

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**Pr BIVALIRUDINE INJECTABLE**

Bivalirudine injectable

Solution stérile

250 mg / 50 mL (5 mg/mL)

Prêt à l'emploi, pour injection intraveineuse

Inhibiteur direct de la thrombine

**AVIR Pharma Inc.**  
660 Boulevard Industriel,  
Blainville, Québec  
J7C 3V4

Date d'approbation initiale :  
24 septembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 232423

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

No applicable

### TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans) .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
3.1 Considérations posologiques .....	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
3.3 Administration .....	8
<b>4 SURDOSAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>10</b>
<b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>11</b>
6.1 Populations particulières.....	12
6.1.1 Femmes enceintes .....	12
6.1.2 Allaitement.....	13
6.1.3 Enfants .....	13
6.1.4 Personnes âgées.....	13
<b>7 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>13</b>
7.1 Aperçu des effets indésirables .....	13
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	14
7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques.....	21
7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....	21
<b>8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>21</b>
8.1 Aperçu .....	21
<b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>22</b>
9.1 Mode d'action .....	22
9.2 Pharmacodynamique.....	22
9.3 Pharmacocinétique .....	23
<b>10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>25</b>
<b>PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>12 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>27</b>
12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	27

12.2	Résultats de l'étude .....	30
<b>13</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>36</b>
<b>14</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>39</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>40</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

BIVALIRUDINE INJECTABLE (bivalirudine) est indiqué pour :

- une utilisation en tant qu'anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronarienne percutanée 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, chez qui une intervention coronarienne percutanée précoce est prévue (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Emploi suivant l'administration d'héparine non fractionnée (HNF) ou de faible poids moléculaire (HFPM)**).
- le traitement des patients présentant des syndromes coronariens aigus attribuables à un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉSSST) qui subissent une intervention coronarienne percutanée (ICP).

BIVALIRUDINE INJECTABLE est destiné à être administré en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) et n'a été étudié que chez des patients recevant un traitement concomitant par l'AAS. L'administration de clopidogrel est également possible.

BIVALIRUDINE INJECTABLE est également indiqué 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. BIVALIRUDINE INJECTABLE peut être administré avec ou sans AAS chez les patients subissant une chirurgie cardiaque.

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

#### 1.1 Enfants (< 18 ans)

Aucune étude clinique portant sur BIVALIRUDINE INJECTABLE n'a été réalisée chez des patients de moins de 18 ans.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

BIVALIRUDINE INJECTABLE (bivalirudine) est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, 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
- Une utilisation proximale de l'anesthésie rachidienne ou d'une épidurale

### 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 3.1 Considérations posologiques

- BIVALIRUDINE INJECTABLE (bivalirudine) doit être administré en association avec de l'AAS. L'administration de clopidogrel est également possible.
- On peut amorcer le traitement par BIVALIRUDINE INJECTABLE 30 minutes après la fin de l'administration de l'HNF par voie intraveineuse ou huit heures après la fin de l'administration de l'HFPM par voie sous-cutanée.

#### 3.2 Posologie recommandée et modification posologique

##### 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 INJECTABLE est d'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 les patients qui doivent subir une ICP, il faut administrer un bolus supplémentaire de 0,5 mg/kg et augmenter le débit de la perfusion à 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'intervention. Après l'ICP, 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.

Chez les patients qui doivent subir un pontage aortocoronarien sans circulation extracorporelle, la perfusion IV de BIVALIRUDINE INJECTABLE 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.

Chez les patients qui doivent subir un pontage coronarien avec circulation extracorporelle, la perfusion IV de BIVALIRUDINE INJECTABLE doit se poursuivre jusqu'à une heure avant l'intervention. Après l'arrêt de la perfusion, le patient doit recevoir un traitement par de l'héparine non fractionnée.

##### ICP, incluant l'ICP primaire

La dose recommandée de BIVALIRUDINE INJECTABLE est un bolus IV 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 **Tableau 1**). 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 **ESSAIS CLINIQUES – Étude REPLACE-2** dans la partie II de la Monographie de produit.

Après l'ICP, la poursuite de la perfusion pour une période allant jusqu'à quatre 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.

BIVALIRUDINE INJECTABLE est destiné à être utilisé avec de l'AAS (300 à 325 mg par jour) et a été étudié seulement chez des patients recevant un traitement concomitant par l'AAS.

Chez les patients présentant IMÉSST 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 – HORIZONS** dans la partie II de la Monographie de produit).

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

### **CHIRURGIE CARDIAQUE (voir Tableau 1)**

#### **Chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle**

La dose recommandée de BIVALIRUDINE INJECTABLE est un bolus IV de 1,0 mg/kg, suivi immédiatement d'une perfusion IV à un débit de 2,5 mg/kg/h. La perfusion de BIVALIRUDINE INJECTABLE 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 INJECTABLE. 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 la section **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 IV de bivalirudine de 0,5 mg/kg devrait être administré et une perfusion IV 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 BIVALIRUDINE INJECTABLE dans le cadre de la CEC).

#### **Chirurgie cardiaque sans circulation extracorporelle**

La posologie recommandée de BIVALIRUDINE INJECTABLE est un bolus IV de 0,75 mg/kg, suivi immédiatement d'une perfusion IV 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 INJECTABLE. 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 IV additionnel de BIVALIRUDINE INJECTABLE 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 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**

BIVALIRUDINE INJECTABLE peut être administré comme traitement anticoagulant jusqu'à 48 heures avant la chirurgie et jusqu'à 14 jours suivant l'intervention chirurgicale. Un bolus IV de BIVALIRUDINE INJECTABLE de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion IV 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 INJECTABLE 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 INJECTABLE 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 INJECTABLE. 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 INJECTABLE 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 réinfusé 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 INJECTABLE 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 INJECTABLE 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 **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  $\leq$  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 est hémodialysable (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

### **Emploi suivant l'administration d'héparine non fractionnée (HNF) ou de faible poids moléculaire (HFPM)**

On peut amorcer le traitement par BIVALIRUDINE INJECTABLE 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.

### **3.3 Administration**

BIVALIRUDINE INJECTABLE est conçu pour une injection et une perfusion par voie intraveineuse. La dose à administrer est ajustée selon le poids du patient (voir **Tableau 1**).

