

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **NATRECOR**^{®*}

nésiritide pour injection

poudre lyophilisée pour solution

flacon de 1,5 mg

peptide natriurétique humain recombinant de type B (rhBNP)

Une autorisation de commercialisation avec conditions a été émise en faveur de l'utilisation de NATRECOR[®] dans le traitement des patients hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque en décompensation aiguë (ICDA) présentant des manifestations symptomatiques accompagnées d'une dyspnée modérée à sévère. Ces patients manifestent des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque persistante, en dépit d'un traitement intraveineux de deux heures par diurétiques de l'anse. Cette autorisation est accordée sous réserve de confirmation supplémentaire du bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de cette autorisation.

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation écrite de Janssen Inc.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de préparation :
8 novembre 2007

Date de révision :
18 janvier 2012

www.janssen.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 151018

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence.

© 2012 JANSSEN Inc.

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) pour l'une ou l'ensemble de ses indications.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique de Santé Canada sur les AC-C sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, potentiellement fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, selon l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils offraient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les promoteurs entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de cette autorisation. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole **ACC** dans la marge gauche. Ce qui suit est une liste non exhaustive de ces sections :

- Indications et utilisation clinique
- Mode d'action et pharmacologie clinique
- Mises en garde et précautions
- Effets indésirables
- Posologie et administration
- Essais cliniques.

Déclaration des réactions indésirables au médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits à la Division de l'information sur l'innocuité des produits de santé au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le promoteur fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là, et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées à l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
DESCRIPTION.....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	5
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr**NATRECOR**^{®*}

nésiritide pour injection

poudre lyophilisée pour solution

flacon de 1,5 mg

peptide natriurétique humain recombinant de type B (rhBNP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Une autorisation de commercialisation avec conditions a été émise en faveur de l'utilisation de NATRECOR[®] dans le traitement des patients hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque en décompensation aiguë (ICDA) présentant des manifestations symptomatiques accompagnées d'une dyspnée modérée à sévère. Ces patients manifestent des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque persistante, en dépit d'un traitement intraveineux de deux heures par diurétiques de l'anse. Cette autorisation est accordée sous réserve de confirmation supplémentaire du bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de cette autorisation.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Réservé à la perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection 1,5 mg dans un flacon de 5 ml	Aucun. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

NATRECOR[®] (nésiritide) est une préparation purifiée et stérile de peptide natriurétique humain de type B (hBNP) qui représente une nouvelle classe de médicaments. Il est fabriqué à partir d'*E. coli* à l'aide de la technologie de recombinaison de l'ADN. Le nésiritide a un poids

moléculaire de 3 464 g/mol et sa formule empirique est $C_{143}H_{244}N_{50}O_{42}S_4$. Il possède la même séquence de 32 acides aminés que le peptide endogène produit par le myocarde ventriculaire.

NATRECOR[®] se présente sous forme de citrate du hBNP recombinant et est fourni dans un flacon stérile à usage unique. Chaque flacon de 1,5 mg contient une poudre lyophilisée blanche ou presque blanche pour administration intraveineuse (IV) après reconstitution.



INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NATRECOR[®] (nésiritide) est indiqué dans le traitement des patients hospitalisés pour cause d'insuffisance cardiaque en décompensation aiguë (ICDA) qui présentent une dyspnée modérée à sévère. Ces personnes manifestent des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque persistante en dépit d'un traitement intraveineux de deux heures par diurétiques de l'anse.

Pour les données cliniques à l'appui de cette indication, voir *Monographie de produit, Partie II : ESSAIS CLINIQUES*. D'autres paramètres d'efficacité clinique sont en cours d'évaluation plus approfondie dans le cadre d'une étude multinationale de phase III.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour les patients âgés. Des études cliniques ont montré que l'utilisation de NATRECOR[®] dans la population gériatrique ne présente pas de différences globales au niveau de l'efficacité entre ces sujets et des personnes plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de NATRECOR[®] n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent.



CONTRE-INDICATIONS

NATRECOR[®] (nésiritide) ne doit pas être utilisé en première intention chez les patients en choc cardiogénique, ni lorsque la pression systolique est constamment inférieure à 100 mm Hg, avant le traitement, en raison d'un risque accru d'hypotension symptomatique.

NATRECOR[®] ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.



MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'administration de NATRECOR[®] (nésiritide) est déconseillée chez les patients présentant une faible pression de remplissage cardiaque, que cet état soit soupçonné ou confirmé.

Généralités

L'administration parentérale de substances pharmaceutiques protéiques ou de dérivés d'*E. coli* doit être effectuée en prenant des précautions appropriées pour se prémunir contre la survenue d'une réaction allergique ou indésirable. Aucune réaction allergique ou anaphylactique grave n'a été signalée sous NATRECOR®.

NATRECOR® est déconseillé chez les patients qui ne doivent pas recevoir de vasodilatateur, tels que ceux qui présentent une sténose valvulaire importante, une cardiomyopathie restrictive ou obstructive, une péricardite constrictive, une tamponnade péricardique ou toute autre affection dans laquelle le débit cardiaque dépend du retour veineux, ou chez ceux dont la pression de remplissage est présumée basse.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir *Monographie de produit, Partie II : TOXICOLOGIE, Carcinogénicité, mutagénicité, troubles de la reproduction* pour un exposé des données recueillies chez les animaux.

Cardiovasculaire

Comme on pouvait le prévoir en présence d'un agent ayant de puissantes propriétés vasodilatatrices, NATRECOR® peut provoquer une hypotension dose-dépendante. Dans l'essai VMAC (*Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure*), l'incidence de l'hypotension symptomatique au cours des 24 premières heures de traitement, aux doses recommandées (bolus de 2 µg/kg, suivi d'une perfusion de 0,01 µg/kg/min) ou à des doses ajustées, était comparable entre NATRECOR® (4 %) et la nitroglycérine IV (5 %). En cas d'hypotension, la durée des symptômes hypotensifs était toutefois prolongée sous NATRECOR® (durée moyenne 2,2 heures) par rapport à la nitroglycérine (durée moyenne 0,7 heure). Dans le cadre d'essais antérieurs, on a constaté des épisodes d'hypotension plus nombreux lorsqu'on instaurait NATRECOR® à des doses supérieures à la posologie recommandée de 2 µg/kg en bolus suivi d'une perfusion de 0,01 µg/kg/min (soit à 0,015 et à 0,03 µg/kg/min précédés d'un petit bolus), et ces épisodes étaient de plus forte intensité et de plus longue durée. Ils étaient également plus souvent symptomatiques et/ou plus susceptibles d'exiger des soins médicaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES**). Le taux d'hypotension symptomatique peut augmenter chez les patients dont la pression artérielle est < 100 mm Hg au départ. NATRECOR® sera donc administré avec précaution chez ces patients.

Le risque d'hypotension peut augmenter en cas d'utilisation simultanée de NATRECOR® avec d'autres agents susceptibles d'induire une hypotension (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Rénal

Bien que NATRECOR® soit en partie éliminé par le rein, les données cliniques laissent penser qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les effets de NATRECOR® sur la pression capillaire pulmonaire bloquée (PCPB), l'index cardiaque (IC) et la pression systolique (PS) ne se sont pas révélés significativement différents que les patients soient atteints d'insuffisance rénale chronique ou qu'ils aient une fonction rénale

normale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

NATRECOR[®] pourrait affecter la fonction rénale des individus sensibles. Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère, dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par NATRECOR[®] peut s'accompagner d'azotémie.

Pendant la période de suivi de 30 jours dans l'essai VMAC, cinq patients du groupe nitroglycérine (2 %) et neuf du groupe NATRECOR[®] utilisant la posologie recommandée (3 %) ont dû subir une dialyse pour la première fois.

Lorsque la perfusion de NATRECOR[®] était instaurée à des posologies supérieures à la dose recommandée de 0,01 µg/kg/min (soit 0,015 et 0,03 µg/kg/min), on a observé en les comparant à des traitements de référence une augmentation de la fréquence des cas d'élévation de la créatinine sérique par rapport aux valeurs de départ. Cependant, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë et le nombre d'indications de dialyse n'ont pas augmenté.

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne sait pas si NATRECOR[®] peut exercer des effets délétères sur le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité reproductive. NATRECOR[®] ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels du traitement pour la mère l'emportent sur les risques théoriques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si NATRECOR[®] passe dans le lait maternel. La prudence est donc nécessaire lors de l'administration de NATRECOR[®] à des femmes qui allaitent.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NATRECOR[®] n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent.

Gériatrie (> 65 ans) : NATRECOR[®] s'est révélé bien toléré par les patients présentant un profil d'innocuité essentiellement similaire dans une large fourchette d'âge, y compris chez les personnes âgées de 75 ans ou plus. Sur l'ensemble des sujets traités par NATRECOR[®] dans le cadre d'essais cliniques (n = 941), 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 16 % de 75 ans ou plus. Aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et des individus plus jeunes, et l'expérience clinique n'a pas identifié de divergences entre les réponses chez des patients âgés et plus jeunes. Il se peut toutefois que certains individus âgés soient plus enclins à souffrir d'hypotension.

