

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bivalirudin Hikma 250 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 250 mg de bivalirudine.

Après reconstitution, 1 ml contient 50 mg de bivalirudine.

Après dilution, 1 ml contient 5 mg de bivalirudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Bivalirudin Hikma est indiqué comme produit anticoagulant chez les patients adultes subissant une intervention coronarienne percutanée (ICP), y compris les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une ICP primaire.

Bivalirudin Hikma est également indiqué pour le traitement des patients adultes souffrant d'angor instable/ infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez lesquels une intervention urgente ou précoce est programmée.

Bivalirudin Hikma doit être administré avec de l'acide acétyl salicylique et du clopidogrel.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Bivalirudin Hikma doit être administré par un médecin spécialisé soit dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu soit dans les procédures d'intervention coronaire.

##### Posologie

*Patients subissant une ICP, y compris les patients présentant un infarctus du myocarde avec susdécalage du segment ST (STEMI) subissant une ICP primaire*

La dose recommandée de bivalirudine pour les patients subissant une ICP est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg de poids corporel suivi immédiatement d'une perfusion intraveineuse à un débit de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure pendant au moins la durée de l'intervention. La perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure peut être poursuivie jusqu'à 4 heures après l'ICP et à une dose réduite de 0,25 mg/kg de poids corporel/heure pendant 4 à 12 heures supplémentaires si cela est cliniquement nécessaire. Chez les patients STEMI, la perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure doit être poursuivie jusqu'à 4 heures après l'ICP et poursuivie à une dose réduite de 0,25 mg/kg de poids corporel/heure pendant 4 à 12 heures supplémentaires si cela est cliniquement nécessaire. (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être étroitement surveillés après une ICP primaire afin de détecter tout signe et symptôme compatible avec une ischémie myocardique.

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

La dose initiale recommandée de bivalirudine pour les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) qui reçoivent un traitement médical est un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h. Chez les patients faisant l'objet d'une prise en charge médicale, la perfusion de 0,25 mg/kg/h peut être poursuivie jusqu'à 72 heures. Si le patient recevant un traitement médical doit subir une ICP, un bolus supplémentaire de 0,5 mg/kg de bivalirudine doit être administré avant la procédure, et la dose perfusée doit être augmentée à 1,75 mg/kg/h pendant la durée de la procédure. Après l'ICP, la perfusion, à une dose réduite à 0,25 mg/kg/h peut être poursuivie pendant 4 à 12 heures, selon les besoins cliniques.

Pour les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien (PAC) sans circulation extracorporelle (CEC), la perfusion intraveineuse de bivalirudine doit être poursuivie jusqu'à l'intervention. Juste avant l'opération, un bolus intraveineux de 0,5 mg/kg doit être administré, suivi d'une perfusion intraveineuse de 1,75 mg/kg/h pendant la durée de l'intervention.

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

Afin d'assurer l'administration appropriée de la bivalirudine, le produit complètement dissous, reconstitué et dilué doit être soigneusement mélangé avant d'être administré (voir rubrique 6.6). Le bolus doit être administré par une poussée intraveineuse rapide afin d'assurer que le patient ait reçu la dose totale avant le début de la procédure.

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

La dose perfusée doit être instaurée immédiatement après l'administration du bolus, assurant ainsi l'administration au patient avant la procédure, et de manière continue pendant toute la durée de la procédure. La sécurité et l'efficacité d'un bolus de bivalirudine n'ont pas été évaluées en l'absence d'une perfusion consécutive, et cela n'est pas recommandé, même si une procédure d'ICP courte est prévue.

Un allongement du temps de coagulation activée (TCA) peut indiquer qu'un patient a reçu de la bivalirudine.

Les valeurs de TCA 5 minutes après l'administration du bolus de bivalirudine atteignent en moyenne 365 +/- 100 secondes. Si le TCA après 5 minutes est inférieur à 225 secondes, un deuxième bolus de 0,3 mg/kg doit être administré.

Une fois que la valeur du TCA est supérieure à 225 secondes, des contrôles supplémentaires ne sont plus nécessaires à condition que la dose de perfusion de 1,75 mg/kg/h soit correctement administrée.

Quand l'allongement observé du TCA est insuffisant, la possibilité d'une erreur lors de l'administration du médicament doit être envisagée ; par exemple Bivalirudin Hikma aurait pu ne pas être correctement mélangé ou une défaillance de l'équipement de perfusion aurait pu se produire.

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

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

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

L'administration de Bivalirudin Hikma peut débuter 30 minutes après l'arrêt de l'administration intraveineuse d'héparine non fractionnée, ou 8 heures après l'arrêt de l'administration sous-cutanée d'héparine de bas poids moléculaire.

Bivalirudin Hikma peut être utilisé de façon concomitante à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Pour plus d'informations concernant l'utilisation de la bivalirudine avec ou sans inhibiteur de la GP IIb/IIIa, voir la rubrique 5.1.

