

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 250 mg de bivalirudine.

Après reconstitution, 1 ml contient 50 mg de bivalirudine.

Après dilution, 1 ml contient 5 mg de bivalirudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

Angiox est également indiqué pour le traitement des patients atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. Angiox doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

##### *Patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), y compris une ICP primaire*

La dose recommandée d'Angiox pour les patients bénéficiant d'ICP est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse à la vitesse de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure pendant au moins toute la durée de l'intervention. La perfusion peut se poursuivre pendant 4 heures maximum après l'ICP, si cela se justifie d'un point de vue clinique. À la fin de la perfusion de 1,75 mg/kg/h, on peut continuer à perfuser une dose réduite de 0,25 mg/kg/h pendant 4 à 12 heures, selon les besoins cliniques.

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

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

Pour les patients atteints d'un SCA, la dose initiale recommandée est un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h.

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

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

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

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

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

La sécurité et l'efficacité d'un bolus unique d'Angiox n'ont pas été évaluées. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer un bolus unique d'Angiox, même dans le cadre d'une ICP courte.

Le temps de coagulation activée (ACT) peut être utilisé pour évaluer l'activité de la bivalirudine.

Afin de diminuer le risque de faibles valeurs d'ACT, le produit reconstitué et dilué doit être bien mélangé avant d'être utilisé, puis administré en bolus par poussée intraveineuse rapide.

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

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

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

#### *Insuffisance rénale*

Angiox est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) ainsi que chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.3). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose SCA (bolus de 0,1 mg/kg ; perfusion de 0,25 mg/kg/h).

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

Le contrôle du temps de coagulation est recommandé durant l'ICP chez les patients insuffisants rénaux.

L'ACT doit être contrôlé 5 minutes après le bolus. Si l'ACT est inférieur à 225 secondes, un second bolus de 0,3 mg/kg doit être administré et l'ACT doit être contrôlé 5 minutes après l'administration du second bolus.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Les études pharmacocinétiques montrent que le métabolisme hépatique de la bivalirudine est limité; dès lors, la sécurité et l'efficacité de la

bivalirudine n'ont pas été étudiées de manière spécifique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### *Population de personnes âgées*

La prudence s'impose chez les personnes âgées en raison de la diminution de la fonction rénale associée à l'âge.

#### *Patients pédiatriques*

Il n'existe pas d'indication pertinente pour l'utilisation d'Angiox chez les enfants de moins de 18 ans.

#### *Utilisation avec un autre traitement anticoagulant*

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

Les patients peuvent être mis sous Angiox 30 minutes après l'arrêt de l'héparine non fractionnée, administrée par voie intraveineuse ou 8 heures après l'arrêt d'une héparine de bas poids moléculaire administrée par voie sous-cutanée.

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

#### Mode d'administration

Angiox est destiné à être utilisé par voie intraveineuse (IV).

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

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

Voir rubrique 6.6 pour toutes les instructions concernant le mode d'administration.

Angiox est administré sous la forme d'un bolus initial (poussée IV rapide), suivi d'une perfusion IV, selon un schéma posologique en fonction du poids.

### **4.3 Contre-indications**

Angiox est contre-indiqué chez les patients:

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

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

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

Hémorragie: Il convient de surveiller attentivement que les patients ne présentent pas de symptômes et de signes de saignement pendant le traitement, notamment si la bivalirudine est combinée à un autre anticoagulant (voir Section 4.5). Bien que la plupart des saignements associés à la bivalirudine se produisent au site d'accès artériel chez les patients qui subissent une ICP, une hémorragie peut se produire à n'importe quel endroit pendant le traitement. Des diminutions inexplicables de l'hématocrite,

de l'hémoglobine ou de la pression artérielle peuvent indiquer une hémorragie. Le traitement doit être arrêté si on observe ou si on soupçonne un saignement.