Surveillance et essais de laboratoire

NATRECOR[®] ne doit être administré que dans des conditions qui permettent un suivi étroit de la pression artérielle, et la dose de NATRECOR[®] doit être réduite ou l'administration du médicament interrompue chez les patients qui présenteraient une hypotension (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Un suivi de la fonction rénale est recommandé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**).



EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'ensemble de la base de données sur l'innocuité comprend 941 patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) admis dans des études portant sur des administrations en bolus IV ou en perfusion de courte ou longue durée. La nature et l'incidence des événements indésirables (EI) survenus au cours du programme d'essais cliniques de NATRECOR[®] (nésiritide) ont été bien caractérisées et corroborent le profil d'EI attendu au sein d'une population atteinte d'IC en décompensation aiguë.

Les patients de ces études présentaient des comorbidités classiques telles que diabète, hypertension, insuffisance rénale, arythmies ou coronaropathies. NATRECOR[®] a donc été évalué chez des patients hautement susceptibles de subir des événements indésirables, et chez lesquels on pouvait attendre une fréquence élevée de cas signalés.

Aux fins de l'évaluation du profil d'innocuité de NATRECOR[®], les données ont été relevées 24 heures et 14 jours après l'instauration du médicament étudié. Les données relatives à la première période de 24 heures sont jugées importantes, car c'est durant cette période que le traitement devrait entraîner une amélioration hémodynamique et symptomatique rapide. C'est en outre la période qui correspond à l'administration de la perfusion de NATRECOR[®]. Par conséquent, les EI se produisant pendant cette période caractérisent au mieux le profil des effets du médicament.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Les effets indésirables médicamenteux indiqués au tableau suivant ont été observés à une fréquence d'au moins 1 % au cours des 24 premières heures suivant le début de la perfusion de NATRECOR[®] (Tableau 1.1).

Tableau 1.1 Effets indésirables médicamenteux survenus à une fréquence d'au moins 1 % pendant les 24 premières heures de perfusion de NATRECOR[®]

Effets indésirables	Essai VMAC		Autres essais de perfusion de longue durée ^{††}		
	Nitroglycérine IV (n = 216)	NATRECOR [®] Dose recommandée 0,010 µg/kg/min (n = 273)	Témoin [†] (n = 256)	NATRECOR [®] µg/kg/min	
				0,015 (n = 253)	0,03 (n = 246)
Cardiovasculaires					
Hypotension	12 %	11 %	8 %	22 %	35 %
Hypotension symptomatique	5 %	4 %	3 %	11 %	17 %
Hypotension asymptomatique	8 %	8 %	5 %	12 %	20 %
Bradycardie	< 1 %	1 %	< 1 %	3 %	5 %
Organisme entier					
Céphalées	20 %	8 %	9 %	9 %	7 %
Nerveux					
Étourdissements	2 %	3 %	3 %	6 %	5 %
Gastro-intestinaux					
Nausées	6 %	4 %	5 %	9 %	13 %
Vomissements	2 %	1 %	1 %	2 %	4 %
Génito-urinaires					
Créatinémie augmentée	0 %	0 %	< 1 %	2 %	2 %
Peau et tissu cutané					
Transpiration	0 %	< 1 %	< 1 %	2 %	3 %
Prurit	< 1 %	0 %	< 1 %	2 %	1 %
Éruption cutanée	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %

[†] Comprenant dobutamine, milrinone, nitroglycérine, placebo, dopamine, nitroprussiate ou amrinone.

^{††} Essais où NATRECOR[®] a été administré en perfusion continue pendant au moins 24 heures.

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo et par témoin actif, NATRECOR[®] n'a pas été associé à une multiplication de tachyarythmies auriculaires ou ventriculaires (TV). Dans les essais contrôlés par placebo, l'incidence des TV était de 2 % dans les deux groupes sous NATRECOR[®] et sous placebo. Au cours de l'essai PRECEDENT (*Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or NATRECOR[®] Therapy*), l'effet qu'exercent NATRECOR[®] (n = 163) et la dobutamine (n = 83) sur la provocation ou l'aggravation de l'arythmie ventriculaire chez les patients souffrant d'ICC décompensée a été comparé à l'aide d'un ECG Holter. Le traitement par NATRECOR[®] (0,015 et 0,03 µg/kg/min sans bolus initial) pendant 24 heures n'a pas entraîné d'aggravation des TV préexistantes et n'a pas augmenté la fréquence des extrasystoles ventriculaires, la comparaison étant faite à un enregistrement Holter de départ sur 24 heures.

Incidence sur la mortalité

NATRECOR[®] n'a pas fait l'objet d'essais conçus ou dotés de la puissance nécessaire pour évaluer la mortalité en tant que critère primaire ou secondaire déterminant.

Un essai contrôlé à double insu de grande envergure (VMAC) a porté sur 273 patients recevant NATRECOR[®] et 216 patients recevant de la nitroglycérine IV. Les taux de mortalité toutes causes confondues après 30 jours ont été de 8,1 % dans le groupe NATRECOR[®] et de 5,1 % dans le groupe nitroglycérine (*hazard ratio* de 1,56 [IC à 95 % : 0,75 à 3,24]). Après six mois, les taux de mortalité respectifs chez les patients recevant NATRECOR[®] et ceux recevant la nitroglycérine ont été de 25,1 % et de 20,8 % (*hazard ratio* de 1,22 [IC à 95 % : 0,83-1,79]).

Dans une analyse regroupée des résultats d'essais cliniques bien conçus et contrôlés (études 311, 325, 326, 329 [PRECEDENT], 339 [VMAC], 341 [PROACTION] et 348 [FUSION I]), la mortalité chez les patients sous NATRECOR[®] a été comparée à la mortalité chez les patients recevant le traitement témoin (*hazard ratio* à 30 jours de 1,34 [IC à 95 % : 0,85 à 2,11]). Parmi les 1 059 patients traités par NATRECOR[®] dans le cadre de ces sept essais, 58 étaient décédés à 30 jours toutes causes confondues (estimation Kaplan-Meier 5,5 %), tandis que 28 des 658 patients témoins étaient décédés (estimation Kaplan-Meier 4,3 %).

Dans le cadre de cinq essais (études 325, 326, 329 [PRECEDENT], 339 [VMAC] et 341 [PROACTION]), où l'on a relevé les données de mortalité à 180 jours, la mortalité toutes causes confondues a donné lieu à un *hazard ratio* à 180 jours de 1,08 (IC à 95 % : 0,85 à 1,37). Cette analyse a révélé que 178 des 844 patients traités par NATRECOR[®] (21,5 % à l'estimation Kaplan-Meier) et 114 des 560 patients témoins (20,7 % à l'estimation Kaplan-Meier) étaient décédés toutes causes confondues.

Étant donné que les décès ont été peu nombreux dans ces études, les limites de confiance encadrant les rapports de risques instantanés (*hazard ratio*) ont été larges. De plus, comme ces études étaient de faible envergure, elles comportaient au départ certains déséquilibres potentiellement importants entre les groupes de traitement. Il n'a pas été possible de préciser les effets de ces défauts d'équilibre.

Résultats anormaux en hématologie et chimie clinique

Dans l'essai VMAC, l'incidence de l'élévation de la créatinine > 0,5 mg/dl par rapport au départ a été respectivement de 28 % et de 21 % jusqu'au jour 30 dans le groupe NATRECOR[®] (bolus de 2 µg/kg suivi de 0,01 µg/kg/min) et le groupe nitroglycérine.

Dans l'essai PRECEDENT, l'incidence de l'élévation de la créatinine sérique > 0,5 mg/dl par rapport au départ a été plus élevée jusqu'au jour 14 dans les groupes NATRECOR[®] à 0,015 µg/kg/min (17 %) et NATRECOR[®] à 0,03 µg/kg/min (19 %) que dans le groupe sous traitement de référence (11 %).

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Outre les données sur l'innocuité provenant des essais cliniques déjà cités, nous énumérons ci-

après les effets indésirables médicamenteux (EIM) signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance mondiale portant sur NATRECOR[®].

La fréquence indiquée reflète les taux de déclaration spontanée des EIM et ne correspond pas à la vraie fréquence observée lors des essais cliniques ou des études épidémiologiques.

Les EIM signalés depuis la commercialisation comprennent, selon la classe de système ou d'organe :

Affections du système immunitaire : *très rares* – réactions d'hypersensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude n'a porté expressément sur le risque d'interaction médicamenteuse attribuable à NATRECOR[®], mais de nombreux traitements ont été utilisés en concomitance au cours des études cliniques.