#### *Insuffisance rénale*

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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose correspondant à un SCA (bolus de 0,1 mg/kg / perfusion de 0,25 mg/kg/h).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (TFG compris entre 30 et 59 ml/min) subissant une ICP (qu'ils soient traités par de la bivalirudine pour un SCA ou non), le débit de perfusion doit être réduit à 1,4 mg/kg/h. La dose bolus ne doit pas être changée par rapport à la posologie décrite plus haut pour l'ICP.

La clairance de la bivalirudine étant réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, ces derniers doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler les signes cliniques d'un saignement durant une ICP (voir rubrique 5.2).

Si le TCA après 5 minutes est inférieur à 225 secondes, une deuxième dose bolus de 0,3 mg/kg doit être administrée et le TCA recontrôlé 5 minutes après l'administration du deuxième bolus.

Lorsque l'allongement observé du TCA est insuffisant, la possibilité d'une erreur lors de l'administration du médicament doit être envisagée ; par exemple, Bivalirudin Hikma aurait pu ne pas être correctement mélangé ou une défaillance de l'équipement de perfusion intraveineuse aurait pu se produire.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Les études pharmacocinétiques indiquent que le métabolisme hépatique de la bivalirudine est limité ; par conséquent, la sécurité d'emploi et l'efficacité de la bivalirudine n'ont pas été spécifiquement étudiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### *Population âgée*

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

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe actuellement aucune indication pour l'utilisation de Bivalirudin Hikma chez les enfants âgés de moins de 18 ans et aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

#### Mode d'administration

Bivalirudin Hikma est destiné à être utilisé par voie intraveineuse.

Bivalirudin Hikma doit être initialement reconstitué pour produire une solution de 50 mg/ml de bivalirudine. Le produit reconstitué doit subir une autre dilution dans un volume total de 50 ml pour donner une solution de 5 mg/ml de bivalirudine.

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

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

#### **4.3 Contre-indications**

Bivalirudin Hikma est contre-indiqué chez les patients :

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

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

Bivalirudin Hikma n'est pas destiné à une utilisation intramusculaire. Ne pas l'administrer par voie intramusculaire.

##### Hémorragie

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler tout symptôme ou signe de saignement pendant le traitement, en particulier si la bivalirudine est associée à un autre anticoagulant (voir rubrique 4.5). Même si la plupart des saignements associés à la bivalirudine surviennent au point d'accès artériel chez les patients subissant une ICP, une hémorragie peut se produire à n'importe quel endroit durant le traitement. Des diminutions inexplicables du taux d'hématocrite, du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle peuvent indiquer la présence d'une hémorragie. Le traitement doit être arrêté si un saignement est observé ou soupçonné.

Il n'existe pas d'antidote connu pour la bivalirudine, mais son effet disparaît rapidement (le  $T_{1/2}$  est de  $25 \pm 12$  minutes).

Les perfusions prolongées de bivalirudine aux doses recommandées après une ICP n'ont pas été associées à un taux accru de saignement (voir rubrique 4.2).

##### Administration concomitante avec des inhibiteurs plaquettaires ou des anticoagulants

On peut s'attendre à ce que l'utilisation concomitante de médicaments anticoagulants augmente le risque de saignement (voir rubrique 4.5). Lorsque la bivalirudine est associée à un inhibiteur plaquettaire ou à un médicament anticoagulant, il convient de surveiller régulièrement les paramètres cliniques et biologiques de l'hémostase.

Chez les patients sous warfarine qui sont traités par bivalirudine, un suivi de l'INR (International Normalised Ratio) doit être envisagé après l'arrêt du traitement par la bivalirudine, afin de s'assurer du retour de l'INR aux niveaux observés avant le traitement.

##### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été peu fréquemment rapportées ( $\geq 1/1\ 000$  à  $\leq 1/100$ ) lors des études cliniques. Les mesures nécessaires doivent être mises en place pour faire face à

cette éventualité. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité qui comprennent : urticaire, urticaire généralisée, sensation d'oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. En cas de choc, il convient de mettre en œuvre les procédures médicales habituelles pour le traitement du choc. Des réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique fatal ont été rapportées dans de très rares cas ( $\leq 1/10\ 000$ ) lors de l'expérience post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

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

#### Thromboses de stent aiguës

Des thromboses de stent aiguës (< 24 heures) ont été observées chez des patients atteints d'un IDM ST+ subissant une ICP primaire et ont été prises en charge selon une procédure de revascularisation du vaisseau cible (RVC) (voir rubriques 4.8 et 5.1). La majorité de ces cas n'ont pas été fatals. Ce risque accru de thrombose de stent aiguë a été observé durant les 4 premières heures après la fin de la procédure chez des patients dont la perfusion de bivalirudine avait été arrêtée à la fin de la procédure ou dont la perfusion avait été maintenue à la dose réduite de 0,25 mg/kg/h (voir rubrique 4.2). Après une ICP primaire, les patients doivent rester pendant au moins 24 heures dans un service hospitalier pouvant traiter les complications ischémiques et être attentivement surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme correspondant à une ischémie myocardique.