**Tableau 1 : Tableau posologique (selon le poids) de BIVALIRUDINE INJECTABLE pour les patients subissant une ICP ou une chirurgie cardiaque\***

Utilisation d'une concentration de 5 mg/mL				
ICP et chirurgie cardiaque sans CEC			Chirurgie cardiaque avec CEC	
Poids (kg)	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)
33 - 37	5	12	7	18
38 - 42	6	14	8	20
43 - 47	7	16	9	23
48 - 52	7,5	17,5	10	25
53 - 57	8	19	11	28
58 - 62	9	21	12	30
63 - 67	10	23	13	33
68 - 72	10,5	24,5	14	35
73 - 77	11	26	15	38
78 - 82	12	28	16	40



Utilisation d'une concentration de 5 mg/mL				
ICP et chirurgie cardiaque sans CEC			Chirurgie cardiaque avec CEC	
Poids (kg)	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)
83 - 87	13	30	17	43
88 - 92	13,5	31,5	18	45
93 - 97	14	33	19	48
98 - 102	15	35	20	50
103 - 107	16	37	21	53
108 - 112	16,5	38,5	22	55
113 - 117	17	40	23	58
118 - 122	18	42	24	60
123 - 127	19	44	25	63
128 - 132	19,5	45,5	26	65
133 - 137	20	47	27	68
138 - 142	21	49	28	70
143 - 147	22	51	29	73
148 - 152	22,5	52,5	30	75
153 - 157	23	54	31	78
158 - 162	24	56	32	80
163 - 167	25	58	33	83
168 - 172	25,5	59,5	34	85
173 - 177	26	61	35	88
178 - 182	27	63	36	90
183 - 187	28	65	37	93
188 - 192	28,5	66,5	38	95
193 - 197	29	68	39	98
198 - 202	30	70	40	100
203 - 207	31	72	41	103
208 - 212	31,5	73,5	42	105
213 - 217	32	75	43	108
218 - 222	33	77	44	110
223 - 227	34	79	45	113

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

BIVALIRUDINE INJECTABLE doit être administré au moyen d'une ligne de perfusion intraveineuse réservée. Aucune incompatibilité n'a été observée avec des trousse d'administration. Les neuf médicaments suivants ne doivent pas être administrés par la même ligne IV que BIVALIRUDINE INJECTABLE, puisqu'ils ont mené à la formation d'une solution trouble, la formation de microparticules ou la formation de précipité lorsqu'ils ont été mélangés avec BIVALIRUDINE INJECTABLE : altéplase, chlorhydrate d'amiodarone, amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine, diazépam, édisylate de prochlorpérazine, retéplase, 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 IV que la bivalirudine n'est donc pas recommandée.

Comme avec tous les médicaments parentéraux, les solutions IV doivent être inspectées visuellement avant l'administration et chaque fois que la solution et le contenant le permettent, pour vérifier qu'ils sont limpides, qu'il n'y a pas de particules en suspension, de précipité, de décoloration ni de fuite. Les solutions troubles, présentant des particules en suspension, un précipité, une décoloration ou une fuite ne doivent pas être utilisées. Jetez les parties inutilisées.

#### 4 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 BIVALIRUDINE INJECTABLE 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 BIVALIRUDINE INJECTABLE et surveiller de très près le patient en cherchant des signes d'hémorragie. Un traitement de soutien devrait être mis en place, si c'est nécessaire. Il n'existe pas d'antidote connu à la bivalirudine. La bivalirudine est hémodialysable (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

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

#### 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement.

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur) / composition	Ingrédients non-médicinaux
Injection intraveineuse	5 mg/mL	Acide acétique glacial, polyéthylène glycol, acétate de sodium trihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour injection

BIVALIRUDINE INJECTABLE (bivalirudine) est offert sous forme d'une solution stérile réfrigérée, prête à l'emploi, transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, dans des fioles en verre à usage unique.

Chaque fiole de 50 mL de BIVALIRUDINE INJECTABLE contient 250 mg (5 mg/mL) de bivalirudine et les ingrédients non médicaux suivants: acétate de sodium trihydraté, polyéthylène glycol (400), trifluoroacétate lié (0,4 à 0,6 mg/mL), eau pour injection et de l'acide acétique glacial et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à 5,0 - 5,5. La solution est destinée à une utilisation par voie intraveineuse à température ambiante.

Emballage : Boîtes de 1 ou 10 fioles.

## 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**BIVALIRUDINE INJECTABLE (bivalirudine) ne doit pas être administré par voie intramusculaire.**

Il n'existe aucun 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 IMÉSST 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 IMÉSST 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 quatre 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/h.

### *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. Par conséquent, l'utilisation de BIVALIRUDINE INJECTABLE n'est pas recommandée durant les procédures de brachythérapie.

Un risque accru de formation d'un thrombus, potentiellement mortelle, 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 de 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 doit être mise en place en accordant une attention particulière aux lignes de dérivation remplies de sang puis clampées, ainsi qu'aux 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 faire la mesure 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 INJECTABLE. Une baisse inattendue de l'hématocrite ou de la tension artérielle devrait conduire à la recherche d'une hémorragie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragies**).

## 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 allergiques ou anaphylactiques, 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 BIVALIRUDINE INJECTABLE, il est possible que les mesures du RNI ne permettent pas de déterminer la dose appropriée de warfarine.

## 6.1 Populations particulières

### 6.1.1 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 imputables 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 celle-ci est clairement nécessaire.

Dans le cadre d'une ICP, la bivalirudine est destinée à l'utilisation avec l'AAS (voir **INDICATIONS**). 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.

### **6.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si la bivalirudine est excrétée dans le lait maternel. Plusieurs médicaments le sont, donc il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre BIVALIRUDINE INJECTABLE à une mère qui allaite.

### **6.1.3 Enfants**

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

### **6.1.4 Personnes âgées**

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

## **7 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **7.1 Aperçu des effets indésirables**

Comme pour tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques peuvent survenir. Les facteurs de risques d'hémorragie identifiés avec l'usage de 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 bivalirudine et, dans certains cas, conduisaient 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 la 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 de 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 les patients du groupe traités par la 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.

## 7.2 Effets indésirables identifiés lors 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 d'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 3**).

