

**INDICATION :** Traitement des patients adultes atteints d'un angor instable / infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. ANGIOX doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel.

**IMPORTANT : ANGIOX doit être utilisé en bolus immédiatement suivi par une perfusion intraveineuse, même si une procédure d'angioplastie courte est prévue. Ne pas utiliser sans dilution.**

**AVANT SALLE D'ANGIOGRAPHIE**

**BOLUS :**  
**TOUS LES PATIENTS**

0.1  
mg/kg



**PERFUSION :**  
**TOUS LES PATIENTS**

0.25 mg/kg/h

Pour un maximum de 72 heures

En cas d'angioplastie coronaire ou de pontage sans CEC chez un patient recevant une perfusion de 0.25 mg/kg/h

**SALLE D'ANGIOGRAPHIE**

**BOLUS :**  
**TOUS LES PATIENTS**

0.5  
mg/kg



**PERFUSION : FONCTION RENALE NORMALE ET INSUFFISANCE RENALE LEGERE**

1.75 mg/kg/h\*  
Pour au moins toute la durée de la procédure



**PERFUSION : INSUFFISANCE RENALE MODEREE**

1.4 mg/kg/h\*  
Pour au moins toute la durée de la procédure

Volume (ml) de solution diluée (bivalirudine 5 mg/ml)	Volume (ml) de solution diluée (bivalirudine 5 mg/ml)	Poids patient (kg)	Volume (ml) de solution diluée (bivalirudine 5 mg/ml)	Volume (ml) de solution diluée (bivalirudine 5 mg/ml)	Volume (ml) de solution diluée (bivalirudine 5 mg/ml)
0.8	2	38 - 42	4	14	11
0.9	2.3	43 - 47	4.5	16	12.5
1	2.5	48 - 52	5	17.5	14
1.1	2.8	53 - 57	5.5	19	15.5
1.2	3	58 - 62	6	21	17
1.3	3.3	63 - 67	6.5	23	18
1.4	3.5	68 - 72	7	24.5	19.5
1.5	3.8	73 - 77	7.5	26	21
1.6	4	78 - 82	8	28	22.5
1.7	4.3	83 - 87	8.5	30	24
1.8	4.5	88 - 92	9	31.5	25
1.9	4.8	93 - 97	9.5	33	26.5
2	5	98 - 102	10	35	28
2.1	5.3	103 - 107	10.5	37	29.5
2.2	5.5	108 - 112	11	38.5	31
2.3	5.8	113 - 117	11.5	40	32
2.4	6	118 - 122	12	42	33.5
2.5	6.3	123 - 127	12.5	44	35
2.6	6.5	128 - 132	13	45.5	36.5
2.7	6.8	133 - 137	13.5	47	38
2.8	7	138 - 142	14	49	39
2.9	7.3	143 - 147	14.5	51	40.5
3	7.5	148 - 152	15	52.5	42
3.1	7.8	153 - 157	15.5	54	43.5
3.2	8	158 - 162	16	56	45
3.3	8.3	163 - 167	16.5	58	46
3.4	8.5	168 - 172	17	59.5	47.5
3.5	8.8	173 - 177	17.5	61	49
3.6	9	178 - 182	18	63	50.5
3.7	9.3	183 - 187	18.5	65	52
3.8	9.5	188 - 192	19	66.5	53
3.9	9.8	193 - 197	19.5	68	54.5
4	10	198 - 202	20	70	56

\*Après une ICP, une perfusion réduite à 0.25 mg/kg/h peut être maintenue pendant 4 à 12 heures si cliniquement justifié.

**Insuffisance rénale :**

**ANGIOX est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients dialysés.**

**Chez les patients avec insuffisance rénale modérée : (taux de filtration glomérulaire [TFG] 30-59 ml/min) :**

- Avant la salle d'angiographie : pas d'ajustement de dose
- Salle d'angiographie : la vitesse de perfusion doit être réduite à 1,4 mg/kg/h. La dose du bolus doit être maintenue à 0,5mg/kg.

