √ |
| Peu fréquent | Réactions allergiques ou d'hypersensibilité | | √ |
| | Accident vasculaire cérébral (AVC) | | √ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par la Bivalirudine pour injection, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

La Bivalirudine pour injection devrait être conservée à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée et restant dans la fiole.

Ne pas congeler la Bivalirudine pour injection reconstituée ou diluée. Le produit reconstitué peut être conservé entre 2 et 8 °C pendant une période allant jusqu'à 24 heures. La Bivalirudine pour injection diluée, ayant une concentration variant entre 0,5 mg/mL et 5 mg/mL, demeure stable à la température ambiante pour une période pouvant aller jusqu'à 24 heures.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec le fabricant, Fresenius Kabi Canada Ltée, en composant le 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :

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

Dernière révision : 4 juillet 2016