**Tableau 3 : Taux d'hémorragies – Étude ACUITY**

	Bivalirudine <sup>1</sup> seule (n = 4 612)	Bivalirudine + IGP (n = 4 606)	Héparine* + IGP* (HNF ou énoxaparine) (n = 4 603)
<b>Étude ACUITY – Hémorragies :</b>			
- Majeures <sup>2</sup>	3,0%	5,3%	5,7%
- Mineures <sup>3</sup>	12,9%	21,8%	21,6%
<b>Critères TIMI – Hémorragies<sup>4</sup> :</b>			
- Majeures	0,9%	1,6%	1,9%
- Mineures	3,7%	6,1%	6,4%
<b>Transfusions</b>	1,6%	2,6%	2,7%

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

<sup>2</sup> Défini comme étant l'apparition de l'un des événements hématologiques suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intraoculaire, transfusion d'unités de sang/produits sanguins, baisse du taux d'hémoglobine (Hb)  $\geq 4$  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  $\geq 3$  g/dL, nouvelle opération chirurgicale en raison d'une hémorragie, hémorragie du champ opératoire nécessitant une intervention chirurgicale ou radiologique ou hématome  $\geq 5$  cm au point de ponction.

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

<sup>4</sup> 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 rétropéritonéale 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 ACUITY) dans le groupe recevant de 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 4**). Les hémorragies majeures se sont produites le plus souvent au point de ponction de l'introducteur. L'effet indésirable le plus fréquent a été un hématome  $< 5$  cm au point de ponction. Une thrombocytopenie 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 4 : Taux d'hémorragies – Étude HORIZONS**

	Bivalirudine (n = 1 800)	HNF et inhibiteur de la GP IIb/IIIa (n = 1 802)
<b>Hémorragies – critères de l'étude ACUITY</b>		
- Majeures <sup>1</sup>	5,1%	8,8%
<b>Hémorragies – critères TIMI</b>		
- Majeures <sup>2</sup>	1,8%	3,2%
- Mineures <sup>3</sup>	2,3%	4,3%
<b>Hémorragies – critères de l'étude GUSTO<sup>4</sup></b>		
- Grave/menaçant le pronostic vital	0,5%	0,6%
- Modérées	3,2%	5,2%
- Légères	3,4%	5,8%

<sup>1</sup> 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 de 5 cm ou plus au point de ponction, baisse du taux d'hémoglobine  $\geq 4$  g/dL sans hémorragie manifeste, baisse du taux d'hémoglobine  $\geq 3$  g/dL avec hémorragie manifeste, nouvelle opération chirurgicale en raison d'une hémorragie ou transfusion d'unités de sang/produits sanguins.

<sup>2</sup> Hémorragies majeures définies selon les critères TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) : hémorragie intracrânienne ou hémorragie associée à une baisse du taux d'hémoglobine  $\geq 5$  g/dL (ou  $\geq 15$  % du taux d'hématocrite).

<sup>3</sup> Hémorragies mineures définies selon les critères TIMI : hémorragie observée : baisse du taux d'hémoglobine  $\geq 3$  g/dL (ou baisse  $\geq 9$  % du taux d'hématocrite); sans hémorragie observée : baisse du taux d'hémoglobine  $\geq 4$  g/dL (ou baisse  $\geq 12$  % du taux d'hématocrite).

<sup>4</sup> Hémorragies définies selon les critères de l'étude GUSTO (*Global use of strategies to open occluded coronary arteries*) : grave ou menaçant le pronostic vital : hémorragie intracrânienne ou hémorragie avec atteinte hémodynamique dictant une intervention; modérée : 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 6010 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 de 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 5**. 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 5 : Événements hématologiques majeurs – Étude REPLACE-2 (analyse d'innocuité)**

	Bivalirudine (n = 2 914)	Héparine + IGP (n = 2 987)	Valeur p
<b>% de patients avec hémorragie majeure<sup>1</sup></b>	2,3%	4,0%	<0,001
<b>Site d'hémorragie inaccessible :</b>			
- Hémorragie rétropéritonéale	0,2%	0,5%	0,069
- Hémorragie intracrânienne	<0,1%	0,1%	1
- Transfusion sanguine (toute hémorragie)	1,5%	2,5%	0,009
<b>Site d'hémorragie accessible :</b>			
- Hémorragie d'emplacement de la gaine	0,9%	2,4%	<0,001
<b>% de patients avec hémorragie mineure<sup>2</sup></b>	13,6%	25,8%	<0,001
<b>Hémorragie – critères TIMI<sup>3</sup> :</b>			
- Majeure et mineure	1,9%	3,8%	<0,001
<b>Thrombocytopénie<sup>4</sup> :</b>			
< 100 000 mm <sup>3</sup>	0,7%	1,7%	<0,001
< 50 000 mm <sup>3</sup>	0,3%	0,6%	0,039

<sup>1</sup> Défini comme étant l'apparition de l'un des événements hématologiques suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, transfusion  $\geq 2$  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  $\geq 3$  g/dL.

<sup>2</sup> Défini comme étant une hémorragie observée qui ne satisfait pas les critères d'évaluation d'une hémorragie majeure.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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 de la bivalirudine que chez ceux recevant de l'héparine (**Tableau 6**). 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 6 : Hémorragies majeures et transfusions dans l'étude BAT : tous les patients<sup>1</sup> pendant la période d'hospitalisation**

	<b>Bivalirudine (n = 2 161)</b>	<b>Héparine (n = 2 151)</b>
<b>Nombre (%) de patients avec une hémorragie majeure<sup>2</sup></b>	79 (3,7)	199 (9,3)
- Baisse ≥ 3 g/dL du taux d'Hb	41 (1,9)	124 (5,8)
- Baisse ≥ 5 g/dL du taux d'Hb	14 (<1)	47 (2,2)
- Hémorragie rétropéritonéale	5 (<1)	15 (<1)
- Hémorragie intracrânienne	1 (<1)	2 (<1)
- Transfusion requise	43 (2,0)	123 (5,7)

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

<sup>2</sup> Hémorragie majeure définie comme étant l'apparition de l'une des hémorragies suivantes : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie cliniquement extériorisée avec une baisse du taux d'hémoglobine ≥ 3 g/dL ou conduisant à une transfusion ≥ 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 de la bivalirudine (**Tableau 7**). L'incidence des hémorragies majeures et le volume médian total des pertes sanguines postopératoires ont été similaires dans tous les groupes.

**Tableau 7 : 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) <sup>1</sup>				Études regroupées (avec et sans TIH/STTH) <sup>1</sup>			
	Avec CEC		Sans CEC		Avec CEC		Sans CEC	
	Bivalirudine n = 49 n (%)	Témoins historiques n = 75 n (%)	Bivalirudine n = 51 n (%)	Témoins historiques 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 = 47 880,0	n = 62 797,5	n = 51 780,0	n = 35 990,0	n = 143 815,0	n = 106 750,0	n = 131 713,0	n = 75 750,0

<sup>1</sup> 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 la 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 de la bivalirudine ont manifesté au moins un effet indésirable, et 8,7 % ont manifesté un effet indésirable du médicament. Les effets indésirables les 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 8** résume les effets indésirables individuels les 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.