Interactions médicament-médicament

Au cours des essais cliniques, NATRECOR[®] a été associé à d'autres médicaments, notamment les suivants : diurétiques, digoxine, inhibiteurs de l'ECA oraux, anticoagulants, dérivés nitrés oraux, inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl co-enzyme A (HMGCoA) réductase, antiarythmiques de classe III, bêtabloquants, dobutamine, inhibiteurs calciques, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et dopamine. Bien que des interactions pharmacocinétiques n'aient pas été évaluées en particulier, on n'a rien relevé qui permette de croire en l'existence d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives, à l'exception d'une augmentation du nombre de cas d'hypotension symptomatique chez les patients recevant un inhibiteur oral de l'ECA (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**). La co-administration de NATRECOR[®] et d'énalapril n'a pas exercé d'effet significatif sur la pharmacocinétique de NATRECOR[®]. On n'a pas examiné la réponse pharmacocinétique à l'administration concomitante de NATRECOR[®] ou d'autres vasodilatateurs IV tels que la nitroglycérine, le nitroprussiate, la milrinone ou les inhibiteurs de l'ECA IV.

Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des interactions avec des essais de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions chimiques/physiques

NATRECOR[®] est physiquement ou chimiquement incompatible avec les préparations injectables d'héparine, d'insuline, d'éthacrynate de sodium, de bumétanide, d'énalaprilate, d'hydralazine et de furosémide. Ces médicaments ne doivent pas être administrés en perfusion avec NATRECOR[®]

dans le même cathéter IV. Le métabisulfite de sodium, un agent de conservation, est incompatible avec NATRECOR[®]. Les produits injectables contenant du métabisulfite de sodium ne doivent donc pas être administrés dans la même tubulure de perfusion que NATRECOR[®] (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Consignes posologiques**, **Interactions chimiques/physiques**).



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

NATRECOR[®] (nésiritide) est réservé à l'administration par voie intraveineuse.

Considérations posologiques

L'effet secondaire qui limite la dose de NATRECOR[®] est l'hypotension.

La dose de NATRECOR[®] ne doit **pas** être ajustée à intervalles fréquents comme c'est le cas avec d'autres agents IV présentant une demi-vie plus courte (voir *Monographie de produit, Partie II : ESSAIS CLINIQUES*).

Posologie recommandée et modification posologique

Le bolus de NATRECOR[®] doit être prélevé dans la poche de perfusion préparée.

La posologie recommandée de NATRECOR[®] consiste en un bolus IV de 2 µg/kg suivi d'une perfusion continue de 0,01 µg/kg/min. Il ne faut pas commencer le traitement par NATRECOR[®] à une dose supérieure à celle recommandée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Administration**).

L'utilisation de NATRECOR[®] à des doses supérieures à celles recommandées n'est pas encouragée. Toutefois, dans les rares cas où il est jugé nécessaire d'optimiser davantage l'état clinique du patient, la dose de perfusion de NATRECOR[®] peut être augmentée ou diminuée en fonction de la réponse hémodynamique et clinique. Si une augmentation de la dose s'impose, la dose perfusée peut être augmentée de 0,005 µg/kg/min (précédée d'un bolus de 1 µg/kg) à des intervalles d'au moins trois heures, jusqu'à un maximum de 0,03 µg/kg/min.

La pression artérielle doit être étroitement surveillée pendant l'administration de NATRECOR[®]. On ne dispose que de données limitées sur l'administration de NATRECOR[®] pendant des périodes supérieures à 48 heures. En cas de survenue d'une hypotension pendant l'administration de NATRECOR[®], la dose sera réduite ou le traitement interrompu, et d'autres mesures de soutien de la pression artérielle seront entreprises (administration de liquides IV, changement de la position du corps).

Dans l'essai VMAC, on arrêta le traitement par NATRECOR[®] lors de l'apparition d'une hypotension symptomatique, avec la possibilité de reprendre l'administration à une dose réduite de 30 % (sans bolus) une fois le patient stabilisé. Étant donné que l'hypotension provoquée par NATRECOR[®] peut être prolongée (jusqu'à plusieurs heures), une période d'observation peut s'avérer nécessaire avant de reprendre son administration.

Administration

Préparation, reconstitution et manipulations spéciales

Le bolus de NATRECOR[®] doit être prélevé dans la poche à perfusion préparée.

1. Reconstituer le contenu d'un flacon de 1,5 mg de NATRECOR[®] en ajoutant 5 ml de solvant prélevé dans une poche IV en plastique de 250 ml préremplie contenant le solvant de choix. Après reconstitution du contenu du flacon, chaque ml contient 0,32 mg de nésiritide. Les solvants suivants exempts de conservateur sont recommandés pour la reconstitution : solution injectable de dextrose à 5 % (D5W) USP; solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP; solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,45 % USP, ou de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,2 % USP. La reconstitution exige une technique aseptique.
2. Ne pas secouer le flacon, mais le remuer doucement de façon à ce que toutes les surfaces, y compris le bouchon, entrent en contact avec le solvant afin d'assurer une reconstitution complète. N'utiliser la solution que si elle est limpide et essentiellement incolore.

Le contenu reconstitué d'un flacon de NATRECOR[®] à usage unique doit être ajouté au contenu de la poche IV en plastique de 250 ml et utilisé immédiatement (dans les trois heures). Si le flacon reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, il faut le garder au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Étant donné que NATRECOR[®] ne contient aucun conservateur antimicrobien, il n'est pas recommandé de conserver le flacon reconstitué. Néanmoins, après une préparation dans des conditions d'asepsie, on a pu démontrer la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée pendant 24 heures à 25 °C.

3. **Aspirer la totalité du contenu d'un flacon reconstitué de NATRECOR[®]** et l'ajouter au contenu de la poche à perfusion de 250 ml en plastique. On obtiendra ainsi une solution ayant une concentration d'environ 6 µg/ml de NATRECOR[®]. La poche à perfusion doit être retournée plusieurs fois pour assurer l'homogénéité du mélange.
4. Commencer l'administration immédiatement (dans les trois heures) après avoir reconstitué et dilué la solution. Étant donné que NATRECOR[®] ne contient aucun conservateur antimicrobien, il n'est pas recommandé de conserver la solution reconstituée. Néanmoins, après une préparation dans des conditions d'asepsie, on a pu démontrer la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée pendant 24 heures à 25 °C. Lorsque la solution et le contenant le permettent, il est important d'inspecter visuellement les produits médicamenteux d'usage parentéral afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant l'administration.

Tableau 1.2 Reconstitution et dilution de NATRECOR®

Format du flacon	Volume de solvant à ajouter au flacon	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par ml	Concentration dans la poche de 250 ml
5 ml	5 ml	5 ml	0,32 mg de nésiritide	6 µg/ml

Consignes posologiques

Amorcer la tubulure IV avec 5 ml de solution de perfusion avant de la raccorder à la voie veineuse du patient et avant d'administrer le bolus initial ou de commencer la perfusion.

L'administration de la dose recommandée de NATRECOR® est un processus en deux étapes :

1^{re} étape. Administration du bolus IV

Après avoir préparé la poche de perfusion conformément à la procédure décrite ci-dessus, prélever le volume du bolus (voir le tableau 1.3 : Volume du bolus ajusté au poids corporel) dans la poche de perfusion de NATRECOR® et l'administrer en 60 secondes environ par un port IV de la tubulure.

Tableau 1.3 Volume du bolus ajusté au poids corporel

$$\text{Volume du bolus (ml)} = \text{poids du patient (kg)} / 3$$

Volume du bolus de NATRECOR® ajusté au poids corporel, à administrer en 60 secondes (concentration finale = 6 µg/ml)	
Poids du patient (kg)	Volume du bolus (ml = kg/3)
60	20
70	23,3
80	26,7
90	30
100	33,3
110	36,7

2^e étape. Administration de la perfusion continue

Immédiatement après avoir administré le bolus, instaurer la perfusion de NATRECOR® à un débit de 0,1 ml/kg/h, ce qui correspond à une dose perfusée de 0,01 µg/kg/min de NATRECOR®. Pour calculer le débit de perfusion permettant d'administrer une dose de 0,01 µg/kg/min, utiliser la formule qui suit (voir le tableau 1.4 : Débit d'administration d'une perfusion ajustée au poids corporel) :

Tableau 1.4 Débit d'administration d'une perfusion ajustée au poids corporel

Débit de perfusion (ml/h) = poids du patient (kg) x 0,1

Débit de perfusion de NATRECOR[®] ajusté au poids corporel pour délivrer 0,01 µg/kg/min après le bolus (concentration finale = 6 µg/ml)	
Poids du patient (kg)	Débit de perfusion (ml/h)
60	6
70	7
80	8
90	9
100	10
110	11

Interactions chimiques/physiques

NATRECOR[®] est physiquement ou chimiquement incompatible avec les préparations injectables d'héparine, d'insuline, d'éthacrynate de sodium, de bumétanide, d'énalaprilate, d'hydralazine et de furosémide. Ces médicaments ne doivent pas être co-administrés en perfusion avec NATRECOR[®] dans le même cathéter IV. Le métabisulfite de sodium, un conservateur, est incompatible avec NATRECOR[®]. Les produits injectables qui contiennent du métabisulfite de sodium ne doivent donc pas être administrés dans la même tubulure de perfusion que NATRECOR[®]. Le cathéter doit être purgé entre l'administration de NATRECOR[®] et celle de médicaments incompatibles.

