

*Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament ANGIOX de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament ANGIOX. (RMA version modifiée 02/2015)*

# Angiox<sup>®</sup> (bivalirudine)

Poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion

**Presentation (slide deck):  
formation pour les professionnels de la santé**



**Chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), ANGIOX doit être utilisé avec un bolus IV immédiatement suivi par une perfusion intraveineuse, même si une ICP (angioplastie) courte est prévue.**

**Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour des informations complètes: Consulter le RCP (ci-joint) avant de prescrire ou d'utiliser ANGIOX. Le texte complet et actualisé du RCP est disponible sur le site web [www.afmps.be](http://www.afmps.be), sous la rubrique «notices».**

# But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities)

Cette information fait partie d'un plan de minimisation des risques belge, dans le cadre duquel du matériel d'information sera mis à la disposition des professionnels de la santé. Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but d'assurer une utilisation sûre et efficace d'ANGIOX, et doivent contenir les parties importantes suivantes:

La présentation contiendra les informations clés suivantes :

- La dose approuvée chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP) : le schéma posologique homologué et approuvé d'Angiox est une injection en bolus intraveineux (IV) de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivie d'une perfusion intraveineuse à la vitesse de 1,75 mg/kg/heure pendant au moins toute la durée de l'ICP.
- Angiox doit être administré en une dose bolus immédiatement suivie d'une perfusion intraveineuse, même s'il est prévu de réaliser une ICP de courte durée. Ne pas utiliser le produit sans le diluer.
- Pour les patients subissant une ICP, la bivalirudine DOIT être initialement administrée en bolus intraveineux immédiatement suivi d'une perfusion. Ce schéma posologique est nécessaire pour atteindre et maintenir la concentration plasmatique requise pour une protection ischémique efficace durant l'ICP. En raison de la courte demi-vie de la bivalirudine (25 minutes), le fait de ne pas instaurer une perfusion dès la fin du bolus d'Angiox entraînera une concentration thérapeutique sous-thérapeutique en l'espace de quelques minutes.

# But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities) suite

- Dans le registre ImproveR, il a été observé que seul un bolus est administré (sans être suivi d'une perfusion) dans la pratique clinique adoptée dans l'UE. Ce schéma posologique a été associé à une incidence accrue d'événements ischémiques chez des patients hospitalisés (événements cardiaque majeurs, *MACE*). L'innocuité et l'efficacité d'un bolus non suivi d'une dose perfusée d'ANGIOX n'ont pas été évaluées et il n'est pas recommandé d'administrer un bolus unique d'Angiox, même dans le cadre d'une ICP courte.
- Angiox est contre-indiqué chez les patients présentant une sévère insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire (TFG) < 30 ml/min) et chez les patients dialyse-dépendants.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (TFG compris entre 30 et 59 ml/min), la vitesse de perfusion doit être ralentie jusqu'à 1,4 mg/kg/h. La dose bolus reste inchangée, soit 0,75 mg/kg (ou 0,5 mg/kg chez les patients qui subissent une ICP après avoir reçu de la bivalirudine en laboratoire de pré-cathétérisme (AI/IDM-ST-)).

# But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities) suite

Les fiches posologiques contiendront les informations suivantes :

- Angiox doit être administré en une dose bolus immédiatement suivie d'une perfusion intraveineuse, même dans le cadre d'une ICP courte.
- Ne pas utiliser la bivalirudine sans la diluer au préalable.
- Tableau contenant les informations relatives à la posologie requise en fonction du poids corporel du patient.
- Angiox est contre-indiqué chez les patients présentant une sévère insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire (TFG) < 30 ml/min) et chez les patients dialyse-dépendants.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (TFG compris entre 30 et 59 ml/min), la vitesse de perfusion doit être ralentie jusqu'à 1,4 mg/kg/h. La dose bolus reste inchangée, soit 0,75 mg/kg, ou 0,5 mg/kg chez les patients qui subissent une ICP après avoir reçu de la bivalirudine en laboratoire de pré-cathétérisme (AI/IDM-ST-). • De brèves informations ayant trait à la préparation et à l'administration.