La fréquence de thromboses de l'endoprothèse pendant les 24 premières heures a été de 1,5 % chez les patients recevant de la bivalirudine comparativement à 0,3 % chez les patients recevant l'association héparine non fractionnée et inhibiteur de la GP IIb/IIIa ( $p = 0,0002$ ). Deux décès sont survenus à la suite d'une thrombose aiguë de l'endoprothèse, un dans chaque groupe de traitement. La fréquence de thromboses de l'endoprothèse survenues entre 24 heures et 30 jours après l'intervention a été de 1,2 % chez les patients recevant de la bivalirudine comparativement à 1,9 % chez les patients recevant l'association héparine non fractionnée et inhibiteur de la GP IIb/IIIa ( $p = 0,1481$ ). Au total, 17 décès sont survenus à la suite d'une thrombose subaiguë de l'endoprothèse, trois dans le groupe recevant de la bivalirudine et 14 dans le groupe recevant l'association héparine non fractionnée et inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée dans le taux de thromboses de l'endoprothèse entre les deux groupes à 30 jours ( $p = 0,3257$ ) et à un an ( $p = 0,7754$ ).

**Tableau 8 : 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)	1,060 (58,3)	2,024 (56,7)
Hypotension	134 (7,7)	142 (7,8)	276 (7,7)
Tachycardie ventriculaire	109 (6,2)	122 (6,7)	228 (6,4)
Douleurs thoraciques	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)

Terme retenu	Nombre (%) de patients		
	Bivalirudine (n = 1 749)	HNF + Inhibiteur de la GP IIb/IIIa (n = 1 818)	Total (n = 3 567)
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)

### Études REPLACE-2 (ICP) et 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 9** ci-dessous :

**Tableau 9 : Effets indésirables autres que l'hémorragie survenus chez ≥ 2 % des patients dans les deux groupes de traitement de l'étude REPLACE-2**

EFFET INDÉSIRABLE	Groupe de traitement	
	Bivalirudine (n = 2914)	Héparine + IGP IIb/IIIa (n = 2987)
<b>Nombre de patients (%)</b>		
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Hypotension	91 (3.1)	120 (4.0)
Angine de poitrine	155 (5.3)	156 (5.2)
<b>Appareil gastro-intestinal</b>		
Nausées	86 (3.0)	96 (3.2)
<b>Divers</b>		
Douleur dorsale	268 (9.2)	263 (8.8)
Douleur	98 (3.4)	72 (2.4)
Douleur abdominale	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 non hémorragiques signalés chez au moins 5 % des patients dans les deux groupes de traitement de l'étude BAT sont présentés ci-dessous, dans le **Tableau 10**.

**Tableau 10 : Effets indésirables autres que l'hémorragie survenus chez ≥ 5 % des patients dans les deux groupes de traitement de l'étude BAT**

EFFET INDÉSIRABLE	Groupe de traitement	
	Bivalirudine (n = 2161)	Héparine (n = 2151)
<b>Nombre de patients (%)</b>		
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Hypotension	262 (12)	371 (17)
Hypertension	135 (6)	115 (5)
Bradycardie	118 (5)	164 (8)
<b>Appareil gastro-intestinal</b>		

EFFET INDÉSIRABLE	Groupe de traitement	
	Bivalirudine (n = 2161)	Héparine (n = 2151)
Nausées	318 (15)	347 (16)
Vomissements	138 (6)	169 (8)
Dyspepsie	100 (5)	111 (5)
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Rétention urinaire	89 (4)	98 (5)
<b>Divers</b>		
Douleur dorsale	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)
Douleur pelvienne	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 au moins 5 % des patients dans les deux groupes de traitement sont présentés au **Tableau 11**. 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 11 : 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	Héparin/protamine <sup>1</sup> n = 158
<b>Nombre de patients présentant un effet indésirable</b>	256 (67,5)	115 (72,8)
Épanchement pleural	94 (24,8)	55 (34,8)
Atrial fibrillation	59 (15,6)	28 (17,7)
Fibrillation auriculaire	49 (12,9)	37 (23,4)
Nausées	44 (11,6)	29 (18,4)
Anémie (sans autre précision)	41 (10,8)	15 (9,5)
Hypotension (sans autre précision)	34 (9,0)	12 (7,6)
Temps de thromboplastine partielle activé	26 (6,9)	0 (0,0)
Douleur (sans autre précision)	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 (sans autre précision)	18 (4,7)	13 (8,2)

Effet indésirable	Bivalirudine n = 379	Héparin/protamine <sup>1</sup> n = 158
Anxiété	15 (4,0)	14 (8,9)
Hypertension (sans autre précision)	13 (3,4)	8 (5,1)
Douleur thoracique	12 (3,2)	10 (6,3)

<sup>1</sup> N'inclut pas les données de la cohorte historique des études CHOOSE.

### 7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

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

### 7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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.

## 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 8.1 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'hémorragies majeures comparativement aux patients ne recevant pas ces médications concomitantes.

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 3, 5 et 15**; voir aussi la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragies**) a été pratiquement annulé lorsqu'un inhibiteur de la GP IIb/IIIa était ajouté à un traitement par la bivalirudine.

Aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse n'a été effectuée 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.

## 9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 9.1 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 neutralisé 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.

### 9.2 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 ceci a été mis en évidence par la prolongation du TCA, du TTPa, du TP et du TT. L'administration intraveineuse de la bivalirudine produit un effet anticoagulant rapide. Le temps de coagulation revient dans l'échelle normale environ une à deux heures après la cessation de l'administration de la 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 de la bivalirudine à une dose en bolus IV de 1,0 mg/kg plus 2,5 mg/kg/h par perfusion IV pendant quatre 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.

Une étude *in-vitro* des effets pharmacodynamiques d'une formulation liquide de bivalirudine (BIVALIRUDINE INJECTABLE) et d'une formulation lyophilisée de bivalirudine sur le temps de thromboplastine partielle activé (TCA), le temps de thrombine (TT) et le temps de prothrombine (TP) a été réalisée dans des plages de concentrations thérapeutiques sur des échantillons de plasma humain provenant d'homme et de femme.

Les résultats de l'étude *in-vitro* démontrent que la formulation liquide du BIVALIRUDINE INJECTABLE est équivalente à la formulation lyophilisée de bivalirudine en termes d'activité

pharmacodynamique, mesurée par le TP, le TCA et le TT à toutes les concentrations testées de la plage thérapeutique.