**Instructions d'administration :**

**1. RECONSTITUTION**

**AJOUTER** 5ml d'eau pour préparation injectable dans le flacon.

**MÉLANGER** doucement jusqu'à complète dissolution et obtention d'une solution claire. Cela prend 2 à 3 min.

Après reconstitution, 1 ml contient 50 mg de bivalirudine.

**2. DILUTION**

**PRÉLEVER** 5 ml de la solution obtenue du flacon.

**DILUER** dans un volume total de 50 ml de solution glucosée à 5% ou de solution à 9mg/ml (0,9%) de chlorure de sodium injectable. La solution reconstituée diluée ne doit pas contenir de particules et ne doit pas être décolorée. Elle doit être claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Les solutions contenant des particules ne doivent pas être utilisées.

Après dilution, 1 ml contient 5 mg de bivalirudine.

**3. ADMINISTRATION**

**PRÉLEVER** la dose du bolus de la poche IV et l'administrer au patient.

**UTILISER LE TABLEAU CI DESSUS** pour déterminer le volume de solution diluée à administrer en bolus et perfusion.

**Les incompatibilités IV avec ANGIOX :**

**Incompatibilité dans la même perfusion :** alteplase, amiodarone HCl, amphotéricine B, chlorpromazine HCl, diazépam, édisylate de prochlorpérazine, rétéplase, streptokinase et chlorhydrate de vancomycine.

**Incompatible avec ANGIOX à fortes concentrations :** chlorhydrate de dobutamine, famotidine, lactate d'halopéridol, chlorhydrate de labétalol, lorazépam, HCl de prométhazine. Voir le RCP pour informations complètes.

**Passage de l'héparine à la bivalirudine :**

0:30  
MIN

**HÉPARINE NON FRACTIONNÉE VERS ANGIOX®**  
Les patients peuvent être mis sous Angiox® IV **30MINUTES** après l'arrêt de l'héparine non fractionnée administrée par voie IV.

8:00  
H

**HÉPARINE DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) VERS ANGIOX®**

Les patients peuvent être mis sous Angiox® IV **8HEURES** après l'arrêt d'une héparine de bas poids moléculaire administrée par voie sous-cutanée.

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

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

a.


1. L'enoxaparine a été utilisée à titre de comparateur uniquement dans l'étude ACUTY.

 Tableau 7. Etude ACUTY : résultats sur les saignements à 30 jours pour la population de patients ayant reçu de l’aspirine et du clopidogrel\* (per protocole)

	HNF/enox+ inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=2842) %	Bival + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (N=2924) %	Bival seule (N=2911) %
<b>Saignements majeurs selon les critères ACUTY</b>	5,9	5,4	3,1
<b>Saignements majeurs selon les critères TIMI</b>	1,9	1,9	0,8
*clopidogrel administré - avant angiographie ou avant ICP.			