#### Brachythérapie

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

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

#### Excipient

Bivalirudin Hikma contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

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

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées avec des inhibiteurs plaquettaires, notamment l'acide acétylsalicylique, la ticlopidine, le clopidogrel, l'abciximab, l'eptifibatide ou le tirofiban. Les résultats ne suggèrent pas que des interactions pharmacodynamiques se produisent avec ces médicaments.

Compte tenu de leur mécanisme d'action, on peut s'attendre à ce que l'utilisation concomitante de médicaments anticoagulants (héparine, warfarine, thrombolytiques ou agents antiplaquettaires) augmente le risque de saignement.

Dans tous les cas, lorsque la bivalirudine est associée à un inhibiteur plaquettaire ou à un anticoagulant, il convient de surveiller régulièrement les paramètres cliniques et biologiques de l'homéostasie.

### **4.6 Grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la bivalirudine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Bivalirudin Hikma ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par la bivalirudine.

Allaitement

On ne sait pas si la bivalirudine est excrétée dans le lait maternel. Bivalirudin Hikma doit être administré avec prudence chez les femmes qui allaitent leur enfant.

**4.7 Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines**

Bivalirudin Hikma n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

**4.8 Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables de la bivalirudine observés lors des études HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 et de l'expérience post-commercialisation sont présentés par classe de systèmes d'organes dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Effets indésirables de la bivalirudine observés lors des études HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 et de l'expérience post-commercialisation**

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Diminution du taux d'hémoglobine	Thrombopénie Anémie		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, y compris réaction et choc anaphylactique, dont certains cas d'issue fatale		
Affections du système nerveux			Céphalées	Hémorragie intracrânienne	
Affections oculaires				Hémorragie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Hémorragie auriculaire	
Affections cardiaques				Infarctus du myocarde, tamponnade cardiaque, hémorragie péricardique, thrombose des	

				artères coronaires, angor. Bradycardie, tachycardie ventriculaire Douleur thoracique	
Affections vasculaires	Hémorragie mineure à n'importe quel endroit	Hémorragie majeure à n'importe quel endroit, y compris quelques cas d'issue fatale	Hématome, hypotension	Thromboses de stent coronaire, dont certains cas d'issue fatale <sup>c</sup> Thrombose, dans certains cas d'issue fatale, fistule artérioveineuse, thromboses de cathéter, pseudoanévrisme vasculaire	Syndrome des loges <sup>a, b</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis, hémoptysie, hémorragie pharyngienne	Hémorragie pulmonaire Dyspnée <sup>a</sup>	
Affections gastrointestinales			Hémorragie gastrointestinale (y compris hématémèse, méléna, hémorragie œsophagienne, hémorragie anale), hémorragie rétropéritonéale, hémorragie gingivale, nausées	Hémorragie péritonéale, hématome rétropéritonéal, vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Ecchymoses		Rash, urticaire	
Affections musculosquelettiques et systémiques				Douleurs dorsales, douleurs dans l'aîne	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie		
Troubles généraux et anomalies au site		Hémorragie au site d'accès, hématome vasculaire au site de ponction > 5 cm, hématome vasculaire au site de ponction < 5 cm		Réactions au site d'injection (gêne au site d'injection, douleur au site d'injection, réaction au site de ponction)	
Investigations				Augmentation de l'INR <sup>d</sup>	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				Lésion de reperfusion (absence de reflux ou reflux lent), contusion	

- a. Effets indésirables identifiés lors de l'expérience post-commercialisation
- b. Le syndrome des loges a été rapporté en tant que complication d'un hématome au niveau de l'avantbras après administration de bivalirudine par voie radiale dans le cadre de l'expérience post-marketing
- c. Pour plus d'informations concernant les thromboses de stent, voir la rubrique 4.8 : L'étude HORIZONS (Patients présentant un IDM ST + subissant une ICP primaire). Pour les instructions concernant la surveillance des thromboses de stent aiguës, voir rubrique 4.4.
- d. La rubrique 4.4 décrit les précautions à prendre pour la surveillance de l'INR lorsque la bivalirudine est administrée de façon concomitante avec la warfarine.

## Description de certains effets indésirables

### Hémorragie

Lors de toutes les études cliniques, les données relatives aux saignements ont été recueillies séparément des de celles concernant les effets indésirables et sont récapitulées au Tableau 6, ainsi que les définitions du saignement utilisées pour chaque étude.

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

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

Lors de l'étude HORIZONS, des saignements mineurs et majeurs se sont produits fréquemment ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ). L'incidence des saignements majeurs et mineurs était significativement moins élevée chez les patients traités par bivalirudine que chez les patients traités par héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. L'incidence des saignements majeurs est illustrée dans le Tableau 6. Les saignements majeurs se sont produits le plus fréquemment au niveau du site de ponction. L'effet indésirable le plus fréquent était un hématome de diamètre  $< 5$  cm au site de ponction.