Comme NATRECOR[®] se lie à l'héparine, il est susceptible de se fixer au revêtement interne des cathéters héparinés, ce qui réduirait pendant une période non négligeable la quantité de NATRECOR[®] délivrée au patient. Par conséquent, NATRECOR[®] ne doit **pas** être administré par un cathéter central hépariné. On peut en revanche administrer une perfusion d'héparine en concomitance par un cathéter distinct.

SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés avec l'utilisation de NATRECOR[®], surtout en raison d'un mauvais calcul de la dose ou d'un défaut mécanique, tel qu'une défaillance de la pompe à perfusion ou une erreur de programmation de la pompe à perfusion. L'événement indésirable rapporté le plus fréquemment en cas de surdosage de NATRECOR[®] est l'hypotension, qui peut être asymptomatique et se résout le plus souvent avec l'arrêt du médicament. Dans certains cas cependant, l'hypotension peut durer plusieurs heures après l'arrêt du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le traitement d'un surdosage par NATRECOR[®] devrait comprendre l'arrêt du médicament et l'administration de mesures de soutien.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le BNP humain (hBNP) agit sur l'axe cardio-rénal en exerçant des effets sur les vaisseaux sanguins, le cœur et les reins. Le BNP humain se fixe sur le récepteur guanylate cyclase particulaire dans le muscle lisse vasculaire et dans les cellules endothéliales, de façon à augmenter les concentrations intracellulaires en guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et à induire un relâchement des cellules musculaires lisses. La GMPc sert de messager secondaire pour la dilatation des veines et des artères. Le nésiritide s'est avéré capable de relâcher des préparations isolées de tissus artériels et veineux préalablement contractées par l'endothéline-1 ou par l'agoniste alpha-adrénérique phényléphrine. Le hBNP inhibe également le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) et exerce une action natriurétique et diurétique.

Lors d'études réalisées sur l'être humain, le nésiritide a entraîné une diminution dose-dépendante de la pression capillaire pulmonaire bloquée (PCPB) et de la pression artérielle systémique chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Chez les animaux, le nésiritide n'a exercé aucun effet sur la contractilité, ni sur les paramètres électrophysiologiques du cœur tels que la période réfractaire effective auriculaire et ventriculaire ou la conduction du nœud auriculoventriculaire.

Pharmacodynamie

La posologie recommandée de NATRECOR[®] consiste en un bolus IV de 2 µg/kg suivi d'une perfusion intraveineuse de 0,01 µg/kg/min. Avec cette posologie, 60 % de l'abaissement de la PCPB sur trois heures est obtenu dans les 15 minutes qui suivent l'injection du bolus, et 95 % dans l'heure qui le suit. En 15 minutes, on parvient à 70 % environ de l'effet réducteur de la pression artérielle systolique (PAS) mesuré au bout de trois heures. La demi-vie pharmacodynamique du début à la fin de l'effet hémodynamique de NATRECOR[®] est plus longue que la demi-vie pharmacocinétique de 18 minutes. Chez des patients de l'essai VMAC ayant développé une hypotension symptomatique, la moitié du retour à la PAS de départ après l'arrêt ou la réduction de la dose de NATRECOR[®] a été observée en l'espace de 60 minutes. Lors de la perfusion de doses plus élevées de NATRECOR[®], l'hypotension a parfois duré plusieurs heures.

Pharmacocinétique

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), l'administration intraveineuse de NATRECOR[®] en perfusion ou en bolus révèle une distribution biphasique à partir du plasma.

À l'état d'équilibre, le taux plasmatique de BNP passe à des valeurs correspondant à trois à six fois environ les taux endogènes de départ pour des débits de perfusion de NATRECOR[®] allant de 0,01 à 0,03 µg/kg/min. La demi-vie d'élimination terminale moyenne ($t_{1/2}$) du nésiritide est de l'ordre de 18 minutes. La phase moyenne d'élimination initiale a été estimée à deux minutes environ. Le volume de distribution, la clairance plasmatique et la demi-vie d'élimination terminale, toujours à l'état d'équilibre, ne variaient pas en fonction de la dose.

Distribution : Le volume de distribution moyen du compartiment central (V_c) du nésiritide a été estimé à 0,073 l/kg (intervalle : 0,034 à 0,59 l/kg), et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{eq}) a été de 0,19 l/kg (intervalle : 0,005 à 0,177 l/kg).

Excrétion : Le BNP humain endogène est éliminé de la circulation par les trois mécanismes indépendants suivants, par ordre décroissant d'importance :

- 1) fixation sur des récepteurs de clairance situés à la surface de la membrane cellulaire, suivie de l'internalisation cellulaire et d'une protéolyse lysosomale;
- 2) clivage protéolytique du peptide par des endopeptidases présentes à la surface de la lumière vasculaire, telle l'endopeptidase neutre;
- 3) filtration rénale.

Le nésiritide présente une demi-vie d'élimination terminale de 18 minutes en moyenne et une clairance moyenne de 9,2 ml/min/kg (intervalle : 2,4 à 44,6 ml/min/kg).

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques recueillies chez des patients pédiatriques.

Gériatrie : La clairance du nésiritide n'est pas influencée de façon significative par l'âge. Le profil d'innocuité chez les personnes âgées est semblable à celui observé dans la population générale, ce qui confirme l'inutilité d'un ajustement posologique chez ces personnes.

Sexe et race : On n'a pas évalué les effets du sexe ou de la race sur la pharmacocinétique du nésiritide.

Insuffisance hépatique : Bien que les patients présentant une insuffisance hépatique n'aient pas été exclus du programme clinique, les effets de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du nésiritide n'ont pas été spécifiquement évalués.

Insuffisance rénale : Bien que le nésiritide soit partiellement éliminé par voie rénale, les données cliniques donnent à penser qu'il n'est pas nécessaire d'adapter les doses chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les effets du nésiritide sur la PCPB, l'index cardiaque (IC) et la pression artérielle systolique (PAS) n'étaient pas significativement différents chez les patients en insuffisance rénale chronique (créatinine sérique de départ entre 2 et 4,3 mg/dl) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les analyses pharmacocinétiques effectuées sur des populations pour déterminer les effets pharmacocinétiques des variables démographiques et cliniques montraient que la clairance du nésiritide est proportionnelle au poids corporel, ce qui justifie l'administration de doses de nésiritide ajustées en fonction du poids (c.-à-d. en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). La clairance n'était influencée de façon significative ni par l'âge, le sexe, l'origine ethnique/raciale, la concentration en hBNP au départ ou la gravité de l'ICC (définie par la PCPB et l'IC de départ ou par le stade d'insuffisance cardiaque atteint sur l'échelle NYHA [*New York Heart Association*]), ni par l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver NATRECOR[®] (nésiritide) entre 2 et 25 °C. Ne pas congeler. Conserver le produit à l'abri de la lumière dans son emballage jusqu'au moment de son utilisation.

Pour la conservation du flacon reconstitué et de la solution reconstituée et diluée, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Préparation, reconstitution et manipulations spéciales.**

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NATRECOR[®] (nésiritide) contient le principe actif nésiritide et les ingrédients inactifs suivants : mannitol, acide citrique monohydraté et citrate de sodium dihydraté.

NATRECOR[®] est fourni sous forme de poudre lyophilisée stérile en flacons de 5 ml à usage unique contenant 1,5 mg de produit. Chaque boîte contient un flacon et est offerte dans le conditionnement suivant :

1 flacon/boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Une autorisation de commercialisation avec conditions a été émise en faveur de l'utilisation de NATRECOR® dans le traitement des patients hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque en décompensation aiguë (ICDA) présentant des manifestations symptomatiques accompagnées d'une dyspnée modérée à sévère. Ces patients manifestent des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque persistante, en dépit d'un traitement intraveineux de deux heures par diurétiques de l'anse. Cette autorisation est accordée sous réserve de confirmation supplémentaire du bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de cette autorisation.

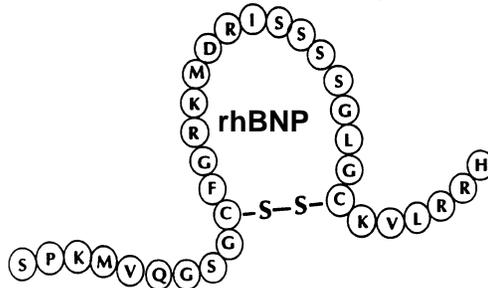
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Nésiritide

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule empirique du nésiritide est $C_{143}H_{244}N_{50}O_{42}S_4$, et son poids moléculaire est de 3 464 g/mol.

Formule développée :



Le nésiritide est une version recombinante du peptide natriurétique humain de type B (rhBNP) et possède la même séquence de 32 acides aminés que le peptide endogène produit par le myocarde ventriculaire. Un pont disulfure réunit les cystéines 10 et 26 pour former un anneau de 17 acides aminés dont les extensions aminotermine et carboxyterminale contiennent respectivement 9 et 6 acides aminés.

Propriétés physicochimiques : Le nésiritide est une poudre blanche ou presque blanche. Il est soluble à raison de 52 mg par millilitre d'eau. Le pH d'une solution aqueuse à 4,0 mg/ml de nésiritide est de 5,1. La spécification de pH pour le nésiritide est comprise entre 4,5 et 7,0. Selon le calcul théorique, le pI du nésiritide est supérieur à 9,5.