**Définitions des saignements :** Dans l'étude REPLACE-2, les saignements majeurs sont définis comme étant la survenue de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétroptéritonéale, perte de sang exigeant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou d'hématies concentrées, ou un saignement résultant en une chute de la concentration en hémoglobine de plus de 3 g/dl, ou en une chute de la concentration en hémoglobine de plus de 4 g/dl (ou 12 % d'hématocrite) sans identification d'un site de saignement. Dans l'étude ACUTY, les saignements majeurs sont définis comme étant la survenue de l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, hémorragie rétroptéritonéale, hémorragie intraoculaire, hémorragie exigeant une intervention radiologique ou chirurgicale pour accéder au site, hématome ≥ 5 cm au site de ponction, chute de la concentration en hémoglobine ≥ 4g/dl sans source manifeste de saignement, chute de la concentration en hémoglobine ≥ 3 g/dl avec source manifeste de saignement, nouvelle opération pour saignement, saignement nécessitant la transfusion de sang ou de produit sanguin. Dans l'étude HORIZONS, les saignements majeurs sont également définis en utilisant les critères d'ACUTY. Les saignements majeurs selon les critères TIMI sont définis comme étant les saignements intracrâniens ou une chute de la concentration en hémoglobine ≥ 5 g/dl. Thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et syndrome de thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIH/STIHT). Des études cliniques sur un nombre restreint de patients ont donné une information limitée sur l'utilisation d'Angiox chez les patients avec TIH/STIHT.
**5.2 Propriétés pharmacocinétiques :** Les propriétés pharmacocinétiques de la bivalirudine ont été évaluées et se sont avérées être linéaires chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée et les patients présentant un SCA. Absorption : La biodisponibilité de la bivalirudine par voie intraveineuse est complète et immédiate. La concentration moyenne de la bivalirudine à l'état d'équilibre après perfusion intraveineuse constante de 2,5 mg/kg/h est de 12,4 µg/ml. Distribution : La bivalirudine est rapidement distribuée entre le plasma et le liquide extracellulaire. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,1 l/kg. La bivalirudine ne se lie pas aux protéines plasmatiques (autres que la thrombine) ni aux globules rouges. Biotransformation : En tant que peptide, la bivalirudine est logiquement catabolisée en ses acides aminés constitutifs, avec recyclage ultérieur des acides aminés dans le pool de l'organisme. La bivalirudine est métabolisée par des protéases, notamment la thrombine. Le principal métabolite résultant du clivage de la liaison Arg...Pro, de la séquence N-terminale par la thrombine n'est pas actif en raison de la perte d'affinité pour le site catalytique actif de la thrombine. Environ 20 % de la bivalirudine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Élimination : Le profil de la concentration en fonction du temps après administration intraveineuse est bien décrit par un modèle à deux compartiments. L'élimination suit un processus de premier ordre avec une demi-vie terminale de 25 ± 12 minutes chez les patients à fonction rénale normale. La clairance correspondante est d'environ 3,4 ± 0,5 ml/min/kg. **Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de la bivalirudine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais on s'attend pas à ce qu'elle soit modifiée, car la bivalirudine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques telles que les isoenzymes du cytochrome P-450. **Insuffisance rénale :** La clairance systémique de la bivalirudine diminue avec le taux de filtration glomérulaire (TFG). La clairance de la bivalirudine est similaire chez les patients à fonction rénale normale et chez les patients présentant une légère insuffisance rénale. Elle est réduite d'environ 20 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère et de 80 % chez les patients dépendants de la dialyse (Tableau 8).

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

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les paramètres de la coagulation tels que l'ACT peuvent être monitorés pendant un traitement par Angiox. **Sujets âgés :** La pharmacocinétique a été évaluée chez des patients âgés dans le cadre de l'étude de pharmacocinétique rénale. Les adaptations de la dose dans cette catégorie d'âge doivent être basées sur la fonction rénale, voir rubrique 4.2. **Sexe :** Il n'y a pas d'effets du sexe sur la pharmacocinétique de la bivalirudine. **Poids :** La dose de bivalirudine est adaptée en fonction du poids corporel en mg kg. **5.3 Données de sécurité précliniques :** Les données non cliniques, basées sur des études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de genotoxicité, ou de toxicité pour la reproduction, n'indiquent aucun risque particulier pour l'être humain. La toxicité chez l'animal lors d'expositions répétées ou continues (1 jour à 4 semaines à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 10 fois la concentration plasmatique clinique à l'état d'équilibre) s'est limitée à des effets pharmacologiques exagérés. Une comparaison des études à dose unique et à doses répétées a révélé que la toxicité était principalement liée à la durée d'exposition. Tous les effets indésirables, primaires et secondaires, résultant d'une activité pharmacologique excessive ont été réversibles. Après une brève exposition comparable à celle qui prévaut lors d'une utilisation clinique, et même après une exposition à des doses bien plus élevées, il n'a pas été observé d'effet indésirable résultant d'un stress physiologique prolongé en réponse à un état de coagulation non homéostatique. La bivalirudine étant destinée à une administration de courte durée, on ne dispose d'aucune donnée concernant son potentiel carcinogène à long terme. Néanmoins, la bivalirudine ne s'est pas avérée mutagène ni clastogène dans les tests standards.
**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**
**6.1 Liste des excipients :** Mannitol ; Solution d'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).
**6.2 Incompatibilités :** Les médicaments suivants ne doivent pas être admistrés dans la même perfusion intraveineuse que la bivalirudine, parce que cela peut se traduire par la formation d'un trouble, la formation de microparticules ou une précipitation importante: atéplase, chlorhydrate d'amidodane, amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine, diazépam, édisylate de prochlorpérazine, rétéplase, streptokinase et chlorhydrate de vancomycine. Les six médicaments suivants font preuve d'incompatibilités dose-concentration avec la bivalirudine. Le Tableau 9 résume les concentrations compatibles et incompatibles de ces composés. Les médicaments incompatibles à plus fortes concentrations avec la bivalirudine sont : le chlorhydrate de dobutamine, la famotidine, le lactate d'halopéridol, le chlorhydrate de labétalol, le lorazépam et le HCl de prométhazine.