# Sommaire

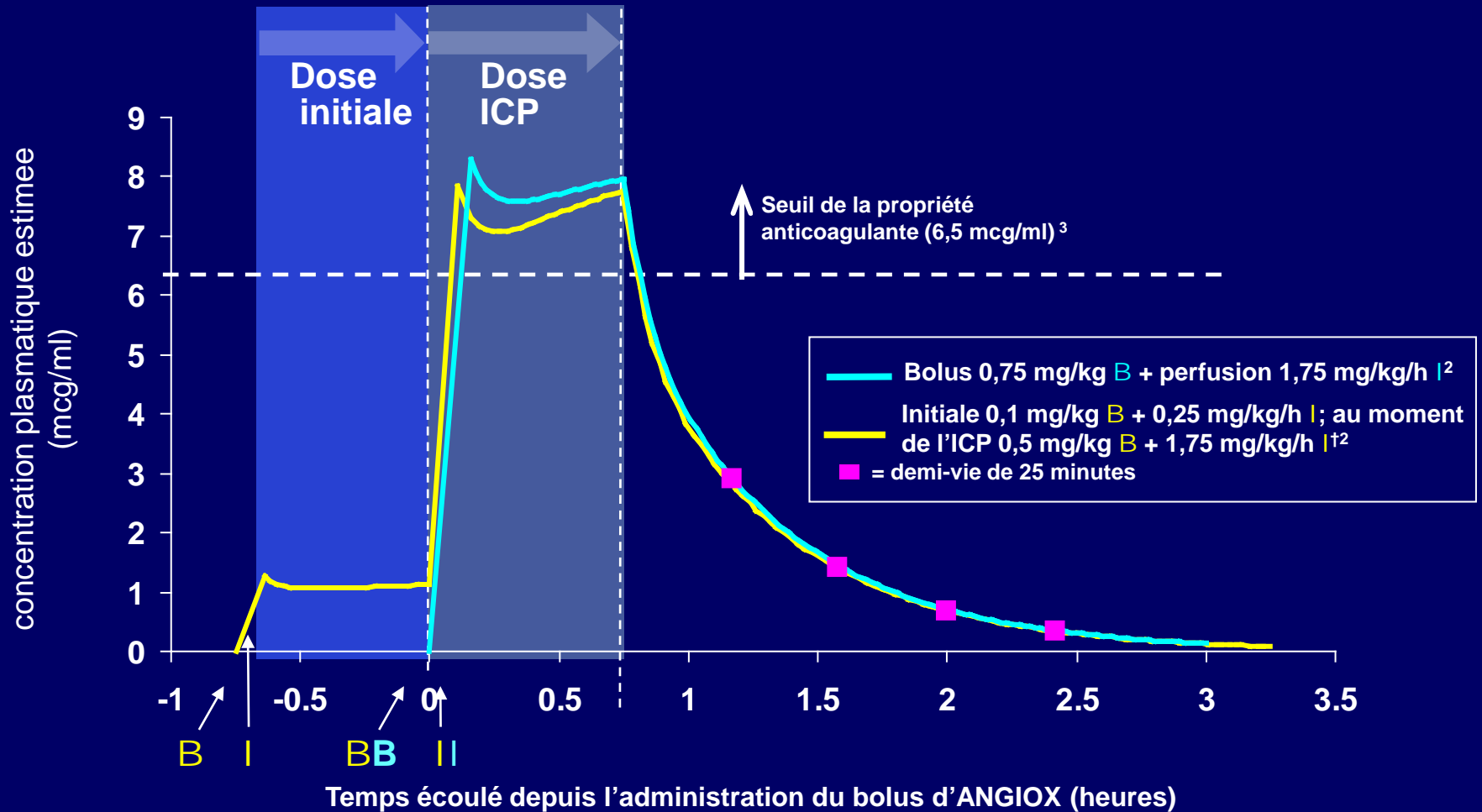
- Angiox (bivalirudine) : indications
- Angiox : pharmacologie
- Préparation, posologie et administration

# Indications d'Angiox<sup>®</sup>

- Angiox est indiqué en tant qu'anticoagulant chez les patients adultes subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une ICP primaire.
- Angiox est également indiqué pour le traitement des patients 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'acide acétylsalicylique et du clopidogrel.