Caractéristiques du produit

NATRECOR[®] (nésiritide) est une préparation purifiée et stérile de peptide natriurétique humain de type B (hBNP), un médicament d'une nouvelle classe fabriqué à partir d'*E. coli* à l'aide de la technologie de recombinaison de l'ADN. NATRECOR[®] se présente sous forme de citrate de rhBNP et est offert en flacon stérile à usage unique. Chaque flacon de 1,5 mg contient une poudre lyophilisée blanche ou presque blanche à administrer par voie intraveineuse (IV) après reconstitution.



ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie des essais

NATRECOR[®] a fait l'objet de plus de 10 essais cliniques comprenant plus de 900 patients atteints d'ICC (classes NYHA II-III : 61 %, classe NYHA IV : 36 %). Ces études comprenaient cinq études multicentriques randomisées et contrôlées par placebo ou par comparateur actif (ces comparateurs comprenaient la nitroglycérine, la dobutamine, la milrinone, le nitroprussiate et la dopamine) où 772 patients atteints d'ICC décompensée ont reçu des perfusions continues de NATRECOR[®] à des doses allant de 0,01 à 0,03 µg/kg/min. Parmi ces patients, la majorité (n = 541, 70 %) ont reçu la perfusion de NATRECOR[®] pendant au moins 24 heures, 371 (48 %) pendant 24 à 48 heures, et 170 (22 %) pendant plus de 48 heures. Le tableau 2.1 résume les études pivots et d'autres essais à l'appui.

Tableau 2.1 Résumé des essais cliniques enregistrés en matière d'insuffisance cardiaque en décompensation aiguë

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie et durée d'administration	Principal critère de jugement	N ^{bre} total de patients traités
Études pivots portant sur les perfusions de longue durée				
311	Double insu, contre placebo	Bolus : 0,25 - 0,5 - 1 µg/kg suivi d'une perfusion de longue durée : 0,015 - 0,03 - 0,06 µg/kg/min	Variation de la PCPB entre le départ et 3 heures après l'instauration du médicament étudié (critère dose-réponse) Variation de la PCPB entre le départ et 24 heures (environ) après l'instauration du médicament étudié (analyse sur 24 heures)	103
325	Double insu, contre placebo	Bolus : 0,3 - 0,6 µg/kg suivi d'une perfusion de longue durée : 0,015 - 0,03 µg/kg/min	Variation de la PCPB entre le départ et 6 heures plus tard	127
339 VMAC	Double insu, contre placebo et nitroglycérine	Bolus : 2,0 µg/kg suivi d'une perfusion de longue durée : 0,01* µg/kg/min Ajustement de la dose de nitroglycérine à la discrétion du médecin	Variation de la PCPB et évolution de la dyspnée entre le départ et 3 heures après l'instauration du médicament étudié	489
Autres études à l'appui portant sur les perfusions de longue durée				
326	Ouvert, contre soins de référence	Bolus : 0,3 - 0,6 µg/kg suivi d'une perfusion de longue durée : 0,015 - 0,03 µg/kg/min	Sans objet	305
329 PRECEDENT	Ouvert (critère de jugement non révélé), contre dobutamine	Perfusion : 0,015 - 0,03 µg/kg/min Dobutamine à une posologie minimale de 5 µg/kg/min	Fréquence cardiaque moyenne Fréquence horaire moyenne des extrasystoles ventriculaires Fréquence horaire des battements répétitifs (tous exprimés en termes de variation par rapport au départ et enregistrés par ECG Holter)	246

* Un bras de l'essai VMAC permettait l'augmentation de la perfusion de NATRECOR[®] jusqu'à un maximum de 0,03 µg/kg/min

Dans les essais contrôlés, NATRECOR[®] a été utilisé seul ou en association avec d'autres traitements de référence, y compris les suivants : diurétiques (79 %), digoxine (62 %), inhibiteurs de l'ECA oraux (55 %), anticoagulants (38 %), dérivés nitrés oraux (32 %), statines (18 %), antiarythmiques de classe III (16 %), bêtabloquants (15 %), dobutamine (15 %), inhibiteurs calciques (11 %), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (6 %) et dopamine (4 %).

Dans les études de perfusion de longue durée, NATRECOR[®] a été étudié dans une large gamme de patients, y compris des personnes âgées (42 % > 65 ans), des femmes (30 %), des minorités

(26 % de Noirs) et des patients comptant des antécédents d'importantes morbidités, telles qu'hypertension (67 %), infarctus myocardique antérieur (50 %), diabète (44 %), fibrillation/flutter auriculaires (34 %), tachycardie ventriculaire non soutenue (25 %), tachycardie/fibrillation ventriculaires (12 %), IC à fonction systolique préservée (9 %) et syndromes coronaires aigus moins de sept jours avant l'instauration de NATRECOR[®] (4 %).

L'essai VMAC (*Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure*) était une étude randomisée et à double insu qui portait sur 489 patients (dont 246 avait besoin d'un cathétérisme du cœur droit et 243 non cathétérisés) hospitalisés pour un essoufflement au repos lié à une décompensation aiguë d'ICC.

L'étude VMAC comparait les effets de l'adjonction de NATRECOR[®], d'un placebo et de nitroglycérine IV à un traitement de base (diurétiques intraveineux et oraux, médicaments cardiaques non intraveineux, dobutamine et dopamine). Les patients atteints d'un syndrome coronaire aigu, d'IC à fonction systolique préservée, d'arythmie ou d'insuffisance rénale n'étaient pas exclus. NATRECOR[®] était administré sous forme de bolus de 2 µg/kg en 60 secondes environ, suivi d'une perfusion continue à débit fixe de 0,01 µg/kg/min. Après la période de trois heures contrôlée par placebo, les patients recevant le placebo passaient à un traitement actif à double insu par NATRECOR[®] ou nitroglycérine. Chez un sous-groupe de patients de l'essai VMAC sous surveillance hémodynamique centrale et traités par NATRECOR[®] (62 patients sur 124), on a autorisé une augmentation de la posologie de NATRECOR[®] après les trois premières heures de traitement si la PCPB était ≥ 20 mm Hg et la PAS ≥ 100 mm Hg. Les augmentations, sous forme de bolus de 1 µg/kg suivi d'une augmentation de la perfusion de 0,005 µg/kg/min, ont été admises toutes les trois heures, jusqu'à un maximum de 0,03 µg/kg/min. Dans l'ensemble, 23 patients de ce sous-groupe de l'essai VMAC ont eu des augmentations posologiques de NATRECOR[®].

Résultats des études

Dans toutes les études d'efficacité (études 311, 325, VMAC), la PCPB représentait le principal critère de jugement et d'autres mesures hémodynamiques servaient de critères de jugement secondaires. Dans VMAC, la plus vaste étude, la dyspnée représentait un autre critère de jugement principal et elle constituait un critère de jugement secondaire dans l'étude 325, parallèlement à d'autres symptômes d'IC en décompensation aiguë. L'échelle GCS (Global Clinical Status), mesure du bien-être global, figurait parmi les critères de jugement secondaires, aussi bien dans l'essai VMAC que dans l'étude 325.

Effets sur les symptômes

Aux fins de l'analyse de la dyspnée (l'un des paramètres d'évaluation principaux) dans le cadre de l'étude VMAC, on a attribué aux réponses des sujets des scores allant de +3 (nette amélioration) à -3 (nette aggravation). Les patients traités par NATRECOR[®] en accompagnement du traitement de référence signalaient une plus forte amélioration de leur dyspnée après trois heures que les sujets ayant reçu un placebo avec le traitement de référence ($p = 0,034$). L'amélioration de la dyspnée a été signalée par 75 % des sujets recevant NATRECOR[®] comparativement à 63 % des sujets sous placebo.

Dans une étude à double insu consacrée au rapport dose-réponse (étude 325), les sujets ayant reçu NATRECOR[®] (0,015 µg/kg/min précédés d'un bolus IV de 0,3 µg/kg et 0,03 µg/kg/min précédés d'un bolus IV de 0,6 µg/kg) ont signalé une plus forte amélioration de leur dyspnée après six heures que les patients traités par placebo (p < 0,001; 57 % et 53 % dans les deux bras sous nésiritide et 13 % dans le bras placebo).

Effets sur l'hémodynamique

La PCPB, la pression auriculaire droite, l'index cardiaque (IC) et d'autres paramètres hémodynamiques ont été suivis chez 246 des patients inclus dans l'essai VMAC. On a constaté une diminution de la PCPB moyenne dans les 15 minutes suivant le début de la perfusion de NATRECOR[®], l'essentiel de l'effet observé après trois heures étant déjà obtenu au cours des 60 premières minutes de perfusion. Une diminution significative de la PCPB s'est maintenue pendant 24 heures.