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

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

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

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

Hypersensibilité: des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été peu fréquemment rapportées ( $\geq 1/1000$  to  $\leq 1/100$ ) dans les études cliniques. Les mesures nécessaires doivent être mises en place pour faire face à cette éventualité. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité qui comportent des réactions urticariennes, une urticaire généralisée, une sensation d'oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, de l'hypotension et une anaphylaxie. En cas de choc, il faut appliquer les normes médicales actuelles pour le traitement du choc. Des réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique fatal, ont été rapportées très rarement ( $\leq 1/10.000$ ) dans l'expérience post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

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

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

Des thromboses de stent précoces (< 24 heures) sont survenues chez des patients atteints d'un IDM ST+ bénéficiant d'ICP primaire et ont dû être prises en charge selon une procédure de Revascularisation du Vaisseau Cible (voir rubriques 4.8 et 5.1). Après une ICP primaire, les patients doivent rester un minimum de 24 heures dans un service hospitalier pouvant traiter les complications ischémiques et être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme correspondant à une ischémie myocardique.Brachythérapie

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Grossesse et allaitement

### Grossesse

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

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

### Allaitement

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

## 4.8 Effets indésirables

Dans toutes les études cliniques, les données relatives aux saignements ont été recueillies séparément de celles concernant les effets indésirables du médicament ; elles sont résumées dans le Tableau 8, qui donne également les définitions des saignements utilisées pour chaque étude.

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

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

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

### *Plaquettes sanguines, saignement et coagulation*

Dans l'étude HORIZONS, les saignements majeurs et mineurs étaient fréquents ( $\geq 1/100$  et  $<1/10$ ). L'incidence des saignements majeurs et mineurs était significativement plus faible chez les patients traités par la bivalirudine que chez ceux traités par l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. L'incidence des saignements majeurs est présentée dans le Tableau 8. Les saignements majeurs les plus fréquents se sont produits au site de ponction. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les hématomes de  $< 5$  cm au site de ponction.

Dans l'étude HORIZONS, des cas de thrombocytopenie ont été rapportés chez 26 patients (1,6 %) traités par la bivalirudine et chez 67 patients (3,9 %) traités par l'héparine plus un inhibiteur de la GP

IIb/IIIa. Dans le groupe bivalirudine, tous ces patients ont reçu un traitement concomitant d'aspirine, tous à l'exception d'un seul ont reçu du clopidogrel et 15 patients ont reçu un inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

**Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours de l'étude HORIZONS**

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math> à <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>\leq 1/1\ 000</math>)</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité, y compris réaction et choc anaphylactiques, certains cas ayant entraîné le décès	
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne	Céphalées
Affections cardiaques		Angine de poitrine, thrombose de l'artère coronaire	
Affections vasculaires	Hémorragie majeure tous sites confondus, dont hémorragie fatale, hémorragie mineure	Hématome Hypotension	Pseudoanévrisme vasculaire
Affections gastro-intestinales		Hémorragie rétro-péritonéale, hématoméso, hémorragie gastro-intestinale, méléna, nausées	Hémorragie œsophagienne, hémorragie péritonéale, hématome rétro-péritonéal, vomissements
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie, épistaxis, hémorragie pulmonaire	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Ecchymose		Rash
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Douleur à l'aîne
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Thrombose de stent coronaire, certains cas ayant entraîné le décès, hématome vasculaire au site de ponction, hémorragie vasculaire au site de ponction.	Lésion de reperfusion (absence de reflux ou reflux lent) Contusion	
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie	

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

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

Environ 23,3 % des patients recevant de la bivalirudine ont présenté au moins un événement indésirable et 2,1 % ont présenté une réaction indésirable. Les événements indésirables pour la bivalirudine sont listés par classe de système d'organes dans le tableau 2.