**Tableau 9. Médicaments avec incompatibilités dose-concentration avec la bivalirudine.**

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

**6.3 Durée de conservation :** à 4 ans. Solution reconstituée : La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C-8°C. Solution diluée : La stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2°C-8°C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisée en conditions d'aseptie dûment contrôlées et validées.
**6.4 Précautions particulières de conservation :** Poudre lyophilisée : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Solution reconstituée : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Solution diluée : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Angiox est présenté sous forme de poudre lyophilisée en flacons en verre (Type I) de 10 ml à usage unique fermés par un bouchon en caoutchouc butylique et scellés par un sceau d'aluminium gaufré. Angiox est disponible en boîtes de 10 flacons.
**6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation :** Instructions pour la préparation : La préparation et l'administration d'Angiox doivent suivre des procédures aseptiques. Ajouter 5 ml d'eau pour préparations injectables dans un flacon d'Angiox et mélanger doucement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit claire. Prélever 5 ml de la solution obtenue dans le flacon puis les diluer dans un volume total de 50 ml de solution glucosée à 5 % ou de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 % solution) pour injection, afin d'obtenir une concentration finale de bivalirudine de 5 mg/ml. La solution reconstituée/diluée doit être vérifiée qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle ne présente pas de décoloration. Les solutions contenant des particules ne doivent pas être utilisées. La solution reconstituée/diluée sera une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur localement.
**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** The Medicines Company UK Ltd - 115L Milton Park - Abingdon - Oxfordshire - OX14 4SA - ROYAUME-UNI.
**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/04/289/001.
**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 20.09.2004/20.09.2009.
**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 02/2012.

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

<div>Vous souhaitez nous faire part de vos remarques sur la qualité de la visite médicale, vous pouvez nous contacter par e-mail à l'adresse suivante<span> </span>: pharmacien.responsable@themedco.com.</div>
---

Dans le cadre de notre activité de visite médicale, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données strictement professionnelles vous concernant. Conformément à la loi «informatique et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse suivante : pharmacien.responsable@themedco.com.

contrôlé que la bivalirudine procure une anticoagulation adéquate pendant les procédures d'ICP. L'étude HORIZONS (*Patients atteints d'IDM ST bénéficiant d'une ICP primaire*) : L'étude HORIZONS est une étude prospective, à deux bras, en simple aveugle, randomisée, multicentrique dont l'objectif était d'établir la sécurité d'emploi et l'efficacité de la bivalirudine chez les patients atteints d'IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire avec implantation d'un stent, soit un stent à libération lente de paclitaxel (stent à élution TAXUS<sup>TM</sup>), soit un stent similaire mais non couvert (stent de métal nu Express2<sup>TM</sup>). En tout, 3602 patients ont été randomisés pour recevoir soit la bivalirudine (1800 patients), soit l'héparine non fractionnée plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (1802 patients). Tous les patients ont reçu de l'aspirine et du clopidogrel. Les patients recevant la dose de charge de 600 mg de clopidogrel étaient deux fois plus nombreux (environ 64%) que ceux qui ont reçu une dose de charge de 300mg. Environ 66 % des patients ont été prétraités par l'héparine non fractionnée. La dose de bivalirudine utilisée dans l'étude HORIZONS est la même que celle utilisée dans l'étude REPLACE-2 (bolus de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure). Un total de 92,9 % des patients traités ont bénéficié d'une ICP primaire, à titre de première stratégie de prise en charge. L'analyse et les résultats de l'étude HORIZONS à 30 jours pour la population en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le Tableau 2. Les résultats à 1 an sont concordants avec ceux à 30 jours. Les définitions des saignements et les résultats de l'étude HORIZONS sont indiqués dans le Tableau 6.