Lors de l'étude HORIZONS, une thrombopénie a été rapportée chez 26 (1,6 %) des patients traités par bivalirudine et chez 67 (3,9 %) des patients traités par héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Tous ces patients traités par bivalirudine recevaient un traitement concomitant par de l'acide acétylsalicylique, tous sauf 1 d'entre eux recevaient du clopidogrel et 15 recevaient également un inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

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

Les données suivantes sont tirées d'une étude clinique menée avec la bivalirudine chez 13 819 patients souffrant de SCA ; 4 612 ont été randomisés en vue de recevoir la bivalirudine en monothérapie, 4 604 ont été randomisés en vue de recevoir la bivalirudine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa et 4 603 ont été randomisés en vue de recevoir soit de l'héparine non fractionnée, soit de l'énoxaparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Les effets indésirables ont été plus fréquents chez les femmes et chez les patients âgés de plus de 65 ans aussi bien dans les groupes traités par bivalirudine, que dans les groupes comparateurs traités par héparine, par rapport aux patients du sexe masculin ou aux patients plus jeunes.

Environ 23,3 % des patients recevant la bivalirudine ont présenté au moins un évènement indésirable et 2,1% ont présenté un effet indésirable. Les évènements indésirables pour la bivalirudine sont présentés par classe de système d'organes dans le Tableau 1.

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

Lors de l'étude ACUITY, les données relatives aux saignements ont été recueillies séparément de celles concernant les effets indésirables.

Les saignements majeurs ont été définis comme étant l'un des évènements suivants : hémorragie intracrânienne, rétropéritonéale, intraoculaire, au site d'accès, nécessitant une intervention radiologique ou chirurgicale, hématome de diamètre  $\geq 5$  cm au point de ponction, réduction du taux d'hémoglobine  $\geq 4$  g/dl sans source manifeste de saignement, réduction du taux d'hémoglobine  $\geq 3$  g/dl avec source

manifeste de saignement, réintervention en raison d'un saignement ou transfusion d'un produit sanguin. Les saignements mineurs étaient définis comme étant tous les événements hémorragiques observés qui ne répondaient pas aux critères d'un saignement majeur. Les saignements mineurs ont été très fréquemment rapportés ( $\geq 1/10$ ) et les saignements majeurs ont été fréquemment rapportés ( $\geq 1/100$  and  $< 1/10$ ).

Les taux de saignements majeurs sont illustrés au Tableau 6 pour la population en intention de traiter (IdT) et au Tableau 7 pour la population per protocole (patients recevant du clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique). Les saignements majeurs et mineurs ont été significativement moins fréquemment observés avec la bivalirudine en monothérapie que dans les groupes recevant héparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa ou bivalirudine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Des réductions semblables de la fréquence des saignements ont été observées chez les patients dont le traitement à base d'héparine a été remplacé par la bivalirudine (N = 2 078).

Les saignements majeurs ont été plus fréquemment rapportés au niveau du site de ponction. Les autres sites de saignements moins fréquemment observés, avec plus de 0,1 % de saignements (peu fréquents) comprenaient : « autre » site de ponction, site rétropéritonéal, gastro-intestinal, oreille, nez ou gorge.

Une thrombopénie a été rapportée chez 10 patients traités par bivalirudine participant à l'étude ACUITY (0,1 %). La majorité de ces patients recevaient de façon concomitante de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel, et 6 de ces 10 patients recevaient également un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Le taux de mortalité chez ces patients a été nul.

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

Les données suivantes sont tirées d'une étude clinique menée avec la bivalirudine chez 6 000 patients subissant une ICP, dont la moitié étaient traités par de la bivalirudine (REPLACE-2). Les événements indésirables ont été plus fréquents chez les femmes et chez les patients âgés de plus de 65 ans, aussi bien dans le groupe traité par la bivalirudine que dans les groupes comparateurs, par rapport aux patients du sexe masculin et aux patients plus jeunes.

Environ 30 % des patients recevant la bivalirudine ont présenté au moins un événement indésirable et 3 % ont présenté un effet indésirable. Les événements indésirables pour la bivalirudine sont présentés par classe de système d'organe dans le Tableau 1.

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

Lors de l'étude REPLACE-2, les données relatives aux saignements ont été recueillies séparément de celles relatives aux événements indésirables. Les taux de saignements majeurs pour la population de l'étude en intention de traiter sont illustrés au Tableau 6.

Les saignements majeurs étaient définis comme étant la survenue d'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, perte sanguine nécessitant la transfusion d'au moins deux unités de sang total ou d'hématies concentrées, ou saignement conduisant à une baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dl, ou une chute du taux d'hémoglobine supérieure à 4 g/dl (ou 12 % de l'hématocrite) sans site de saignement identifié. Les saignements mineurs étaient définis comme étant tout saignement observé qui ne répondait pas aux critères d'un saignement majeur. Les saignements mineurs ont été rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) et les saignements majeurs ont été rapportés fréquemment ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ).