*Plaquettes sanguines, saignement et coagulation*

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

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

Les taux de saignements majeurs sont indiqués dans le Tableau 8 pour la population en ITT et dans le Tableau 10 pour la population per protocole (patients recevant clopidogrel et aspirine). Des diminutions significatives de la fréquence des saignements majeurs et mineurs ont été constatées chez les patients du groupe Bivalirudine seule comparativement aux patients du groupe héparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa et Bivalirudine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Des diminutions similaires ont été observées sur la fréquence des saignements chez les patients du groupe Bivalirudine seule ayant reçu de l'héparine avant la randomisation (n = 2078).

Les saignements majeurs les plus fréquents se sont produits au site de ponction. Les autres sites de saignements moins fréquemment observés, mais avec plus de 0,1 % de saignements (peu fréquents), étaient les suivants : "autre" site de ponction, site rétropéritonéal, gastro-intestinal, oreille, nez ou gorge.

Dans l'étude ACUITY, des cas de thrombocytopenie ont été rapportés chez 10 patients traités par la bivalirudine (0,1 %). La majorité de ces sujets avaient un traitement concomitant d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel, et 6 d'entre eux recevaient également des inhibiteurs de la GP IIb/IIIa. Le taux de mortalité dans ce groupe est nul.

**Tableau 2 : Effets indésirables survenus au cours de l'étude ACUITY**

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000$ à $\leq 1/1\ 000$ )
Affections hématologiques et du système lymphatique			INR augmenté, thrombocytopenie, anémie.	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, y compris réaction et choc anaphylactiques,	

			certains cas ayant entraîné le décès	
Affections du système nerveux			Maux de tête	Hémorragie intracrânienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Hémorragie auriculaire
Affections cardiaques				Bradycardie, hémorragie péricardique
Affections vasculaires	Hémorragie mineure, tous sites confondus	Hémorragie majeure, tous sites confondus, dont hémorragie fatale, thrombose, dont thrombose d'issue fatale	Hypotension	Pseudoanévrisme vasculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis	Hémorragie pharyngienne, hémoptysie
Affections gastro-intestinales			Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, nausées, hémorragie rétropéritonéale, méléna, vomissements	Hématémèse
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Ecchymose		Urticaire, rash
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Douleur thoracique, douleur dorsale, douleur à l'aîne	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hémorragie vasculaire au site de ponction, hématome vasculaire au site de ponction < 5 cm		Hématome vasculaire au site de ponction > 5 cm	Réactions au site d'injection

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

Les données suivantes relatives aux réactions indésirables sont basées sur une étude clinique (REPLACE 2) menée avec la bivalirudine chez 6.000 patients subissant une ICP, dont la moitié ont été traités par bivalirudine. Les événements indésirables ont été plus fréquents chez les femmes et chez les

patients âgés de plus de 65 ans que chez les sujets de sexe masculin ou les patients plus jeunes dans les deux groupes bivalirudine et héparine.

Environ 30 % des patients recevant de la bivalirudine ont présenté au moins un événement indésirable et 3 % ont présenté une réaction indésirable au médicament. Les événements indésirables pour la bivalirudine sont listés par classe de système d'organes dans le tableau 3.

*Plaquettes sanguines, saignement et coagulation*

Dans REPLACE 2, les données relatives aux saignements ont été recueillies séparément de celles concernant les événements indésirables. Les taux de saignements majeurs concernant la population en intention de traiter participant aux essais sont indiqués dans le Tableau 8.

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

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

Dans l'étude REPLACE-2, des cas de thrombocytopénie ont été rapportés chez 20 patients (0,7 %) traités par la bivalirudine. La majorité de ces patients ont reçu un traitement concomitant d'aspirine et de clopidogrel, et 10 patients sur 20 ont aussi reçu un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Le taux de mortalité parmi ces patients est nul.