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

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

\*Valeur p de supériorité.

1. Les effets indésirables cardiaques/ischémiques majeurs (« Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events » ou MACE) sont définis comme l'apparition de l'un des événements suivants : décès, réinfarctus, accident vasculaire cérébral ou revascularisation du vaisseau cible ischémique.

2. Les saignements majeurs sont définis selon les critères d'ACUTY.

**L'étude ACUTY (Patients atteints d'angor instable/infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST [A/IDM ST]) :** L'étude ACUTY est une étude prospective, randomisée, en ouvert, destinée à comparer la bivalirudine associée ou non à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (respectivement bras B et C) et l'enoxaparine ou l'héparine non fractionnée (HNF) associée à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (bras A et B, chez plus de 13 819 patients atteints d'un syndrome coronaire aigu (SCA) et considérés à haut risque. La dose recommandée de bivalirudine dans l'étude ACUTY (bras B et C) est un bolus initial, postérieur à la randomisation, de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h durant l'angiographie ou si cela se justifie d'un point de vue clinique. Pour les patients devant bénéficier d'une ICP, un bolus additionnel de 0,5 mg/kg est administré et la perfusion est augmentée à 1,75 mg/kg/h durant l'intervention. Dans le bras A de l'étude ACUTY, l'HNF ou l'enoxaparine est administrée selon les recommandations applicables au traitement du SCA chez les patients avec angor instable ou IDM ST-. Les patients des bras A et B étaient aussi randomisés pour recevoir un inhibiteur de la GP IIb/IIIa soit avant l'angiographie soit durant l'angioplastie. Au total 356 (7,7%) patients randomisés dans le bras C ont également reçu un inhibiteur de la GPIIb/IIIa. En ce qui concerne les caractéristiques de la population d'ACUTY, à savoir des patients à haut risque nécessitant une angiographie dans les 72h, la répartition est homogène dans les 3 bras de traitement. Environ 77 % d'entre eux présentent une ischémie récurrente, environ 70% ont des changements dynamiques de l'ECG ou des bio marqueurs cardiaques élevés, 28% sont diabétiques et environ 99% subissent une angiographie dans les 72h. Après angiographie, les patients sont soit pris en charge mécaniquement (33%) soit bénéficiant d'une angioplastie (56%) ou d'un pontage aorto-coraire (11%). Les traitements anti-agrégants plaquettaires additionnels utilisés dans l'étude comprennent l'aspirine et le clopidogrel. Les résultats principaux de l'étude ACUTY à 30 jours et à 1 an pour l'ensemble de la population (ITT) et pour les patients ayant reçu de l'aspirine et du clopidogrel avant angiographie ou avant ICP (per protocole) sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

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

	Ensemble de la population (ITT)				
	Bras A HNF/enox+ inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=4603) %	Bras B bival + inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=4604) %	B – A Risq Diff. (IC à 95 <span> </span> %)	Bras C bival seule (N=4612) %	C – A Risq Diff. (IC à 95 <span> </span> %)
<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>Revasculari-sation non planifiée</b>	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)

	Ensemble de la population (ITT)				
	Bras A HNF/enox+ inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=2942) %	Bras B bival + inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=2924) %	B – A Risq Diff. (IC à 95 <span> </span> %)	Bras C bival seule (N=2911) %	C – A Risq Diff. (IC à 95 <span> </span> %)
<b>30 jours</b>					
<b>Critère composite ischémique</b>	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
<b>Décès</b>	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
<b>Infarctus du myocarde</b>	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
<b>Revascularisation non planifiée</b>	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

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

	Patients recevant de l'aspirine et du clopidogrel per protocole				
	Bras A HNF/enox+ inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=2942) %	Bras B bival + inhibiteur de la GPIIb/IIIa (N=2924) %	B – A Risq Diff. (IC à 95 <span> </span> %)	Bras C bival seule (N=2911) %	C – A Risq Diff. (IC à 95 <span> </span> %)
<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, 0,38)
<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	-0,52 (-1,02, 0,96)

\*clopidogrel administré avant angiographie ou avant ICP.