Les saignements mineurs et majeurs ont été moins fréquemment rapportés avec la bivalirudine que dans le groupe comparateur traité par héparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Les saignements majeurs ont été observés plus fréquemment au site de ponction. Les autres sites de saignement moins fréquemment observés avec plus de 0,1 % de saignements (peu fréquents) comprenaient : « autre » site de ponction, site rétropéritonéal, gastro-intestinal, oreille, nez ou gorge.

Lors de l'étude REPLACE-2, une thrombopénie est survenue chez 20 patients traités par bivalirudine (0,7 %). La majorité de ces patients recevaient un traitement concomitant par de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel, et 10 de ces 20 patients recevaient également un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Le taux de mortalité chez ces patients a été nul.

#### Évènements cardiaques aigus

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

Les données suivantes sont tirées d'une étude clinique menée avec la bivalirudine chez les patients atteints d'un IDM ST+ subissant une ICP primaire ; 1 800 patients ont été randomisés en vue de recevoir la bivalirudine en monothérapie, 1 802 ont été randomisés en vue de recevoir de l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Les effets indésirables graves ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe sous héparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa que dans le groupe traité par bivalirudine.

Au total, 55,1 % des patients recevant la bivalirudine ont présenté au moins un évènement indésirable et 8,7 % ont présenté un effet indésirable lié au médicament. Les effets indésirables pour la bivalirudine sont présentés par classe de système d'organe dans le Tableau 1. L'incidence des thromboses de stent dans les premières 24 heures était de 1,5 % chez les patients recevant la bivalirudine contre 0,3 % chez les patients recevant l'HNF plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa ( $p=0,0002$ ). Deux patients sont décédés après une thrombose de stent aiguë, 1 dans chaque bras de l'étude. L'incidence des thromboses de stent entre 24 heures et 30 jours était de 1,2 % chez les patients recevant la bivalirudine contre 1,9 % chez les patients recevant l'HNF plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa ( $p=0,1553$ ). Au total, 17 patients sont décédés après une thrombose de stent subaiguë, 3 dans le bras bivalirudine et 14 dans le bras HNF plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau des taux de thrombose de stent entre les bras de traitement à 30 jours ( $p=0,3257$ ) et 1 an ( $p=0,7754$ ).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage correspondant à 10 fois la dose recommandée ont été rapportés lors des études cliniques. Des doses uniques de bivalirudine administrées en bolus, allant jusqu'à 7,5 mg/kg ont également été rapportées. Des saignements ont été rapportés dans quelques cas de surdosage.

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Mécanisme d'action

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

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

La liaison de la bivalirudine à la thrombine, et par conséquent son activité, est réversible, dans la mesure où la thrombine scinde lentement la liaison Arg3-Pro4 de la bivalirudine, ce qui se traduit par une récupération de la fonction du site actif de la thrombine. Ainsi, la bivalirudine agit initialement comme un inhibiteur non compétitif complet de la thrombine, mais elle évolue avec le temps pour se transformer en inhibiteur compétitif permettant aux molécules de thrombine initialement inhibées d'interagir avec d'autres substrats de la coagulation et d'induire une coagulation si nécessaire.

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

Des études *in vitro* ont également montré que la bivalirudine allonge de manière concentrationdépendante le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), le temps de thrombine (TT) et le temps de prothrombine du plasma humain normal, et que la bivalirudine n'induit pas de réponse d'agrégation plaquettaire dirigée contre le sérum de patients ayant des antécédents de syndrome de thrombopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIH/STIHT).

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

#### Efficacité et sécurité cliniques

Les études cliniques menées avec la bivalirudine ont montré que celle-ci offrait une anticoagulation adéquate durant les procédures d'ICP.

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

L'étude HORIZONS était une étude prospective, randomisée, multicentrique, à deux bras, menée en aveugle en vue de déterminer la sécurité d'emploi et l'efficacité de la bivalirudine chez des patients atteints d'IDM ST+ subissant une ICP primaire avec implantation d'un stent, soit un stent à libération lente de paclitaxel (stent à élution TAXUS™), soit un stent similaire mais non recouvert (stent de métal nu Express2™). Au total, 3 602 patients ont été randomisés en vue de recevoir soit la bivalirudine (1 800 patients) soit de l'héparine non fractionnée plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (1 802 patients). Tous les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel. Les patients recevant la dose de charge de clopidogrel de 600 mg étaient deux fois plus nombreux (environ 64 %) que ceux recevant une dose de charge de 300 mg. Environ 66 % des patients ont été préalablement traités par de l'héparine non fractionnée.

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

L'analyse et les résultats de l'étude HORIZONS à 30 jours pour la population globale (IdT) sont illustrés dans le Tableau 2. Les résultats à 1 an étaient en accord avec les résultats à 30 jours.