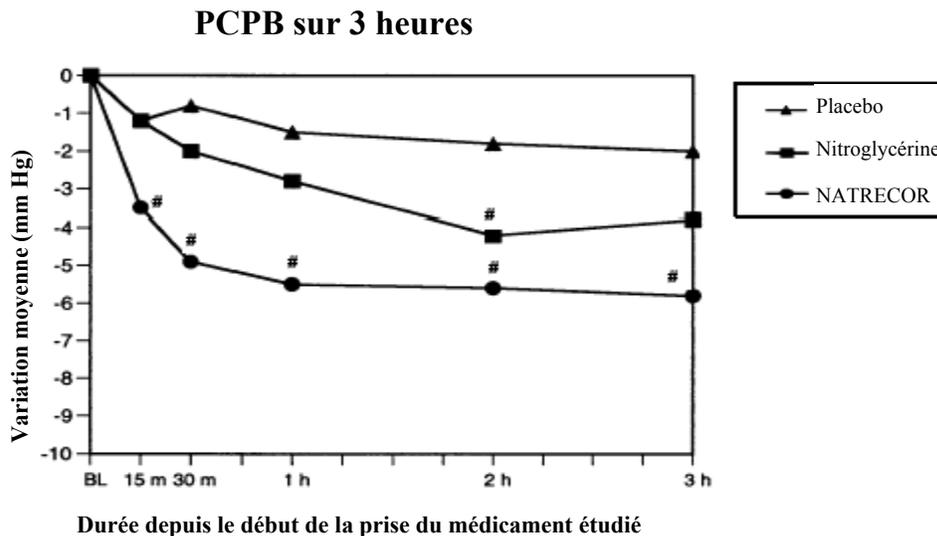
Le tableau et le graphique suivants résument les variations observées dans l'essai VMAC sur les plans de la PCPB et d'autres mesures effectuées pendant les trois premières heures.

Tableau 2.2 Variation hémodynamique moyenne par rapport au départ

Effets à 3 heures	Placebo (n = 62)	Nitroglycérine (n = 60)	NATRECOR [®] (n = 124)
Pression capillaire pulmonaire bloquée (mm Hg)	-2,0	-3,8	-5,8 [‡]
Pression auriculaire droite (mm Hg)	0,0	-2,6	-3,1 [‡]
Index cardiaque (l/min/m ²)	0,0	0,2	0,1
Pression moyenne dans l'artère pulmonaire (mm Hg)	-1,1	-2,5	-5,4 [‡]
Résistance vasculaire systémique (dynes*sec*cm ⁻⁵)	-44	-105	-144
Pression artérielle systolique [†] (mm Hg)	-2,5	-5,7 [‡]	-5,6 [‡]

[†] Fondé sur l'ensemble des sujets traités : placebo (n = 142), nitroglycérine (n = 143), NATRECOR[®] (n = 204)

[‡] p < 0,05 par rapport au placebo



p < 0,05 par rapport au placebo

L'étude VMAC ne représente pas une comparaison adéquate de l'efficacité par rapport à la nitroglycérine. Lors de cet essai, le groupe sous nitroglycérine fournit un point de repère approximatif basé sur un traitement et un schéma posologique bien connus.

Les études 311 et VMAC ont mesuré l'évolution des paramètres hémodynamiques après l'arrêt de NATRECOR[®]. Cet arrêt est suivi d'un retour de la PCPB à sa valeur de départ, à 10 % près, en l'espace de deux heures. Aucun effet de rebond vers des valeurs supérieures aux chiffres de départ n'a été signalé. Les études cliniques n'ont pas non plus donné lieu à des observations de tachyphylaxie au niveau des effets hémodynamiques de NATRECOR[®].

Effet sur le débit urinaire

Dans l'essai VMAC, qui ne limitait pas l'utilisation des diurétiques, la variation moyenne du volume (sorties moins entrées) observée pendant les 24 premières heures dans les groupes nitroglycérine et NATRECOR[®] était similaire : 1279 ± 1455 ml et 1257 ± 1657 ml, respectivement. Dans l'essai VMAC, malgré l'absence de différence globale sur le plan du débit urinaire net entre les groupes, l'utilisation concomitante d'un diurétique s'est révélée moins fréquente sous NATRECOR[®] (85 %) que sous nitroglycérine (94 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Une série d'études de pharmacologie non clinique a été menée pour caractériser les actions cardiovasculaires, rénales et neurohormonales du hBNP. *In vitro*, le hBNP est un vasodilatateur tant artériel que veineux. Chez l'animal, l'administration intraveineuse de hBNP est associée à une baisse de la pression artérielle allant de pair avec les effets exercés aussi bien sur la précharge que sur la postcharge cardiaque. Chez le lapin, un traitement intraveineux par hBNP a également induit une élévation du volume urinaire et de l'excrétion urinaire de sodium, sans effet significatif sur l'élimination urinaire de potassium. Aucune étude *in vitro* ou sur animal entier n'a laissé augurer l'existence d'une aggravation de la fonction cardiaque, d'arythmies ou d'anomalies électrolytiques sous l'effet du hBNP.

Pharmacologie non clinique portant sur l'innocuité

L'hypotension est le principal effet indésirable du nésiritide et s'inscrit dans le prolongement de son action pharmacologique. Cet effet est réversible, identifiable et gérable en situation clinique. Une hypotension induite par le nésiritide a été constatée chez des animaux normotendus, y compris des lapins, chiens et singes anesthésiés ou conscients. L'effet hypotenseur du nésiritide est dû principalement à une vasodilatation et peut-être à une réduction du volume liquidien vasculaire.

Pharmacocinétique non clinique

Absorption

- Après l'administration intraveineuse d'un bolus chez le lapin et le chien et après l'arrêt d'une perfusion intraveineuse chez le lapin et le singe, l'élimination du nésiritide suit une courbe bi-exponentielle, avec une courte demi-vie terminale (12 à 33 min pour l'ensemble des

espèces) et une clairance plasmatique modérée (15 à 26 ml/min/kg). Ces chiffres cadrent bien avec la durée relativement courte des effets biologiques observés après l'administration d'un bolus ou l'arrêt d'une perfusion.

- Le volume de distribution à l'état d'équilibre chez le lapin, le chien et le singe s'est révélé faible, typiquement inférieur au contenu total en eau de l'organisme (< 0,7 l/kg), ce qui indique que le nésiritide reste principalement confiné dans le compartiment sanguin.
- En cas de perfusion intraveineuse continue de nésiritide chez le lapin et le singe, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est rapidement atteinte et se trouve généralement proportionnelle à la dose.
- Les paramètres pharmacocinétiques observés pour le nésiritide sous forme recombinant et synthétique après l'administration intraveineuse d'un bolus et d'une perfusion continue chez le lapin sont comparables.

Distribution

- Après l'administration intraveineuse d'un bolus de [¹⁴C]-nésiritide chez des lapins, la radioactivité s'est largement distribuée, et les plus fortes concentrations (normalisées en fonction de la dose) ont été observées dans les reins, le foie, les poumons et les glandes surrénales. D'autres tissus non discontinus, tels que les muscles squelettiques, contenaient également des quantités notables de radioactivité si on les exprimait en pourcentage de la dose administrée.

Métabolisme

- Le blocage pharmacologique du récepteur de la clairance natriurétique (NP-C) par l'agoniste C-ANP spécifique du récepteur NP-C a entraîné une multiplication par 1,9 de la concentration plasmatique en nésiritide à l'état d'équilibre lors d'une perfusion intraveineuse continue, ce qui indique que le récepteur NP-C joue un rôle dans l'élimination du nésiritide du compartiment plasmatique.
- L'inhibition pharmacologique de l'endopeptidase neutre 24.11 (NEP 24.11) par le phosphoramidon, inhibiteur de la peptidase, produit une multiplication par 1,7 de la concentration plasmatique en nésiritide à l'état d'équilibre pendant une perfusion intraveineuse continue, ce qui indique que la NEP 24.11 et/ou des peptidases apparentées interviennent dans le métabolisme de ce médicament. La dégradation du nésiritide par la NEP 24.11 *in vitro* concordait avec cette hypothèse.
- Le nésiritide n'est pas dégradé par l'ECA *in vitro*, et la pharmacocinétique du nésiritide administré par voie intraveineuse n'est pas non plus modifiée par la co-administration de captopril, un inhibiteur de l'ECA. Il ne semble donc pas que l'ECA soit impliquée dans le métabolisme du nésiritide.

Excrétion

- Des lapins soumis à une restriction totale du flux sanguin rénal ont connu une multiplication par 1,9 de la concentration plasmatique en nésiritide à l'état d'équilibre pendant une perfusion intraveineuse continue, ainsi qu'une réduction de 50 % de la clairance plasmatique après l'administration intraveineuse d'un bolus, ce qui confirme que le rein joue un rôle dans l'extraction du nésiritide du compartiment plasmatique. Cette observation cadre bien avec les données d'une étude de distribution tissulaire dans laquelle environ 5 % de la radioactivité

provenant d'un bolus intraveineux de [¹⁴C]-nésiritide a été retrouvée dans l'urine dans les deux heures suivant l'administration.