Les résultats sur les saignements à 30 jours selon les critères ACUTY et TIMI pour la population en intention de traiter sont présentés dans le Tableau 6. L'incidence des événements hémorragiques selon les critères ACUTY et TIMI au jour 30 pour la population per protocole est présentée dans le Tableau 7. L'avantage de la bivalirudine par rapport à HNF+enoxaparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa en termes des événements hémorragiques a été observé uniquement dans le bras bivalirudine seule. L'étude REPLACE-2 (*Patients bénéficiant d'une ICP*) : Les résultats à 30 jours, basés sur les critères d'évaluation quadruple et triple d'une étude randomisée en double aveugle portant sur 6000 patients subissant une ICP (REPLACE-2), sont présentés dans le Tableau 5. Les définitions des saignements et les résultats de l'étude REPLACE-2 sont présentés dans le Tableau 6.

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

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

\* exclut le composante saignements majeurs.

\*\*p < 0,001.

celles concernant les événements indésirables. Dans ACUTY, les saignements majeurs ont été définis comme étant l'un des événements suivants : hémorragie intracrânienne, rétroptéritonéale, intra-oculaire ou au site d'accès exigeant une intervention radiologique ou chirurgicale, hématome au site de ponction dont le diamètre est ≥ 5 cm, réduction du taux d'hémoglobine ≥ 4 g/dl sans source manifeste de saignement, réduction du taux d'hémoglobine ≥ 3 g/dl avec source manifeste de saignement, réintervention en raison d'un saignement ou transfusion d'un produit sanguin. Les saignements mineurs ont été définis comme étant tous événements hémorragiques observés qui ne répondaient pas aux critères des saignements majeurs. Des saignements mineurs ont été rapportés de façon très fréquente (≥ 1/10) et les saignements majeurs de façon fréquente (≥ 1/100 et < 1/10). Les taux de saignements majeurs sont indiqués dans le Tableau 6 pour la population en ITT et dans le Tableau 7 pour la population per protocole (patients recevant clopidogrel et aspirine). Des diminutions significatives de la fréquence des saignements majeurs et mineurs ont été constatées chez les patients du groupe Bivalirudine seule comparativement aux patients du groupe héparine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa et Bivalirudine plus inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Des réductions similaires ont été observées sur la fréquence des saignements chez les patients qui ont commencé un traitement avec héparine et qui ont été switchés vers bivalirudine (n = 2078). Les saignements majeurs les plus fréquents se sont produits au site de ponction. Les autres sites de saignements moins fréquemment observés, mais avec plus de 0,1 % de saignements (peu fréquents), étaient les suivants : « autre » site de ponction, site rétroptéritonél, gastro-intestinal, oreille, nez ou gorge. Dans l'étude ACUTY, des cas de thrombocytopénie ont été rapportés chez 10 patients traités par la bivalirudine (0,1 %). La majorité de ces patients avaient un traitement concomitant d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel, et 6 d'entre eux recevaient également des inhibiteurs de la GP IIb/IIIa. Le taux de mortalité dans ce groupe est nul. L'étude clinique REPLACE-2 (*Patients bénéficiant d'une ICP*) : Les données suivantes sont basées sur une étude clinique (REPLACE-2) menée avec la bivalirudine chez 6 000 patients subissant une ICP, dont la moitié ont été traités par bivalirudine. Les événements indésirables ont été plus fréquents chez les femmes et chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les sujets de sexe masculin ou les patients plus jeunes dans les deux groupes bivalirudine et aspirine. Environ 30 % des patients recevant de la bivalirudine ont présenté au moins un événement indésirable et 3 %