**Tableau 3: Effets indésirables survenus au cours de l'étude REPLACE 2**

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>\leq 1/1\ 000</math>)</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, anémie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, y compris réaction et choc anaphylactiques, certains cas ayant entraîné le décès	
Affections du système nerveux			Maux de tête	Hémorragie intracrânienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Hémorragie auriculaire
Affections cardiaques			Angine de poitrine, hémorragie péricardique, tachycardie ventriculaire, bradycardie	
Affections vasculaires	Hémorragie	Hémorragie	Hypotension, affection	

	mineure, tous sites confondus	majeure, tous sites confondus, dont hémorragie fatale Thrombose, dont thrombose d'issue fatale	vasculaire, anomalie vasculaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis, hémorragie pharyngienne, Dyspnée, hémoptysie	
Affections gastro-intestinales			Nausées, hémorragie gingivale, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie gastro-intestinale	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés			Rash, Urticaire	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Douleur dorsale	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Hémorragie vasculaire au site de ponction, douleur au site d'injection, douleur thoracique, hémorragie au site d'injection	

#### 4.9 Surdosage

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

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

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

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteur direct de la thrombine, code ATC: B01AE06.

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

La thrombine joue un rôle central dans le processus thrombotique, scindant le fibrinogène en monomères de fibrine et activant le Facteur XIII en Facteur XIIIa, ce qui permet à la fibrine de

développer un réseau de liaisons croisées covalentes qui stabilise le thrombus. La thrombine active également les facteurs V et VIII, ce qui entraîne une plus grande production de thrombine et active les plaquettes, stimulant leur agrégation et la libération des granules. La bivalirudine inhibe chacun des effets de la thrombine.

La liaison de la bivalirudine à la thrombine, et par conséquent son activité, est réversible, dans la mesure où la thrombine clive lentement la liaison Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> de la bivalirudine, ce qui se traduit par un rétablissement de la fonction du site actif de la thrombine. Ainsi, la bivalirudine commence par agir à la manière d'un inhibiteur non compétitif complet de la thrombine, puis, évolue avec le temps pour devenir un inhibiteur compétitif permettant aux molécules de thrombine initialement inhibées d'interagir avec d'autres substrats de la coagulation et d'induire une coagulation si nécessaire.

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

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

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

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

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

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

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

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

L'analyse et les résultats de l'étude HORIZONS à 30 jours pour la population en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le Tableau 4. Les résultats à 1 an sont concordants avec ceux à 30 jours.

Les définitions des saignements et les résultats de l'étude HORIZONS sont indiqués dans le Tableau 8.

**Tableau 4. Résultats de l'étude HORIZONS à 30 jours (population en intention de traiter)**

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

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

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

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

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

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

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

En ce qui concerne les caractéristiques de la population d'ACUITY, à savoir des patients à haut risque nécessitant une angiographie dans les 72 h, la répartition est homogène dans les 3 bras de traitement. Environ 77 % d'entre eux présentent une ischémie récurrente, environ 70 % ont des changements

dynamiques de l'ECG ou des bio marqueurs cardiaques élevés, 28% sont diabétiques et environ 99% subissent une angiographie dans les 72h.

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

Les résultats principaux de l'étude ACUITY à 30 jours et à 1 an pour l'ensemble de la population (ITT) et pour les patients ayant reçu de l'aspirine et du clopidogrel avant angiographie ou avant ICP (per protocole) sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

**Tableau 5. Etude ACUITY, résultats à 30 jours et à 1 an sur l'ensemble de la population (ITT) : différences de risques sur le critère composite ischémique et ses composantes**

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

**Tableau 6. Etude ACUITY, résultats à 30 jours et à 1 an chez les patients ayant reçu de l'aspirine et du clopidogrel\* (per protocole) : différences de risques sur le critère composite ischémique et ses composantes**

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

\*clopidogrel administré avant angiographie ou avant ICP

Les résultats sur les saignements à 30 jours selon les critères ACUITY et TIMI pour la population en intention de traiter sont présentés dans le Tableau 8. L'incidence des événements hémorragiques selon les critères ACUITY et TIMI au jour 30 pour la population per protocole est présentée dans le Tableau 9. L'avantage de la bivalirudine par rapport à HNF/enoxaparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa en termes des événements hémorragiques a été observé uniquement dans le bras bivalirudine seule.