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

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

Critère d'évaluation	Bivalirudine (%)	Héparine non fractionnée + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (%)	Risque relatif [IC à 95 %]	valeur p*
	N = 1 800	N = 1 802		
<b>Critère composite à 30 jours</b>				
EICM <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Saignement majeur <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
<b>Composants ischémiques</b>				
Décès toutes causes confondues	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Réinfarctus	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revascularisation du vaisseau cible ischémique	2,5	1,9	1,29 [0,83, 1,99]	0,2561
Accident vasculaire cérébral	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

\*Valeur p de supériorité. <sup>1</sup>Les effets indésirables cardiaques/ischémiques majeurs (EICM) étaient définis comme la survenue de l'un des évènements suivants : décès, réinfarctus, accident vasculaire cérébral ou revascularisation du vaisseau cible ischémique. <sup>2</sup> Les saignements majeurs étaient définis selon les critères de l'échelle d'évaluation des saignements ACUITY.

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

L'étude ACUITY était une étude prospective, randomisée, menée en ouvert avec la bivalirudine, avec ou sans inhibiteur de la GP IIb/IIIa (Bras B et C respectivement) versus de l'héparine non fractionnée

ou de l'énoxaparine avec inhibiteur de la GP IIb/IIIa (Bras A) chez 13 819 patients présentant un risque élevé de SCA.

Dans les Bras B et C de l'étude ACUITY, la dose recommandée de bivalirudine était un bolus intraveineux initial post-randomisation de 0,1 mg/kg suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 0,25 mg/kg/h durant l'angiographie ou si cela était cliniquement justifié.

Chez les patients subissant une ICP, un bolus intraveineux supplémentaire de 0,5 mg/kg de bivalirudine a été administré et le débit de perfusion intraveineuse a été augmenté à 1,75 mg/kg/h.

Dans le Bras A de l'étude ACUITY, de l'HNF ou de l'énoxaparine a été administrée conformément aux recommandations pertinentes pour la prise en charge du SCA chez les patients atteints d'AI et d'IDM ST-. Les patients dans les Bras A et B ont été randomisés en vue de recevoir un inhibiteur de la GP IIb/IIIa, soit au moment de la randomisation (avant l'angiographie), soit au moment de l'ICP. Au total, 356 (7,7 %) des patients randomisés dans le Bras C ont également reçu un inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

Concernant les caractéristiques des patients à haut risque de la population d'ACUITY nécessitant une angiographie dans les 72 heures, la répartition était homogène entre les trois bras de traitement. Environ 77 % des patients présentaient une ischémie récurrente, environ 70% présentaient des changements dynamiques de l'ECG ou des biomarqueurs cardiaques élevés, 28 % environ souffraient de diabète et environ 99 % des patients ont subi une angiographie dans les 72 heures.

Après angiographie, les patients ont été soit pris en charge médicalement (33 %), soit ont subi une ICP (56 %) ou un pontage aorto-coronaire (11%). Les traitements antiplaquettaires utilisés dans l'étude comprenaient l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel.

L'analyse primaire et les résultats principaux de l'étude ACUITY à 30 jours et 1 an pour la population globale (IdT) et pour les patients ayant reçu de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel conformément au protocole (avant angiographie ou avant ICP) sont illustrés aux Tableaux 3 et 4.

**Tableau 3. Étude ACUITY ; différences de risques à 30 jours et à 1 an pour le critère composite ischémique et ses composants pour la population globale (IdT)**

	Population globale (IdT)				
	Bras A HNF/énox + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=4 603) %	Bras B bival + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=4 604) %	Diff. de risques B – A (IC à 95 %)	Bras C bival seule (N=4 612) %	Diff. de risques C – A (IC à 95 %)
<b>30 jours</b>					
<b>Critère composite ischémique</b>	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
<b>Décès</b>	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
<b>Infarctus du myocarde</b>	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
<b>Revascularisation non planifiée</b>	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
<b>1 an</b>					

<b>Critère composite ischémique</b>	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
<b>Décès</b>	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
<b>Infarctus du myocarde</b>	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
<b>Revascularisation non planifiée</b>	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

	<b>Patients recevant de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel conformément au protocole*</b>				
	<b>Bras A HNF/énox + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=2 842) %</b>	<b>Bras B bival + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=2 924) %</b>	<b>Diff. de risques B – A (IC à 95 %)</b>	<b>Bras C bival seule (N=2 911) %</b>	<b>Diff. de risques C – A (IC à 95 %)</b>
<b>30 jours</b>					
<b>Critère composite ischémique</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>Infarctus du myocarde</b>	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
<b>Revascularisation non planifiée</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 composite ischémique</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)
<b>Infarctus du myocarde</b>	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
<b>Revascularisation non planifiée</b>	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

**Tableau 4. Étude ACUITY trial ; différences de risques à 30 jours et à 1 an pour le critère composite ischémique et ses composants pour les patients ayant reçu de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel conformément au protocole \***

\*clopidogrel administré avant angiographie ou avant ICP

L'incidence des événements hémorragiques jusqu'au 30<sup>e</sup> jour selon les critères ACUITY et TIMI pour la population en intention de traiter est présentée dans le Tableau 6. L'incidence des événements

hémorragiques jusqu'au 30<sup>e</sup> jour selon les critères ACUITY et TIMI pour la population per protocole est présentée dans le Tableau 7. L'avantage de la bivalirudine par rapport à HNF /énoxaparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa en termes des événements hémorragiques n'a été observé que dans le bras bivalirudine en monothérapie.