# Bivalirudine : pharmacocinétique

- Etude ACUITY : Posologie de la bivalirudine dans les SCA – modèle de concentrations plasmatiques



†Dose utilisée dans l'essai ACUITY. La dose initiale de l'étude ACUITY découlait des essais TIMI 7 et TIMI 8 pilote. La dose ICP découlait de l'étude de dosage de phase II Topol, validée dans REPLACE-1 et REPLACE-2.

1. Lincoff AM et al. *JAMA* 2003; 289: 853-863.

2. Stone G et al. *Am Heart J.* 2004;148:764-75.

3. Topol et al. *Circulation* 1993; 87:1622.

# Instructions d'administration

**ANGIOX doit être utilisé en bolus intraveineux suivi d'une perfusion intraveineuse**

Ce schéma posologique a été évalué dans tous les essais pivots et est basé sur les propriétés suivantes de la bivalirudine :

- la pharmacologie de la bivalirudine est prévisible
- les concentrations plasmatiques obtenues avec le bolus de 0,75 mg/kg **plus** la perfusion de 1,75 mg/kg/h sont nécessaires à une anticoagulation adéquate

et,

- la demi-vie de la bivalirudine est très courte (environ 25 minutes)<sup>1</sup>



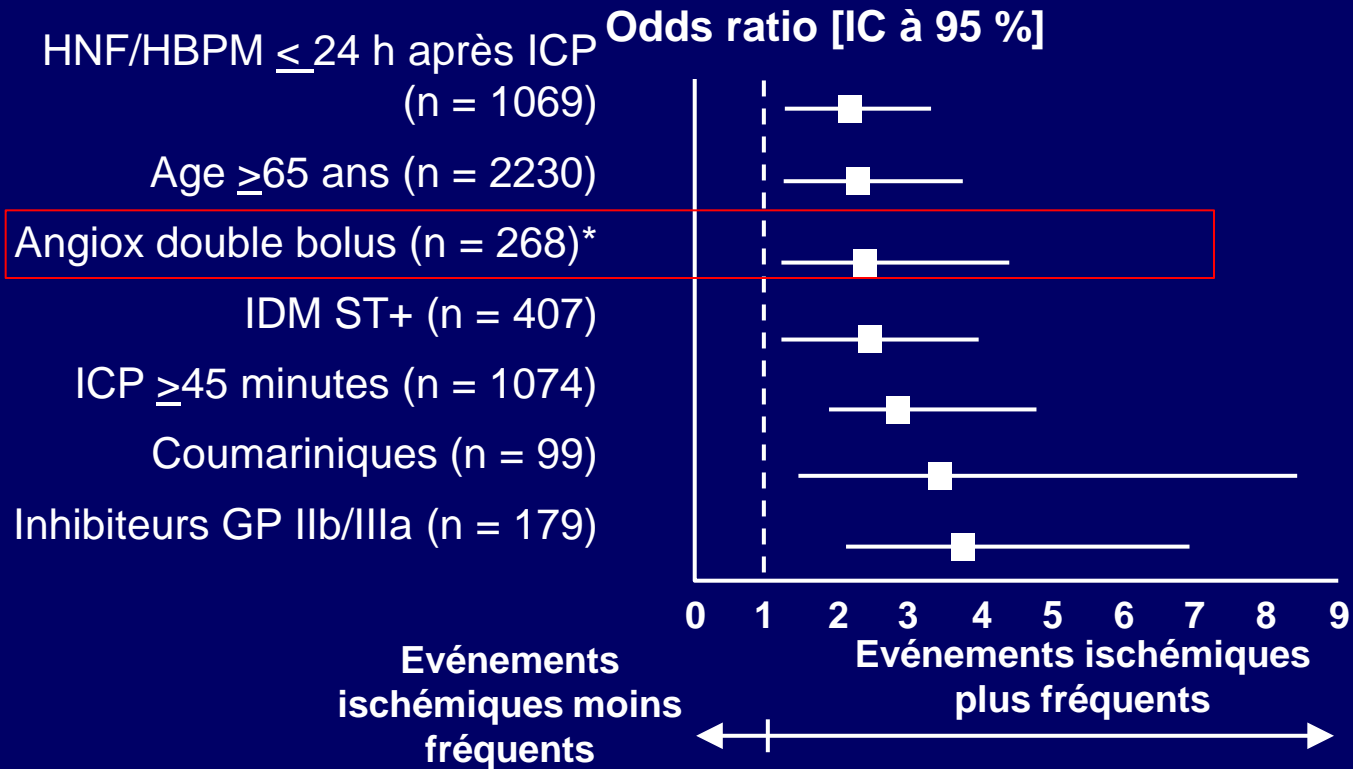
# ANGIOX : nécessité d'un bolus intraveineux immédiatement suivi d'une perfusion