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

Les résultats à 30 jours, basés sur les critères d'évaluation quadruple et triple d'une étude randomisée en double aveugle portant sur 6000 patients subissant une ICP (REPLACE-2), sont présentés dans le Tableau 7. Les définitions des saignements et les résultats de l'étude REPLACE-2 sont présentés dans le Tableau 8.

**Tableau 7. Résultats de l'étude REPLACE-2 : critères d'évaluation à 30 jours (populations en intention de traiter et per protocole)**

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

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

**Tableau 8. Taux de saignements majeurs durant les essais cliniques avec la bivalirudine, critères d'évaluation à 30 jours pour les populations en intention de traiter**

	Bivalirudine (%)			Bival + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox <sup>1</sup> + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800	N = 4604	N = 3008	N = 4603	N = 1802
<b>Saignements majeurs définis par le protocole</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>Saignements majeurs TIMI (sans pontage aortocoronarien)</b>	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

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

**Tableau 9. Etude ACUITY: résultats sur les saignements à 30 jours pour la population de patients ayant reçu de l'aspirine et du clopidogrel\* (per protocol)**

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

\*clopidogrel administré -avant angiographie ou avant ICP

### **Définitions des saignements**

Dans l'étude REPLACE-2, les saignements majeurs sont définis comme étant la survenue de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, perte de sang exigeant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou d'hématies concentrées, ou un saignement résultant en une chute de la concentration en hémoglobine de plus de 3 g/dl, ou en une chute de la concentration en hémoglobine de plus de 4 g/dl (ou 12 % d'hématocrite) sans identification d'un site de saignement.

Dans l'étude ACUITY, les saignements majeurs sont définis comme étant la survenue de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intraoculaire, hémorragie exigeant une intervention radiologique ou chirurgicale pour accéder au site, hématome  $\geq$  à 5 cm au site de ponction, chute de la concentration en hémoglobine  $\geq$  4g/dl sans source manifeste de saignement, chute de la concentration en hémoglobine  $\geq$  3 g/dl avec source manifeste de saignement, nouvelle opération pour saignement, saignement nécessitant la transfusion de sang ou de produit sanguin.

Dans l'étude HORIZONS, les saignements majeurs sont également définis en utilisant les critères d'ACUITY. Les saignements majeurs selon les critères TIMI sont définis comme étant les saignements intracrâniens ou une chute de la concentration en hémoglobine  $\geq$  5 g/dl.

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

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

**Biotransformation:** En tant que peptide, la bivalirudine est logiquement catabolisée en ses acides aminés constitutifs, avec recyclage ultérieur des acides aminés dans le pool de l'organisme. La bivalirudine est métabolisée par des protéases, notamment la thrombine. Le principal métabolite résultant du clivage de la liaison Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> de la séquence N-terminale par la thrombine n'est pas actif

en raison de la perte d'affinité pour le site catalytique actif de la thrombine. Environ 20% de la bivalirudine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

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

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

**Insuffisance rénale:** La clairance systémique de la bivalirudine diminue avec le taux de filtration glomérulaire (TFG). La clairance de la bivalirudine est similaire chez les patients à fonction rénale normale et chez les patients présentant une légère insuffisance rénale. Elle est réduite d'environ 20% chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère et de 80% chez les patients dépendants de la dialyse (Tableau 10).

**Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques de la bivalirudine chez des patients à fonction rénale normale et altérée.**

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les paramètres de la coagulation tels que l'ACT peuvent être monitorés pendant un traitement par Angiox.