### 9.3 Pharmacocinétique

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

**Tableau 12 : Perfusion IV de bivalirudine chez des volontaires sains pendant 15 minutes**

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 la 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.

**Absorption :** La bivalirudine a présenté une pharmacocinétique linéaire après administration intraveineuse (IV) 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 IV de 1 mg/kg suivi d'une perfusion IV de 2,5 mg/kg/h pendant quatre 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, avec une demi-vie d'environ 25 minutes chez les patients ayant une fonction rénale normale. La bivalirudine est hémodialysable, avec 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 **Tableau 13**).

**Tableau 13 : Pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux\***

Fonction rénale (DFG, mL/min)	Clairance (mL/min/kg)	Demi-vie (minutes)
Fonction rénale normale ( $\geq 90$ 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

Fonction rénale (DFG, mL/min)	Clairance (mL/min/kg)	Demi-vie (minutes)
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.

Des études additionnelles ont été menées chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale et subissant une ACTP qui ont reçu de la bivalirudine à une dose de 1,0 mg/kg en bolus IV, suivie d'une perfusion IV 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 14** ci-dessous). Les niveaux plasmatiques et urinaires de la bivalirudine ont été détectés par une méthode basée sur la CPL/SM validée pour ne quantifier que la bivalirudine intacte.

**Tableau 14 : Pharmacocinétique de bivalirudine chez les volontaires sains et chez les patients atteints d'insuffisance rénale**

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

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 la bivalirudine cinq minutes après l'administration



d'une dose de 1,0 mg/kg en bolus IV, 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 bi-exponentielle avec une demi-vie initiale de 27 minutes et 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.

## **10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Les fioles de BIVALIRUDINE INJECTABLE (bivalirudine) doivent être transportées et conservées sous des conditions réfrigérées (2 – 8 °C). Ne pas congeler.

BIVALIRUDINE INJECTABLE peut être conservé à la température ambiante pour une période pouvant aller jusqu'à 72 heures.

Jeter toute portion de solution non utilisée restant dans la fiole.

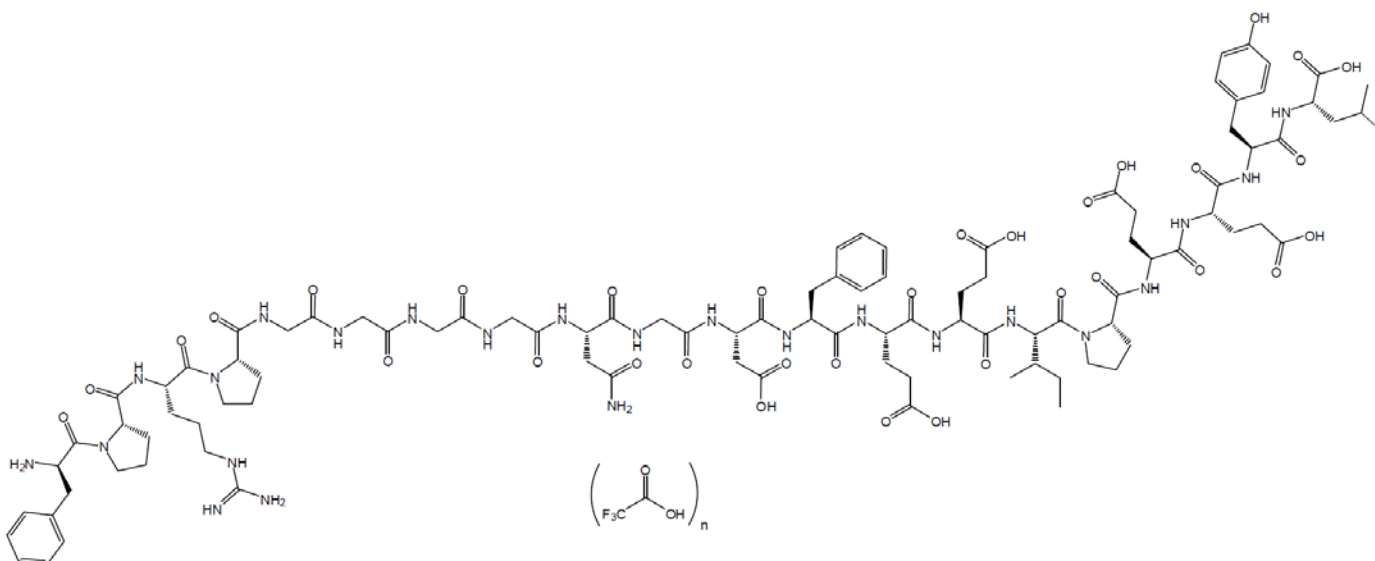
## PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

La bivalirudine est un peptide synthétique présentant les attributs suivants :

Nom propre :	Bivalirudine
Nom chimique :	D-phénylalananyl-L-prolyl-L-arginyl-L-prolyl-glycyl-glycyl-glycyl-glycyl-L-asparagyl-glycyl-L-aspartyl-L-phénylalananyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-leucine trifluoracétate (sel) hydrate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{98}H_{138}N_{24}O_{33} \cdot (C_2HF_3O_2)_x \cdot (H_2O)_y$ 2180 daltons (peptide base libre anhydre)
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques : La bivalirudine est une poudre blanche à blanc cassé, avec un pH d'environ 3 lorsque dissous dans l'eau sans tamponnage.

La solubilité est  $\geq 140$  mg/mL à un pH de 4,6-5,6.

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 facilement soluble ( $\geq 10,0$  mg/mL) dans le méthanol (gels), l'éthanol (gels) et l'eau à un pH de 2,2 (gels), 2,4-3,1, 4,3-4,5, 4,6-5,6.

## 12 ESSAIS CLINIQUES

### 12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

#### Étude ACUITY (angor instable/IMSÉSST)

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 IIb/IIIa (IGP), 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'acide acétylsalicylique (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 la bivalirudine seule, 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 et plus; 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 la bivalirudine, 2 078 patients avaient déjà reçu de l'héparine (HNF, HFPM) avant d'être randomisés pour recevoir de 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.

### **Étude HORIZONS (IMÉSST traité par ICP primaire)**

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 bivalirudine chez les patients présentant un IMÉSST et devant subir une ICP primaire avec mise en place d'une endoprothèse à élution lente de placlitaxel (TAXUS<sup>MC</sup>) ou d'une endoprothèse en métal nu (Express2<sup>MC</sup>) 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.