- Dans le registre ImproveR, la posologie en bolus seul a été observée dans la pratique clinique de l'UE<sup>1</sup>
- La posologie en bolus seul était associée à des événements ischémiques hospitaliers accrus (événements cardiaques majeurs, MACE)
- 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 et ininterrompue pendant toute la durée de la procédure.
- La sécurité d'emploi et l'efficacité d'un bolus seul d'ANGIOX n'ont pas été évaluées, et il n'est pas recommandé même dans le cadre d'une ICP courte.

# Registre ImproveR

Etude observationnelle de l'utilisation d'Angiox chez des patients subissant une ICP.

- 26,3 % des patients ont reçu un bolus unique – pas de perfusion ultérieure
- 7,1 % des patients ont reçu un double bolus – pas de perfusion ultérieure
- Posologie en bolus seul associé à des événements ischémiques hospitaliers (MACE)



# Instructions d'administration<sup>1</sup>

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

- Angiox doit être administré avec de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel.
- La dose recommandée d'Angiox pour les patients bénéficiant d'une ICP est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse à la vitesse de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure pendant au moins toute la durée de l'intervention.
- La perfusion de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure peut se poursuivre pendant 4 heures maximum après l'ICP, si cela se justifie d'un point de vue clinique et peut être prolongée par la suite à une dose réduite de 0,25 mg/kg/h pendant 4 à 12 heures, selon les besoins cliniques.

Se référer à la carte posologique pour des informations complémentaires

# Instructions d'administration<sup>1</sup>

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

- Angiox doit être administré avec de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel.
- Pour les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA), la dose initiale recommandée est un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h.
- Les patients faisant l'objet d'un traitement conservateur médical peuvent continuer la perfusion de 0,25 mg/kg/h pendant 72 heures.
- Si le patient doit bénéficier d'une ICP, un bolus additionnel de 0,5 mg/kg de bivalirudine doit être administré avant l'intervention et la perfusion augmentée à 1,75 mg/kg/h durant l'intervention.
- Après l'ICP, la perfusion, ramenée à 0,25 mg/kg/h peut être maintenue pendant 4 à 12 heures si cela se justifie d'un point de vue clinique.

Se référer à la carte posologique pour des informations complémentaires

# Instructions d'administration<sup>1</sup>

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

- Pour les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronaire sans CEC, la perfusion intraveineuse (IV) de bivalirudine doit être maintenue jusqu'à l'intervention.
- Juste avant l'opération, un bolus intraveineux de 0,5 mg/kg doit être administré suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h durant l'intervention.
- Pour les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronaire avec CEC, la perfusion de bivalirudine devra être maintenue jusqu'à 1 heure avant l'opération, après quoi la perfusion devra être arrêtée et le patient traité avec de l'héparine non fractionnée (HNF).

Se référer à la carte posologique pour des informations complémentaires

# Instructions d'administration<sup>1</sup>

## Autres aspects

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dès lors que la fonction rénale est normale.
- En présence d'insuffisance rénale, la dose/le débit de perfusion doivent être ajustés.
- Une grande prudence s'impose du fait du risque accru de saignement chez les personnes âgées en raison de la diminution de la fonction rénale associée à l'âge. Dans cette population, la dose doit être adaptée en fonction de la fonction rénale.
- Après une ICP primaire, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme correspondant à une ischémie myocardique.
- Un allongement du temps de coagulation activée (ACT) peut indiquer que le patient a déjà reçu de la bivalirudine.
- Les valeurs ACT, 5 minutes après le bolus de bivalirudine atteignent en moyenne 365 +/- 100 secondes. (Si l'ACT obtenu après 5 minutes est inférieur à 225 secondes, une seconde dose en bolus de 0,3 mg/kg doit être administrée).
- Dès que la valeur ACT dépasse 225 secondes, des contrôles supplémentaires ne sont plus nécessaires, à condition que la dose de perfusion de 1,75 mg/kg/h soit donnée correctement.