Pharmacocinétique des interactions médicamenteuses

- Ni l'héparine ni le captopril n'ont modifié la pharmacocinétique de l'administration intraveineuse de nésiritide chez le lapin et le chien à des concentrations respectives comparables ou nettement supérieures à celles utilisées en clinique (120 unités/kg/heure et 0,25 mg/kg/heure, respectivement).

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie

Des bolus IV de 0,3 à 20 µg/kg et des perfusions IV de 0,003 à 0,1 µg/kg/min ont révélé des réductions dose-dépendantes de la PCPB et de la résistance vasculaire systémique (RVS) accompagnées d'une augmentation de l'index cardiaque. Des réductions de la pression artérielle systolique, sans élévation associée de la fréquence cardiaque, ont également été observées en cas d'accroissement des posologies de nésiritide.

Les effets hémodynamiques du nésiritide observés après l'administration d'un bolus se sont révélés de nature transitoire. Des réductions de la PCPB postérieures à l'administration ont été détectables jusqu'à la 4^e heure environ, mais aucun effet sur les autres variables hémodynamiques n'a semblé durer plus de deux à trois heures. L'incapacité du bolus de maintenir les effets hémodynamiques du nésiritide au-delà de quatre heures a été interprétée comme une indication que l'administration intermittente de bolus n'était pas le schéma posologique optimal. Quand le nésiritide était administré en perfusion, les effets hémodynamiques apparemment bénéfiques du point de vue clinique se poursuivaient pendant toute la durée de la perfusion. À l'arrêt de celle-ci, le décours temporel de la perte de l'effet pharmacodynamique s'est révélé similaire à celui constaté après l'administration d'un bolus à mesure que les paramètres hémodynamiques sont revenus à leurs valeurs de départ. On n'a pas observé de phénomène de tolérance adaptative après l'administration répétée de bolus ou pendant une perfusion. Le schéma posologique a été amélioré en introduisant l'injection d'un petit bolus avant l'installation de la perfusion afin d'arriver plus rapidement à l'état d'équilibre pharmacocinétique.

L'ensemble des études de pharmacologie clinique consacrées à la détermination de la fourchette posologique indique que le traitement par perfusion à un débit de 0,01 à 0,3 µg/kg/min offre des effets hémodynamiques à la fois plus avantageux et plus durables (au cours de la perfusion) que l'administration d'un bolus. L'efficacité de ce schéma posologique a été confirmée dans l'étude 311. La modélisation pharmacodynamique prédisait que l'administration successive d'un bolus de 2 µg/kg et d'une perfusion de 0,01 µg/kg/min fournirait une réponse hémodynamique optimale. L'efficacité de ce schéma a été confirmée dans l'étude VMAC.

Pharmacocinétique

L'évolution temporelle de la concentration en hBNP après l'injection d'un bolus IV de nésiritide a été le mieux décrite par un modèle ouvert à deux compartiments. Environ deux tiers de l'aire sous la courbe étaient associés à la phase terminale plus longue de l'élimination. La moyenne

arithmétique de la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2\beta}$) du hBNP était d'environ 18 minutes, et celle de la phase initiale d'élimination ($t_{1/2\alpha}$) avoisinait deux minutes.

Les valeurs moyennes du volume du compartiment central (V_c) et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{eq}) étaient d'environ 0,073 l/kg (intervalle : 0,034 à 0,59 l/kg) et 0,19 l/kg (intervalle : 0,005 à 0,177 l/kg), respectivement. L'estimation du V_c était à peine inférieure au double du volume plasmatique, et celle du V_{eq} était similaire à celle de l'eau extracellulaire. Les évaluations du volume de distribution ne différaient pas significativement d'un groupe posologique à l'autre, ce qui laisse penser que le volume de distribution ne dépend pas de la dose.

Les estimations moyennes de la clairance plasmatique du hBNP étaient d'environ 9,2 ml/min/kg (intervalle : 2,4 à 44,6 ml/min/kg). La clairance s'est avérée variable en fonction du poids corporel, ce qui justifie l'administration d'une posologie du nésiritide ajustée au poids. La clairance n'est pas influencée significativement par l'âge, le sexe, la race ou l'appartenance ethnique, la concentration de départ en hBNP endogène ou la gravité de l'ICC (basée sur la PCBP ou l'IC de départ ou la classification NYHA), ni par l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA. Bien que le rein intervienne probablement dans la clairance du nésiritide, les données cliniques laissent penser qu'aucun ajustement de la posologie n'est requis en cas d'insuffisance rénale, sans doute en raison de l'implication d'autres mécanismes dans l'élimination.

Selon des études précliniques, le hBNP est probablement éliminé par plusieurs voies, y compris la liaison au récepteur NP-C, l'hydrolyse par l'endopeptidase neutre (NEP) et la filtration glomérulaire.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité à dose unique

- Dans des études portant sur une administration unique en bolus intraveineux, le nésiritide synthétique a été bien toléré et considéré comme essentiellement non toxique à des doses allant jusqu'à 500 µg/kg chez le rat Sprague-Dawley et jusqu'à 3 000 µg/kg chez le singe cynomolgus. Aucun signe de toxicité n'a été observé dans ces deux études, et il a donc été impossible de déterminer la dose maximum tolérée. Ces études ont toutefois démontré une marge de sécurité de 68 et 11 fois la dose journalière maximum possible en clinique de 44,2 µg/kg respectivement chez le rat et le singe.

Études de toxicité à doses répétées

- Dans une étude portant sur une perfusion intraveineuse continue de deux semaines, des rats ont reçu des posologies de 5, 10 ou 20 µg/kg/min de nésiritide synthétique. Les principales découvertes ont consisté en une modification des paramètres de chimie sérique, d'hématologie et d'analyse urinaire aux posologies ≥ 5 µg/kg/min. Les plus fortes variations ont été des réductions de sodium et de chlorure sériques, une diminution du volume urinaire et une augmentation de densité urinaire. Tous ces changements se sont avérés réversibles, légers et/ou attribuables à l'activité pharmacologique du nésiritide.

- Une réduction du poids absolu et relatif du cœur a été observée chez les rats mâles et femelles aux doses $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Le poids absolu et relatif des reins a également augmenté chez les femelles aux doses $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ et chez les mâles à $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Ces effets ont été réversibles et n'ont été associés à aucune altération histopathologique. Elles semblent résulter d'une adaptation homéostatique aux effets pharmacologiques du nésiritide.
- Après deux semaines d'administration intraveineuse continue de nésiritide recombinant ou synthétique à des posologies de $0,3$ à $3,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dans deux études distinctes portant sur le singe cynomolgus, les constatations se sont limitées à une réduction de la pression artérielle et du poids absolu et relatif du cœur, plus importante chez les mâles, lors de l'exposition aux doses $\geq 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Des variations transitoires des paramètres de l'analyse urinaire (réduction du sodium total et de l'excrétion de sodium et de chlorures) n'ont été constatées que dans l'étude relais. Les effets sur la pression artérielle se sont révélés réversibles et représentent une réponse pharmacologique prévisible aux effets vasodilatateurs du nésiritide. La réduction du poids du cœur a été réversible et semblerait refléter une réponse indirecte de cet organe à une hypotension prolongée.
- Aucune différence biologiquement significative n'a été observée sur le plan de la réponse au nésiritide synthétique ou recombinant chez le singe, ce qui indique que les deux molécules sont pharmacologiquement comparables.
- Aucun seuil d'effet n'a été défini dans les études portant sur la perfusion continue chez le rat ou le singe cynomolgus. Toutefois, comme toutes ces données semblent réversibles, refléter la pharmacologie propre au nésiritide ou représenter une adaptation homéostatique à ces effets pharmacologiques, le seuil d'apparition des effets indésirables (NOAEL) a été considéré comme supérieur à la dose maximum administrée, soit $28,8 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$ chez le rat et $4,32 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$ chez le singe cynomolgus.
- La marge de sécurité du nésiritide définie dans ces études (selon les niveaux d'exposition chez le singe cynomolgus) s'exprimait par un facteur 30 environ.

Génotoxicité

- Le nésiritide n'a manifesté aucun pouvoir mutagène lors du test d'Ames à des concentrations allant jusqu'à $1790 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Tolérance locale

- Les résultats d'études *in vitro* visant à évaluer le potentiel hémolytique et la compatibilité du nésiritide synthétique et recombinant ont indiqué qu'aucune des deux molécules ne provoquait d'hémolyse des érythrocytes chez le singe ou l'être humain, ni ne témoignait d'incompatibilité avec le sérum ou le plasma du singe ou de l'être humain.
- Des examens macroscopiques et histopathologiques du point d'injection des bolus intraveineux administrés à des lapins traités par des posologies allant jusqu'à $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ de nésiritide par jour pendant cinq jours ont montré que cette posologie était bien tolérée.

Antigénicité

- Des lapins traités par nésiritide synthétique ou recombinant, une fois par mois pendant 3 mois ($0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pendant 8 heures), n'ont produit aucune formation mesurable d'anticorps, que ce soit avec l'une ou l'autre de ces deux formes du peptide. De même, des singes soumis à des posologies de $0,3$ à $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de nésiritide recombinant ou de

1 µg/kg/min de nésiritide synthétique par perfusion intraveineuse continue pendant 2 semaines n'ont pas produit d'anticorps.