### **Étude REPLACE-2**

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 (*Randomized Evaluation in PCI linking Bivalirudin to reduced Clinical Events*) 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 6010 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 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'éptifibatide 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 en 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'éptifibatide 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®) était vérifié cinq minutes après le bolus initial du médicament à l'étude. Pour les patients recevant de 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 de 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, *Bivalirudine 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 IV de bivalirudine de 2,5 mg/kg/h en double insu. Au cours des cinq minutes suivant la perfusion et précédant l'ACTP, une dose d'attaque de 1 mg/kg était administrée en bolus IV. La perfusion se poursuivait pendant quatre heures, puis était remplacée, en 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 bivalirudine. Si le TCA était < 350 secondes à l'une ou l'autre des deux mesures, un bolus supplémentaire de placebo était administré en 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<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> 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 en double insu aux patients recevant l'héparine sous forme de bolus IV cinq minutes avant l'intervention prévue, après le début d'une perfusion initiale d'héparine à 15 UI/kg/h. La perfusion a continué pendant quatre heures. Après ces quatre heures, la perfusion d'héparine était changée, en 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 en 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 de l'héparine, et d'environ 20 % dans les deux groupes.

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

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 thrombocytopénie (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 de la bivalirudine en bolus IV de 1,0 mg/kg, suivi d'une perfusion IV de 2,5 mg/kg/h; les patients subissant une chirurgie cardiaque sans CEC ont, quant à eux, reçu un bolus IV de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion IV de 1,75 mg/kg/h.

**12.2 Résultats de l'étude**

**Étude ACUITY (angor instable/IMSÉSST)**

Les résultats et analyses primaires de l'étude ACUITY après 30 jours et après un 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 15 et 16**.

**Tableau 15 : 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 Bivalirudine + IGP (n = 4 604) %*	B – A Diff. De risque (IC à 95 %)	Groupe C Bivalirudine seulement (n = 4 612) %*	C – A Diff. de risque (IC à 95 %)
<b>30 jours</b>					
<b>Critère d'évaluation ischémique combiné</b>	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)

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

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

\*Le % représente la fréquence des épisodes observés.

**Tableau 16 : 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 = 2842) %*	Groupe B Bivalirudine + IGP (n = 2 924) %*	B – A Diff. de risque (IC à 95 %)	Groupe C Bivalirudine seulement (n = 2 911) %*	C – A Diff. de risque (IC à 95 %)
<b>30 jours</b>					
<b>Critère d'évaluation ischémique combiné</b>	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
<b>Décès</b>	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
<b>IM</b>	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
<b>Revascul. d'urgence</b>	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
<b>1 an</b>					
<b>Critère d'évaluation ischémique combiné</b>	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
<b>Décès</b>	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)

	Patients recevant de l'AAS et du clopidogrel conformément au protocole**				
	Groupe A HNF/énox + IGP (n = 2842) %*	Groupe B Bivalirudine + IGP (n = 2 924) %*	B – A Diff. de risque (IC à 95 %)	Groupe C Bivalirudine seulement (n = 2 911) %*	C – A Diff. de risque (IC à 95 %)
<b>IM</b>	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
<b>Revascul. d'urgence</b>	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

HNF = héparine non fractionnée; énox = énoxaparine; 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 ou plus 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 17**, chez la population en intention de traiter (patients recevant le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique). Les hémorragies majeures et mineures ont été significativement moins fréquentes chez les patients recevant de la bivalirudine seulement que chez ceux recevant de l'héparine ou de 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 18**.

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 de la bivalirudine en monothérapie.

**Tableau 17 : Étude ACUITY – Taux d'hémorragies majeurs après 30 jours chez la population en intention de traiter**

	Bivalirudine (%) n = 4 612	Bivalirudine + GPI (%) n = 4 604	HNF/énox + IGP (%) 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 18 : 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	Bivalirudine + IGP %* n = 2 924	Bivalirudine seulement % 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; 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)**

Les événements cardiaques (ischémiques) 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 un an, pour l’ensemble des patients en intention de traiter (ITT), sont présentés au **Tableau 19**. Les résultats obtenus après un an étaient conformes à ceux obtenus après 30 jours.

**Tableau 19 : 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 p <sup>a</sup>
<b>30 jours</b>					
ÉCIM <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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
<b>1 an</b>					
ÉCIM <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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

<sup>a</sup> Valeur p de supériorité

<sup>1</sup> ÉCIM : événements cardiaques indésirables majeurs

<sup>2</sup> RVC : revascularisation du vaisseau cible dictée par une ischémie

## Étude REPLACE-2

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 en double insu. Les résultats de cet ensemble d'éléments constituant le principal critère étaient semblables dans le groupe traité par la bivalirudine et dans le groupe traité par de 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 de la bivalirudine. Les résultats de l'étude sont inclus dans le **Tableau 20**.

**Tableau 20 : Incidences des critères d'évaluation cliniques après 30 jours chez les patients de l'étude REPLACE-2 subissant une ICP**

	Population en intention de traiter			Population selon le protocole		
	Bivalirudine (n = 2 994) [%]	Héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (n = 3 008) [%]	Rapport des cotes (IC à 95%)	Bivalirudine (n = 2 902) [%]	Héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (n = 2 882) [%]	Rapport des cotes (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)
Revascularisation 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 <sup>#</sup>	4.1	0.57 (0.42-0.77)	2.2	4.0	0.56 (0.41-0.76)

<sup>#</sup>  $p < 0,001$  vs héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa  
I.C. = intervalle de confiance

## Étude BAT (*Bivalirudin Angioplasty Trial*)

L'étude BAT a été conçue pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de 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 21** ci-dessous pour la population en intention de traiter.

**Tableau 21 : 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
<b>Critères d'évaluation de l'efficacité :</b>			
Échec de l'intervention <sup>1</sup>	7,9%	9,3%	0,108
Décès, IM, revascularisation	6,2%	7,9%	0,039
Décès	0,2%	0,2%	0,987
IM <sup>2</sup>	3,3%	4,2%	0,126
Revascularisation <sup>3</sup>	4,2%	5,6%	0,030
<b>Critères d'évaluation de l'innocuité :</b>			
Hémorragie majeure <sup>4</sup>	3,5%	9,3%	< 0,001

<sup>1</sup> 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).

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Définie comme étant la survenue de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie cliniquement extériorisée avec une diminution du taux d'hémoglobine de  $\geq 3$  g/dL ou conduisant à une transfusion  $\geq 2$  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 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 cinq 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 avec 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 Utilization of bivalirudin to Improved Outcomes and New anticoagulant strategy)**

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 22**). 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 bivalirudine.