Se référer à la carte posologique pour des informations complémentaires

# Angiox® & INSUFFISANCE RÉNALE

- Angiox® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) ainsi que chez les patients sous dialyse.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose SCA (bolus de 0,1mg/kg ; perfusion de 0,25 mg/kg/h).
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (TFG 30-59 ml/min) bénéficiant d'une ICP (qu'ils soient traités avec la bivalirudine pour SCA ou non), la vitesse de perfusion doit être abaissée à 1,4 mg/kg/h. Le bolus administré devra être conforme à la posologie SCA ou ICP.
- Les patients présentant une insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe éventuel de saignement durant l'ICP, la clairance de la bivalirudine étant réduite chez ces patients
- Si l'ACT à 5 minutes est inférieur à 225 secondes, il convient d'administrer un second bolus de 0,3 mg/kg et de révérifier l'ACT 5 minutes après l'administration du second bolus.
- Remarque: Quand l'allongement observé de l'ACT est insuffisant, il faut envisager la possibilité d'une erreur lors de l'administration du médicament : par exemple, Angiox aurait pu ne pas être correctement mélangé ou une défaillance du matériel de perfusion intraveineuse aurait pu se produire.

# ANGIOX : instructions de préparation et d'administration<sup>1</sup>

**ANGIOX est destiné à être utilisé par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.**

## **1. RECONSTITUTION (pour obtenir une solution contenant 50 mg bivalirudine/ 1 ml solution)**

- **AJOUTER** 5ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon d'ANGIOX.
- **MÉLANGER** doucement (pour éviter la formation de mousse) jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit claire. Cela prend de 2 à 3 min.

## **2. DILUTION (pour obtenir une solution contenant 5 mg bivalirudine/ 1 ml solution)**

- **PRÉLEVER** 5 ml de la solution obtenue dans le flacon d'ANGIOX.
- **DILUER** dans un volume total de 50 ml de solution glucosée à 5% OU de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection.
- Les solutions contenant des particules ne doivent pas être utilisées.
- Après dilution, 1 ml solution contient 5 mg de bivalirudine.

## **3. ADMINISTRATION**

- **PRÉLEVER** la dose du bolus et/ou d'infusion de la poche IV et l'administrer au patient. **(UTILISER LE TABLEAU** qui se trouve dans la carte posologique)
  - Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur localement.



# ANGIOX : solution reconstituée/ diluée: vérification visuelle<sup>1</sup>

- **MÉLANGER** doucement (pour éviter la formation de mousse) le flacon d'ANGIOX – assurez-vous que tout le produit est bien dissous. Cette opération peut prendre plusieurs minutes
- Vérifier visuellement que la solution ne contient pas de particules et qu'elle ne présente pas de décoloration
  - Les solutions contenant des particules visibles ne doivent pas être utilisées.
  - La solution reconstituée/ diluée sera une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune



*Avant reconstitution*



*Après l'ajout du diluant*



*Dissolution complète*

- Vérifier que **5 ml** (tout le liquide) est retiré du **flacon d'ANGIOX de solution reconstituée**
- Après avoir ajouté **5 ml d'ANGIOX reconstitué**: secouer la poche pour perfusion intraveineuses (IV) pour que le mélange soit adéquat.
- Pour garantir l'administration appropriée de la bivalirudine, le produit complètement dissous, reconstitué et dilué doit être bien mélangé avant d'être administré

# Administration d'Angiox®

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

## **ETAPE 1 :**

- Retirer la dose de bolus de la poche pour perfusion intraveineuse
- Choisir une seringue de volume suffisant pour administrer le bolus en une poussée (sur la base du tableau posologique basé sur le poids)

## **ETAPE 2 :**

- Administrer le bolus sur le port d'injection intraveineuse le plus proche du site d'insertion du cathéter
- Le bolus doit être administré par une poussée intraveineuse rapide afin d'assurer qu'il soit diffusé totalement chez le patient avant le début de la procédure.
- Veiller à ce que l'intégralité du bolus parvienne au patient rapidement

## **ETAPE 3 :**

- Préparer et suspendre la poche pour perfusion intraveineuse.