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

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

**Poids:** La dose de bivalirudine est adaptée en fonction du poids corporel en mg/kg.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol

Solution d'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

### 6.2 Incompatibilités

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

Les six médicaments suivants font preuve d'incompatibilités dose-concentration avec la bivalirudine. Le Tableau 11 résume les concentrations compatibles et incompatibles de ces composés. Les médicaments incompatibles à plus fortes concentrations avec la bivalirudine sont : le chlorhydrate de dobutamine, la famotidine, le lactate d'halopéridol, le chlorhydrate de labétalol, le lorazépam et le HCl de prométhazine.

**Tableau 11. Médicaments avec incompatibilités dose-concentration avec la bivalirudine.**

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

### 6.3 Durée de conservation

4 ans

Solution reconstituée: La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C-8°C.

Solution diluée : La stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

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

### 6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

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

Angiox est disponible en boîtes de 2 et 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

### Instructions pour la préparation

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

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

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

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

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

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

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

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/04/289/001-002

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

20.09.2004/20.09.2009

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

11/2009

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

## **ANNEXE II**

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
  
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, ALLEMAGNE

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

• **AUTRES CONDITIONS**

*Plan de gestion des risques*

Le titulaire de l'AMM s'engage à fournir des études et des données de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, comme convenu dans la version 8 du Plan de Gestion des risques (PGR) présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché et toutes mises à jour du PGR autorisées par le CHMP.

Selon la ligne directrice CHMP sur les Systèmes de Gestion des risques pour les médicaments à usage humain, le PGR mis à jour devra être soumis en même temps que le PSUR.

De plus, une mise à jour du PGR devra être soumise :

- Quand de nouvelles informations reçues peuvent avoir un impact sur le profil de sécurité, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque.
- Dans les 60 jours suivant une importante étape (pharmacovigilance ou minimisation du risque)
- Selon la réglementation en vigueur de l'EMA.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
BOÎTE EXTÉRIEURE (emballage de 2 flacons)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol, hydroxyde de sodium 2 %.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

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

Lire la notice avant usage.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

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

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

EU/1/04/289/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INDICATIONS EN BRAILLE**

La justification pour ne pas inclure du braille a été acceptée.

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

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol, hydroxyde de sodium 2 %.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

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

Lire la notice avant usage.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

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

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

EU/1/04/289/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INDICATIONS EN BRAILLE**

La justification pour ne pas inclure du braille a été acceptée.

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

**FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant usage.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

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

250 mg

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

**NOTICE : INFORMATIONS DE L'UTILISATEUR**  
**Angiox 250 mg Poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion**  
(Bivalirudine)

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

**Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Angiox et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Angiox
3. Comment utiliser Angiox
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Angiox
6. Informations supplémentaires

**1. QU'EST-CE QUE ANGIOX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

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

Angiox est utilisé

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

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT D'UTILISER ANGIOX**

**N'utilisez jamais Angiox :**

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

En cas de doute, consultez votre médecin.

## **Faites attention avec Angiox**

- si un saignement se produit (si tel est le cas, le traitement par Angiox sera interrompu). Tout au long de votre traitement, le médecin vous surveillera afin de détecter tout signe de saignement éventuel
- si vous avez déjà été traité par des médicaments analogues à Angiox (par exemple la lépirudine)
- avant de commencer l'injection ou la perfusion, le médecin vous indiquera quels sont les signes d'une réaction allergique. Une telle réaction est rare (affectant 1 à 10 utilisateur(s) sur 10.000)
- si vous êtes sous radiothérapie concernant des vaisseaux qui alimentent le cœur en sang (traitement connu sous le nom de brachythérapie bêta ou gamma)
- si vous êtes un enfant (de moins de 18 ans), car ce médicament ne vous convient pas.

## **Prise d'autres médicaments :**

Veillez informer votre médecin :

- si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.
- si vous prenez des médicaments qui "diluent le sang" (anticoagulants comme la warfarine) ou médicaments qui empêchent la formation de caillots de sang (antithrombotiques).

En effet, ces médicaments peuvent augmenter le risque de saignement s'ils sont administrés en même temps qu'Angiox.