**Tableau 22 : 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)**

Critère	Études CHOOSE (TIH/STTH) <sup>1</sup>				Études EVOLUTION (sans TIH/STTH) <sup>2</sup>			
	Avec CEC		Sans CEC		Avec CEC		Sans CEC	
	Bivalirudine n/N (%)	Témoins historiques n/N (%)	Bivalirudine n/N (%)	Témoins historiques n/N (%)	Bivalirudine n/N (%)	Héparine/ Protamine n/N (%)	Bivalirudine n/N (%)	Héparine/ Protamine n/N (%)
<b>Succès de l'intervention<sup>3</sup> :</b>								
<b>Jour 7/ congé</b>	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)
<b>Jour 30</b>	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)

<sup>1</sup> 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.

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

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

### 13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La bivalirudine a été administrée à des animaux pendant une période allant jusqu'à 28 jours par perfusion IV 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 IV 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 23** ci-dessous.

**Tableau 23 : 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 IV et par voie sous-cutanée (s.-c.) allant jusqu'à 200 mg/kg inclusivement.

*Rat* : Une étude portant sur une seule dose toxique aiguë IV chez les rats a étudié des doses allant jusqu'à 200 mg/kg, lors de l'administration de bivalirudine dans une perfusion de solution saline de 10 mL/kg, incluant une période d'observation de 14 jours. Cette étude a révélé un agrandissement du thymus et des ganglions lymphatiques sous-mandibulaires chez les deux sexes. La toxicité aiguë a aussi été observée, 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 IV 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 imputable 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 IV.

### **Toxicité chronique et subchronique :**

*Rat* : Une perfusion IV continue pendant 7 à 28 jours à des doses allant de 25 à 1200 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet indésirable à 25 mg/kg/jour. Le décès survenait à des doses de 250 mg/kg/jour pendant 28 jours (2 animaux sur 30) et 500 mg/kg/jour pendant 28 jours (2 animaux sur 10) et à des doses supérieures. À 500, 1000, et 1200 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).

Une étude a également été réalisée pour évaluer le profil de toxicité et de toxicocinétique d'une formulation liquide de bivalirudine (BIVALIRUDINE INJECTABLE) par rapport à une formulation lyophilisée de bivalirudine, administrée de manière continue par voie intraveineuse à des rats pendant 14 jours.

Aucun effet lié à la bivalirudine n'a été observé sur les signes cliniques, le poids corporel, la consommation d'aliments, l'ophtalmologie, l'hématologie, la coagulation, l'analyse d'urine ou le poids des organes pour les deux formulations. Des modifications mineures de la chimie clinique, non indésirables, sont survenues à environ 258 mg/kg/jour avec les deux produits.

Les rats ayant reçu environ 258 mg/kg/jour par perfusion intraveineuse continue pendant 14 jours avaient une mortalité liée directement ou indirectement à une hémorragie. Les résultats comprenaient des matériaux sombres dans le tractus gastro-intestinal, une pâleur de la peau et des organes, une nécrose centrolobulaire dans le foie et des cristaux d'hémoglobine dans les poumons. Une hémorragie a également été observée dans l'ovaire d'une femelle recevant environ 258 mg/kg/jour de BIVALIRUDINE INJECTABLE qui avait survécu jusqu'à la fin de l'étude. L'hémorragie était compatible avec le mode d'action du produit à tester (inhibiteur de la thrombine à action directe). Ces résultats ont donc été considérés comme étant liés au produit. Les rats ayant reçu la formulation liquide et les rats ayant reçu la formulation lyophilisée ont été affectés de manière similaire. Ces résultats n'ont pas été observés chez des rats ayant reçu 36 ou 100 mg/kg/jour de BIVALIRUDINE INJECTABLE.

Dans les conditions de l'étude, la NOAEL de BIVALIRUDINE INJECTABLE était de 100 mg/kg/jour, en raison des morts/sacrifices imprévus à environ 258 mg/kg/jour de bivalirudine. La

NOAEL correspond à une  $C_{max}$  de  $2500 \pm 200$  ng/mL chez les mâles et de  $1800 \pm 300$  ng/mL chez les femelles. Globalement, aucune différence n'a été constatée entre les rats ayant reçu BIVALIRUDINE INJECTABLE et ceux ayant reçu la formulation lyophilisée.

*Singe* : Les signes cliniques, le poids corporel et la consommation de nourriture semblaient normaux chez les singes cynomolgus après une perfusion IV continue pendant 14 ou 28 jours à des doses de 15 et 45 mg/kg/jour. Une hémorragie des organes internes a été identifiée 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 IV 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*.

### **Carcinogenèse 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 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 reproductive et développementale :**

*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.

## **14 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

Angiomax® (250 mg/fiole), numéro de contrôle 197740, Monographie de produit, Sandoz Canada Inc. (28 septembre, 2016)

## LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

#### Pr BIVALIRUDINE INJECTABLE

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre BIVALIRUDINE INJECTABLE et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de BIVALIRUDINE INJECTABLE.

#### **Pourquoi BIVALIRUDINE INJECTABLE est-il utilisé?**

**BIVALIRUDINE INJECTABLE** est un médicament qui est utilisé pour prévenir la coagulation du sang. Il est utilisé chez les adultes dans le traitement de :

- patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉSST, 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
- 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.

BIVALIRUDINE INJECTABLE est destiné à être administré en association avec de l'AAS (aspirine). Il peut également être utilisé au lieu d'un autre médicament nommé héparine si vous êtes à risque d'avoir de faibles comptes de cellules du sang dus à l'héparine.

#### **Comment BIVALIRUDINE INJECTABLE agit-il?**

BIVALIRUDINE INJECTABLE est un inhibiteur direct de la thrombine qui prévient la coagulation du sang durant et après une ICP ou une chirurgie au cœur.

#### **Quels sont les ingrédients de BIVALIRUDINE INJECTABLE?**

Ingrédients médicinaux : Bivalirudine

Ingrédients non médicinaux : Acide acétique glacial, polyéthylène glycol, acétate de sodium trihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour injection

#### **BIVALIRUDINE INJECTABLE est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Solution prête à l'emploi pour injection intraveineuse (IV). Chaque fiole de 50 mL contient 250 mg (5 mg / mL) de bivalirudine.