L'étude REPLACE-2 (Patients subissant une ACPT)

Les résultats à 30 jours, basés sur les critères d'évaluation quadruple et triple d'une étude randomisée en double aveugle menée chez plus de 6 000 patients subissant une ICP (REPLACE-2) sont présentés au Tableau 6.

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

Critère d'évaluation	Intention de traiter		Per protocole	
	bivalirudine (N=2 994) %	héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=3 008) %	bivalirudine (N=2 902) %	héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=2 882) %
Critère d'évaluation quadruple	9,2	10,0	9,2	10,0
Critère d'évaluation triple *	7,6	7,1	7,8	7,1
Composants :				
Décès	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarctus du myocarde	7,0	6,2	7,1	6,4
Saignement majeur ** (non basé sur les critères TIMI – voir rubrique 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Revascularisation urgente	1,2	1,4	1,2	1,3

\* exclut le composant saignements majeurs. \*\*p<0,001

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

	Bivalirudine (%)			Bival + inhibite ur de la GP IIb/IIIa (%)	HNF/Énox1 + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (%)		
	REPLAC E -2	ACUIT Y	HORIZO NS		REPLAC E -2	ACUIT Y	HORIZO NS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 4 604	N = 3 008	N = 4 603
<b>Saignements majeurs définis par le protocole</b>	2,4	3,0	5, <sup>1</sup>	5,3	4,1	5,7	8,8

<sup>1</sup> L'énoxaparine a été utilisée comme comparateur uniquement dans l'étude ACUITY.

<b>Saignements majeurs définis selon les critères TIMI (sans pontage aortocoronarien)</b>	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

**Tableau 7. Étude ACUITY ; événements hémorragiques jusqu'au 30<sup>e</sup> jour pour la population de patients ayant reçu de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel conformément au protocole \***

	<b>HNF/énox + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N= 2 842) %</b>	<b>Bival + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=2 924)</b>	<b>Bival seule (N=2 911) %</b>
Saignements majeurs selon les critères ACUITY	5,9	5,4	3,1
Saignements majeurs selon les critères TIMI	1,9	1,9	0,8

\*clopidogrel administré avant angiographie ou avant ICP

### **Définitions des saignements**

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

### **Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et syndrome de thrombopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIH/STIHT)**

Des études cliniques menées chez un petit nombre de patients ont apporté des informations limitées à propos de l'utilisation de la bivalirudine chez des patients atteints de TIH/STIHT.

### **Population pédiatrique**

Lors de l'étude clinique TMC-BIV-07-01, la réponse pharmacodynamique, telle que mesurée par le TCA, était en accord avec celle observée dans les études menées chez des patients adultes. Le TCA a augmenté chez tous les patients – des nouveau-nés aux enfants plus âgés ainsi que chez les adultes – avec des concentrations accrues de bivalirudine. Les données du TCA en fonction de la concentration suggèrent une tendance à une courbe de réponse à la concentration inférieure pour les adultes, comparativement aux enfants plus âgés (6 ans à moins de 16 ans) et aux enfants plus jeunes (2 ans à moins de 6 ans), et pour les enfants plus âgés, comparativement aux nourrissons (31 jours à moins de 24 mois) et aux nouveau-nés (de la naissance à 30 jours). Les modèles pharmacodynamiques indiquent

que cet effet est dû à un TCA initial plus élevé chez les nouveau-nés et les nourrissons par rapport aux enfants plus âgés. Toutefois, les valeurs maximales du TCA pour tous les groupes (adultes et tous les groupes pédiatriques) convergent à un niveau similaire, près d'un TCA de 400 secondes. L'utilité clinique du TCA chez les nouveau-nés et les enfants doit être envisagée avec prudence compte tenu de leur état hématologique en développement.