## **Grossesse et allaitement**

Vous devez prévenir votre médecin :

- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être
- Si vous prévoyez de le devenir.
- Si vous allaitez

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

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés, toutefois les effets sont connus pour être de courte durée. Angiox est uniquement administré à l'hôpital. Il est donc peu susceptible d'affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **3. COMMENT UTILISER ANGIOX**

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

Angiox s'administre dans la veine (jamais dans le muscle) sous la forme d'une injection suivie d'une perfusion (solution en goutte à goutte) Elle sera administrée et surveillée par un médecin spécialisé pour les patients souffrant de problèmes cardiaques.

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

## Dosage

**Pour les patients atteints d'un SCA, la dose initiale recommandée est :**

- Un bolus intraveineux de **0,1 mg/kg** suivi d'une perfusion de **0,25 mg/kg/h**.

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

- Un bolus additionnel de **0,5 mg/kg** et la perfusion sera augmentée à **1,75 mg/kg/h**.
- Après l'intervention, la perfusion sera ramenée à **0,25 mg/kg/h**.

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

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

- Un bolus intraveineux de **0,75 mg/kg**, suivi d'une perfusion (solution en goutte à goutte) de **1,75 mg/kg/heure** (la perfusion peut être poursuivie pendant une période allant jusqu'à 4 heures).

La dose d'Angiox sera réduite si vous avez des problèmes rénaux modérés.

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

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement.

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

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

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Angiox est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Ces effets indésirables peuvent se produire avec certaines fréquences, qui sont définies ainsi :

- très fréquent : affecte plus d'1 utilisateur sur 10
- fréquent : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
- peu fréquent : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000
- rare : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10.000
- très rare : affecte moins d'1 utilisateur sur 10.000
- non connu : la fréquence ne peut être déterminée sur la base des données disponibles.

S'il se produit des effets indésirables, ceux-ci peuvent nécessiter des soins médicaux.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec un traitement par Angiox est un saignement pouvant survenir dans n'importe quelle partie du corps. Dans de **rare** cas, ils peuvent entraîner la mort. Un saignement est plus susceptible d'avoir lieu lorsque Angiox est combiné à un autre anticoagulant ou antithrombotique (voir section 2 "Prise d'autres médicaments").

Si vous remarquez un des effets indésirables, potentiellement sévères, suivants :

- **Lorsque vous êtes à l'hôpital : prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.**
- **Après votre sortie de l'hôpital : dirigez vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche**
- Des **saignements**, effet indésirable **très fréquent**. Il peut en résulter des complications de type anémie (un déficit en globules rouges) ou hématome (hémorragie)
- Des **réactions allergiques** ou d'hypersensibilité à Angiox, telles que des réactions urticariennes, des démangeaisons généralisées (urticaire), une sensation d'oppression dans la poitrine. Ces réactions sont **peu fréquentes** mais elles peuvent être graves, voire fatales.
- Des **thromboses** (caillots sanguins), effet indésirable **fréquent**, qui peuvent entraîner des complications sévères, voire fatales comme une crise cardiaque.
- Des **saignements et hémorragies au site de ponction**, qui peuvent être douloureux, sont des effets indésirables **fréquents**.

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

- **Lorsque vous êtes à l'hôpital : prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.**
- **Après votre sortie de l'hôpital : dirigez vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche**

Effets indésirables peu fréquents :

- **Sévères** contusions (ce qui peut être due à une réduction de votre nombre de plaquettes et empêche la coagulation nécessaire de votre sang)
- Maux de tête
- Variation de la pression sanguine
- Modification de la fréquence cardiaque
- Nausées et/ou vomissements
- Douleur dorsale
- Douleur thoracique
- Essoufflements
- Eruption cutanée

**Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin.**

## **5 COMMENT CONSERVER ANGIOX**

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

Angiox ne doit pas être utilisé après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette et le carton après le « EXP ». La date d'expiration se rapporte au dernier jour de ce mois.