#### **Ne pas utiliser BIVALIRUDINE INJECTABLE si :**

- vous êtes allergique à la bivalirudine ou un ingrédient de BIVALIRUDINE INJECTABLE (voir « Quels sont les ingrédients de BIVALIRUDINE INJECTABLE » plus haut)



- vous avez une hémorragie active incontrôlable
- vous avez un trouble majeur de la coagulation sanguine
- vous avez un ulcère grave dans l'estomac ou les intestins
- vous avez une hémorragie cérébrale
- vous avez un traumatisme cérébro-spinal grave (cerveau/colonne vertébrale)
- vous avez une infection bactérienne dans vos valvules cardiaques ou de la membrane interne du cœur (endocardite bactérienne)
- vous avez une hypertension (tension artérielle élevée) grave non maîtrisée
- vous avez un trouble oculaire appelé « rétinopathie » causé par le diabète ou une hémorragie
- vous utilisez de l'anesthésie rachidienne ou d'une épidurale

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BIVALIRUDINE INJECTABLE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

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

**Autres mises en garde à connaître :**

**Risque de saignement :**

Comme pour tous les médicaments qui préviennent la coagulation du sang, vous pouvez être à risque de saignements durant ou après votre ICP ou chirurgie au cœur. Vous pouvez être à risque accru de saignements si vous êtes une personne âgée, une femme ou si vous recevez d'autres médicaments pouvant causer des saignements, comme l'héparine et la warfarine. Ce saignement pourrait survenir dans n'importe quelle partie du corps [par exemple, l'estomac, l'appareil digestif (incluant vomir du sang ou avoir du sang dans les selles), l'abdomen, les poumons, l'aîne, la vessie, le cœur, l'œil, l'oreille, le nez ou le cerveau]. Dans de rares cas, ceci pourrait résulter en un accident vasculaire cérébral (AVC) ou être fatal.

Les signes de saignement incluent :

- Saignement de nez ou de la gencive
- Sang dans l'urine ou les selles
- Faire des ecchymoses (bleus) facilement
- Éruption de taches rondes rouges sous la peau
- Enflure ou douleur à l'aîne ou au bras
- Douleur au dos
- Maux de tête
- Toux avec expectoration de sang
- Transpiration

- Sensation de faiblesse ou de malaise ou encore étourdissements causés par une baisse de la tension sanguine.

Parlez à votre médecin immédiatement si vous êtes préoccupé par votre risque de saignement ou avez un de ces signes de saignement après votre ICP ou chirurgie cardiaque.

### **Transfusions sanguines :**

Les patients subissant une chirurgie cardiaque doivent souvent recevoir des transfusions sanguines. Chez les patients subissant une ICP, il est moins souvent nécessaire d'effectuer des transfusions sanguines.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BIVALIRUDINE INJECTABLE :**

- Médicaments qui dissolvent les caillots sanguins, comme l'héparine ou la warfarine
- Médicaments qui empêchent les plaquettes sanguines de se regrouper, comme les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) comme Aggrastat® et Integrilin®

L'utilisation de ces médicaments en même temps que BIVALIRUDINE INJECTABLE pourrait résulter en une augmentation de saignement.

### **Comment prendre BIVALIRUDINE INJECTABLE :**

BIVALIRUDINE INJECTABLE doit être administré par une ligne de perfusion, et ce, uniquement par un professionnel de la santé ayant reçu une formation adéquate.

### **Dose habituelle :**

La dose de BIVALIRUDINE INJECTABLE que vous recevrez sera ajustée selon votre poids et si vous subirez une ICP ou une chirurgie au cœur. Votre dose pourrait être réduite si vous avez des problèmes graves des reins.

### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir reçu trop de BIVALIRUDINE INJECTABLE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BIVALIRUDINE INJECTABLE?**

En prenant BIVALIRUDINE INJECTABLE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Anxiété
- Constipation
- Indigestion

- Nausée
- Nervosité
- Troubles du sommeil
- Vomissements

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Uniquement si l'effet est sévère	
<b>COURANT</b>			
<b>Anémie</b> (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur, souffle court, faiblesse		✓	
<b>Hypotension</b> (baisse de la tension artérielle) : vertiges, faiblesse, évanouissement, étourdissements, vision trouble, nausée, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous vous levez de la position assise ou couchée)		✓	
Difficulté à uriner ou diminution du volume d'urine		✓	
Fièvre (avec ou sans toux et/ou difficulté à respirer)		✓	
Maux de tête		✓	
Crise cardiaque		✓	
<b>Arythmie</b> (rythme cardiaque anormal) : ralentissement, augmentation ou irrégularité du rythme cardiaque		✓	
<b>Hypertension</b> (hausse de la tension artérielle) : souffle court, fatigue, vertiges ou évanouissement, douleur ou pression à la poitrine, enflure dans vos chevilles et vos jambes, lèvres et peau bleuâtres, battement cardiaque rapide ou palpitations		✓	
Douleur (y compris douleur dorsale, pelvienne/ abdominale ou thoracique)		✓	
Enflure des mains et/ou des pieds		✓	
<b>Hémorragie</b> (saignements importants) : à tout site dont le site d'injection, du nez, dans l'estomac, dans les voies respiratoires		✓	
<b>Atélectasie</b> (affaissement du poumon) : difficulté à respirer, respiration rapide et peu profonde, respiration sifflante, toux		✓	

<b>Angine</b> : douleur ou inconfort à la poitrine		✓	
<b>Effusion pleurale</b> (accumulation de liquide dans la cavité thoracique) : souffle court, douleur à la poitrine surtout lors de respirations profondes, fièvre, toux		✓	
Sécrétion au niveau de la plaie		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou respirer, respiration sifflante; baisse de la tension artérielle; maux de ventre et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure de la face, des lèvres, de la langue ou de la gorge		✓	
<b>Accident vasculaire cérébral</b> ou AVC (saignement ou caillot dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotements du visage, d'un bras ou d'une jambe, particulièrement d'un côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou parler, ou léthargie, vertiges, évanouissement, vomissement, trouble de la compréhension, trouble à marcher et perte d'équilibre		✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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.*

**Entreposage :**

BIVALIRUDINE INJECTABLE étant un produit hospitalier uniquement, l'entreposage de BIVALIRUDINE INJECTABLE relève de la responsabilité des professionnels de la santé.

BIVALIRUDINE INJECTABLE sera conservé au réfrigérateur (2–8 °C) et ne sera pas congelé.

**Pour en savoir davantage au sujet de BIVALIRUDINE INJECTABLE, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant [www.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com), ou en téléphonant au 1-800-363-7988.

Le présent dépliant a été rédigé par :

**AVIR Pharma Inc.**

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

[www.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com)

Dernière révision : 24 septembre 2020