Des événements thrombotiques (9/110, 8,2 %) et des saignements majeurs (2/110, 1,8 %) ont été observés au cours de l'étude. Les autres événements indésirables fréquemment rapportés ont été : diminution du pouls pédieux, hémorragie au site d'introduction du cathéter, pouls anormal, et nausées (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % et 5,5 %, respectivement). Cinq patients avaient un nadir de numération plaquettaire post-initial de moins de 150 000 cellules/mm<sup>3</sup>, représentant une diminution  $\geq 50$  % du taux de plaquettes sanguines par rapport aux valeurs initiales. Les 5 événements étaient associés à des procédures cardiaques supplémentaires utilisant une anticoagulation par héparine (n=3) ou à des infections (n=2). Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique de population, et un modèle d'évaluation de l'exposition et des effets indésirables, reposant sur les données tirées de cette étude, ont déterminé que chez les patients pédiatriques, l'utilisation de la posologie pour adultes avec des taux plasmatiques similaires à ceux obtenus chez les adultes, était associée à des taux inférieurs d'événements thrombotiques sans aucun impact sur les saignements (voir rubrique 4.2).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

En tant que peptide, on s'attend à ce que la bivalirudine soit catabolisée en ses acides aminés constitutifs, avec recyclage consécutif des acides aminés dans le pool corporel. La bivalirudine est métabolisée par des protéases, notamment la thrombine. Le principal métabolite résultant du clivage de la liaison Arg3-Pro4 de la séquence N-terminale par la thrombine n'est pas actif, en raison de la perte d'affinité pour le site catalytique actif de la thrombine. Environ 20 % de la bivalirudine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

### Élimination

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

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la bivalirudine n'a pas été étudiée chez des patients insuffisants hépatiques mais on ne s'attend pas à ce qu'elle soit modifiée étant donné que la bivalirudine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques telles que les isoenzymes du cytochrome P-450.

### Insuffisance rénale

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

**Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques pour la bivalirudine chez les patients à fonction rénale normale et altérée**

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

### Sujets âgés

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez des patients âgés dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique rénale. Les adaptations posologiques pour ce groupe d'âge devront reposer sur l'état de la fonction rénale, voir rubrique 4.2.

### Sexe

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

### Population pédiatrique

Une étude clinique [TMC-BIV-07-01] menée chez 110 patients pédiatriques (nouveau-nés à < 16 ans), subissant des interventions coronariennes percutanées, a évalué la sécurité d'emploi, l'efficacité, et le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de la bivalirudine. La dose en bolus intraveineux calculée en fonction du poids corporel approuvée pour les adultes de 0,75 mg/kg, suivie d'une perfusion de 1,75 mg/kg/heure, a été étudiée et l'analyse pharmacocinétique / pharmacodynamique a mis à jour une réponse semblable à celle observée chez les adultes. Toutefois, la clairance de la bivalirudine normalisée en fonction du poids (ml/min/kg) était plus élevée chez les nouveau-nés que chez les enfants plus âgés et elle diminuait lorsque l'âge augmentait.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité, pharmacologie, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La toxicité chez l'animal lors d'expositions répétées ou continues (1 jour à 4 semaines à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 10 fois la concentration plasmatique clinique à l'état d'équilibre) était limitée à une exacerbation des effets pharmacologiques. Une comparaison des études à dose unique et à doses répétées a révélé que la toxicité était principalement liée à la durée d'exposition. Tous les effets

indésirables, primaires et secondaires, résultant d'une activité pharmacologique excessive, ont été réversibles. Il n'a pas été observé d'effets indésirables résultant d'un stress physiologique prolongé en réponse à un état de coagulation non homéostatique après une exposition courte comparable à celle obtenue en pratique clinique, même à des doses bien plus élevées.

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

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (E524)

### 6.2 Incompatibilités

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

Les six médicaments suivants présentent une incompatibilité dose-concentration avec la bivalirudine. Le Tableau 9 récapitule les concentrations compatibles et incompatibles de ces composés. Les médicaments incompatibles avec la bivalirudine aux concentrations plus élevées sont les suivants : chlorhydrate de dobutamine, famotidine, lactate d'halopéridol, chlorhydrate de labétalol, lorazépam et chlorhydrate de prométhazine.

**Tableau 9. Médicaments présentant des incompatibilités dose concentration avec la bivalirudine.**

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

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

Solution reconstituée : la stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C. À conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Solution diluée : la stabilité physico-chimique du produit après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation après reconstitution et dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. En général, leur conservation ne dépasse pas 24 heures à 2-8°C, sauf si la reconstitution/dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

Bivalirudin Hikma se présente sous forme de gâteau lyophilisé ou poudre dans des flacons en verre (Type 1) de 10 ml à usage unique, fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et scellés par un joint en aluminium et en plastique.

Bivalirudin Hikma est disponible en boîtes de 10 flacons.

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

##### Instructions pour la préparation

Des procédures aseptiques doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de Bivalirudin Hikma.

Ajouter 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables à un flacon de Bivalirudin Hikma et mélanger doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre et obtention d'une solution transparente. La reconstitution peut nécessiter jusqu'à 3 ou 4 minutes pour être complète.

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

La solution reconstituée/diluée doit faire l'objet d'une inspection visuelle afin de vérifier qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle ne présente pas de décoloration. Les solutions présentant des particules ou décolorées ne doivent pas être utilisées.

La solution reconstituée/diluée doit être une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

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

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

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

BE664616

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION /DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 04/07/2025

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 12/2025