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

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

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

La solution doit être claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

Le docteur vérifiera la solution et la jettera, si elle contient des particules ou est décolorée.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient l'Angiox

- La substance active est la bivalirudine.
- Chaque flacon contient 250 mg de bivalirudine.
- Après reconstitution, 1 ml contient 50 mg de bivalirudine.
- Après dilution, 1 ml contient 5 mg de bivalirudine.

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

### A quoi ressemble l'Angiox

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

Angiox est disponible en boîtes en carton de 2 et 10 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

Hälsa Pharma GmbH  
Immermannstraße 9  
33619 Bielefeld  
ALLEMAGNE

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

#### **België/Belgique/Belgien**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel : + 800 843 633 26  
ou/oder +41 61 564 1320  
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel : + 800 843 633 26  
ou/oder +41 61 564 1320  
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

#### **България**

The Medicines Company UK Ltd  
Тел.: + 800 843 633 26  
или +41 61 564 1320  
e-mail : Qchs.mi@quintiles.com

#### **Magyarország**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. : + 800 843 633 26  
vagy +41 61 564 1320  
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

#### **Česká republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: + 800 843 633 26  
nebo +41 61 564 1320  
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

#### **Malta**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
jew +41 61 564 1320  
Email : Qchs.mi@quintiles.com

**Danmark**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.nr.: + 800 843 633 26  
eller +41 61 564 1320  
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

**Deutschland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
oder +41 61 564 1320  
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

**Eesti**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. : + 800 843 633 26  
või +41 61 564 1320  
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

The Medicines Company France SAS  
Tél : + 800 843 633 26  
ou + 33 1 47 55 30 70  
Email : Qchs.mi@quintiles.com

**Ireland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
or +41 61 564 1320  
Email : Qchs.mi@quintiles.com

**Ísland**

The Medicines Company UK Ltd  
Sími : + 800 843 633 26  
eða +41 61 564 1320  
Netfang : Qchs.mi@quintiles.com

**Italia**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: + 800 843 633 26  
o +41 61 564 1320  
Email: Qchs.mi@quintiles.com

**Nederland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
of +41 61 564 1320  
Email : Qchs.mi@quintiles.com

**Norge**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.: + 800 843 633 26  
eller +41 61 564 1320  
E-post: Qchs.mi@quintiles.com

**Österreich**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
oder +41 61 564 1320  
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

**Polska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: + 800 843 633 26  
lub +41 61 564 1320  
Τηλ: +30 210 5281700  
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

**Portugal**

Ferrer Azevedos, S.A.  
Tel.: +351 21 47 25 900

**România**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: + 800 843 633 26  
sau +41 61 564 1320  
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

**Slovenija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
ali +41 61 564 1320  
E-pošta: Qchs.mi@quintiles.com

**Slovenská republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
alebo +41 61 564 1320  
Email : Qchs.mi@quintiles.com

**Suomi/Finland**

The Medicines Company UK Ltd  
Puh./tel. + 800 8436 3326  
tai +41 61 564 1320  
S-posti: Qchs.mi@quintiles.com

**Κύπρος**

The Medicines Company UK Ltd

Τηλ: + 800 843 633 26

or +41 61 564 1320

Email : Qchs.mi@quintiles.com

**Sverige**

The Medicines Company UK Ltd

Tfn : + 800 843 633 26

eller +41 61 564 1320

E-post : Qchs.mi@quintiles.com

**Latvija**

The Medicines Company UK Ltd

Tāl. + 800 843 633 26

vai +41 61 564 1320

E-pasts: Qchs.mi@quintiles.com

**Lietuva**

The Medicines Company UK Ltd

Tel. Nr.: + 800 843 633 26

arba +41 61 564 1320

El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

**United Kingdom**

The Medicines Company UK Ltd

Tel : + 800 843 633 26

or +41 61 564 1320

Email : Qchs.mi@quintiles.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est : 11/2009**

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