## **ETAPE 4 :**

- Les tubulures de perfusion intraveineuse doivent être amorcées avec la bivalirudine pour assurer la continuité de la perfusion de médicament après l'administration du bolus.
- Régler la dose de perfusion en fonction du poids du patient.
- 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 et ininterrompue pendant toute la durée de la procédure.

# Incompatibilités IV avec Angiox<sup>1</sup>

- Il n'a pas été observé d'incompatibilités avec les flacons en verre ou les poches ou kit d'administration en chlorure de polyvinyl chloride
- **ANGIOX a été testé avec 98 médicaments. Il a été identifié être incompatible avec les médicaments cités ci dessous<sup>2,3</sup>**
- **L'incompatibilité peut se traduire par la formation d'un trouble, de microparticules ou d'une précipitation importante<sup>2</sup>**

Altéplase	Chlorpromazine HCl	Rétéplase
Amiodarone HCl	Diazépam	Streptokinase
Amphotéricine B	Prochlorperazine édisylate	Vancomycine HCl

1. ANGIOX Résumé des caractéristiques du produit. The Medicines Company; UK Ltd. Juin 2014

2. Trissel LA et al. *Int J Pharm Compd.* 2002;6:311-315.

3. Hartman CA et al. *Am J HealthSyst Pharm.* 2004;61:1774, 1776.

# Angiox® : incompatibilités IV<sup>1</sup>

- Les six médicaments du tableau font preuve d'incompatibilités dose-concentration avec la bivalirudine<sup>2,3</sup>

<b>Médicaments avec incompatibilités dose-concentration</b>	<b>Concentrations compatibles</b>	<b>Concentrations incompatibles</b>
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

1. ANGIOX Résumé des caractéristiques du produit. The Medicines Company; UK Ltd. Juin 2014

2. Trissel LA et al. *Int J Pharm Compd.* 2002;6:311-315.

3. Hartman CA et al. *Am J HealthSyst Pharm.* 2004;61:1774, 1776.

# Stabilité d'Angiox<sup>1</sup>

- **Poudre lyophilisée**
  - Stabilité: 4 ans
  - A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- **Solution reconstituée**
  - La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C-8°C.
  - **A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.**
- **Solution diluée :**
  - La stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.
  - **A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.**
- 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 2-8 ° C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

# Utilisation d'Angiox® après l'héparine

**Pour un patient traité par héparine non fractionnée (HNF) administrée par voie intraveineuse avant l'ICP**

Les patients peuvent être mis sous Angiox® IV **30 minutes** après l'arrêt de l'héparine non fractionnée (HNF) administrée par voie intraveineuse (IV)

**Pour un patient traité par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) administrée par voie sous-cutanée avant l'ICP**

Les patients peuvent être mis sous Angiox® **8 heures** après l'arrêt d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) administrée par voie sous-cutanée (s-c)

# Contacter The Medicines Company

**Tel: +32 (0) 80081522 ou +32 (0) 27006752**

**Email: [medical.information@themedco.com](mailto:medical.information@themedco.com)**

- Support téléphonique 24h/24 7j/7
- Demande d'une information médicale
- Rapport d'une plainte relative au produit
- Notification de toute information de sécurité, en ce compris les effets indésirables

# Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

**Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour des informations complètes: Consulter le RCP (ci-joint) avant de prescrire ou d'utiliser ANGLOX.**

**Le texte complet et actualisé du RCP est disponible sur le site web [www.afmps.be](http://www.afmps.be), sous la rubrique « notices ».**



### Notification d'effets indésirables

*Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation d'ANGIOX au Centre Belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et trois fois par an via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par email à:*

*[adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be)*