Études non cliniques de toxicologie portant sur le nésiritide

Tableau 2.3 Résumé des études non cliniques de toxicologie

Type d'étude	Espèce/Souche	Voie	Schéma posologique	Observations
Toxicité aiguë	Rat/Crl:CD®BR	IV	0, 100, 300, 1 000, 3 000 µg/kg	Un seul bolus intraveineux allant jusqu'à 3 000 µg/kg ne produit pas de signes de toxicité.
	Singe	IV	0, 60, 180, 500 µg/kg	Un seul bolus intraveineux allant jusqu'à 500 µg/kg ne produit pas de signes de toxicité.
Toxicité sur 2 semaines	Rat/:CD®BR	IV	0, 5, 10, 20 µg/kg/min	Une perfusion continue à des posologies allant jusqu'à 20 µg/kg/min ne produit pas d'effets significatifs sur les paramètres cliniques. Les signes se sont principalement limités à des variations cliniques pathologiques (observables à tous les niveaux de posologie) attribuables à l'activité pharmacologique connue du médicament. Une réduction de la fréquence cardiaque (posologies ≥ 10 µg/kg/min [femelles] et de 20 µg/kg/min [femelles]) et une augmentation du poids des reins (femelles; 20 µg/kg/min) ont été constatées. Tous ces changements se sont corrigés après une période de récupération de 2 semaines, sans traitement.
	Singe	IV	0, 0,3, 1,0, 3,0 µg/kg/min	La perfusion continue de nésiritide pendant 2 semaines à des posologies allant jusqu'à 3 µg/kg/min n'a produit aucun signe de toxicité, comme l'attestent l'absence d'effet sur les paramètres cliniques, la pathologie clinique ou l'histopathologie. Les animaux ayant reçu du nésiritide ont eu tendance à présenter une réduction de la pression artérielle et du poids du cœur (mâles seulement); ces effets se sont avérés réversibles à l'arrêt du traitement.
Tolérance locale	Lapin/NZW	IV	0, 20, 200 µg/kg/h (perfusion d'une heure)	La perfusion de nésiritide à des posologies allant jusqu'à 200 µg/kg/h pendant 1 heure ne produit aucun signe d'irritation locale après 1 jour ou 5 jours consécutifs d'administration.
Détermination des anticorps	Lapin/NZW	IV	0,3 µg/kg/minute, une administration les jours 1, 28 et 56 (8 heures de perfusion)	On n'a constaté de formation mesurable d'anticorps dirigés contre le nésiritide dans aucun des échantillons de sérum recueillis chez des lapins avant ou après un traitement par ce produit.

Hémolyse et compatibilité sanguine <i>in vitro</i>	Sang prélevé chez l'être humain et le singe	S/O	0,5 mg/ml	Absence d'hémolyse ou d'incompatibilité en cas de mélange de 0,5 mg/ml de nésiritide avec des volumes égaux de sang, de sérum ou de plasma provenant de singes cynomolgus ou d'êtres humains.
Test d'Ames	<i>In vitro</i>	S/O	Jusqu'à 1 790 µg/ml	Aucune activité mutagène détectable n'a été associée au nésiritide dans les souches testées, que ce soit en l'absence ou en la présence d'activation microsomale.

Carcinogénicité, mutagénicité, troubles de la reproduction

On n'a pas réalisé d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir carcinogène du nésiritide ou son effet sur la fertilité. Le nésiritide n'a pas augmenté la fréquence des mutations lors de son utilisation dans un test effectué *in vitro* sur des cellules bactériennes (test d'Ames). Aucune autre étude de génotoxicité n'a été effectuée.

Grossesse

On ignore si le nésiritide peut nuire au fœtus en cas d'administration à des femmes enceintes ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Une étude portant sur la toxicologie reproductive et développementale a été menée sur des lapines gravides à des doses atteignant un maximum de 1 440 mcg/kg/jour administrées en perfusion continue pendant 13 jours. Aucun effet indésirable n'a été observé au niveau des naissances vivantes ou du développement des fœtus à ce niveau d'exposition (calculé d'après l'ASC à environ 70 fois l'exposition chez l'être humain à la dose recommandée). NATRECOR[®] ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels du traitement pour la mère l'emportent sur les risques théoriques pour le fœtus.

RÉFÉRENCES

1. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am. Heart J.* 2007;153:98-104.
2. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1999;138:78-86.
3. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003;290:2581-2587.
4. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572-580.
5. Schoenfeld JR, Sehl P, Quan C et al. Agonist selectivity for three species of natriuretic peptide receptor-A. *Mol Pharmacol*, 1995; 47(1):172-180.
6. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Cardiac Failure.* 2001; 7:92-100.
7. Grantham JA, Borgeson DD et Burnett Jr JC. BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am J Physiol*, 1997; 272:R1077-1083.
8. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, Wagoner LE, Givertz MM, Liang CS, Neibaur M, Haught WH, LeJemtel TH. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med*, 2000; 343:246-253.
9. Clavell AL, Stingo AJ, Aarhus LL et al. Biological actions of brain natriuretic peptide in thoracic inferior vena caval constriction. *Am J Physiol*, 1993; 265: 1416-1422.
10. Seymour AA, Asaad MM, Abboa-Offei BE et al. Potentiation of brain natriuretic peptides by SQ 28,603, an inhibitor of neutral endopeptidase 3.4.24.11, in monkeys and rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992; 262(1):60-70.
11. Pooled Mortality Analysis from Studies 704.311, 704.325, 704.326, 704.329, 704.339, 704.341, and 704.348, octobre 2006.
12. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 287:1531-40.
13. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J*, 2002; 144:1102-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

L'utilisation de NATRECOR[®] dans le traitement des patients hospitalisés pour un épisode aigu d'insuffisance cardiaque a été approuvée avec conditions, en attendant les résultats d'études destinées à vérifier son bénéfice clinique. Pour plus d'information, il est conseillé aux patients de communiquer avec leur professionnel de la santé.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique de Santé Canada sur les AC-C sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, potentiellement fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, selon l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils offraient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que ses promoteurs entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

Pr **NATRECOR^{®*}**
nésiritide pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NATRECOR[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il n'est qu'un résumé et n'a par conséquent pas pour prétention de contenir tous les renseignements pertinents au sujet de NATRECOR[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

NATRECOR[®] est un médicament intraveineux destiné au traitement de patients hospitalisés pour un épisode aigu d'insuffisance cardiaque qui n'ont pas répondu à deux heures de traitement par des médicaments diurétiques.

Les effets de ce médicament :

NATRECOR[®] est une forme pharmaceutique d'une hormone produite naturellement par le cœur en cas d'insuffisance cardiaque pour aider cet organe à fonctionner plus efficacement. NATRECOR[®] améliorera la capacité de fonctionnement du cœur et soulagera les symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris l'essoufflement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas NATRECOR[®] si :

- vous êtes allergique à l'un des composants de NATRECOR[®];
- vous souffrez de choc cardiogénique, c.-à-d. que votre cœur est incapable de pomper suffisamment de sang pour faire face aux besoins de votre organisme;
- votre pression artérielle systolique (la mesure maximale de votre pression sanguine) est constamment inférieure à 100 mm Hg au moment d'instaurer le traitement.

Les ingrédients médicinaux sont :

nésiritide

Les ingrédients non médicinaux sont :

mannitol, acide citrique monohydraté et citrate de sodium dihydraté.

Les formes posologiques sont :

Chaque flacon de 5 ml contient 1,5 mg de nésiritide (sous forme de citrate).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il faut éviter l'administration de NATRECOR[®] si l'on croit ou l'on sait que vous présentez de faibles pressions de remplissage du cœur.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NATRECOR[®] si :

- vous avez ou avez eu une faible pression sanguine;
- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou une maladie du cœur;
- vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même sans prescription, car certains médicaments peuvent abaisser la pression artérielle et donc augmenter le risque d'hypotension (baisse de la pression artérielle);
- vous souffrez ou avez souffert d'un problème au niveau du foie ou des reins;
- vous êtes enceinte ou pensez que vous l'êtes peut-être;
- vous allaitez;
- vous souffrez ou avez souffert d'allergies.

Comme on ne dispose pas d'informations sur l'utilisation de NATRECOR[®] chez les patients âgés de moins de 18 ans, il n'est pas recommandé de l'utiliser dans ce groupe d'âge.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec NATRECOR[®] :

- inhibiteurs de l'ECA.

Signalez tous les médicaments que vous utilisez à votre médecin, y compris ceux qu'on peut obtenir sans prescription, ainsi que les autres remèdes ou suppléments alimentaires.

Il est particulièrement important que votre médecin sache si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin décidera de la dose et de la durée du traitement par NATRECOR[®] qui vous conviendront le mieux. Cela dépendra de votre poids corporel et de la gravité de votre affection.

Avant son administration, la poudre NATRECOR[®] devra être mise en solution, qui sera elle-même diluée pour obtenir la dose à administrer.

Dose habituelle :

La posologie habituelle est de 2 microgrammes/kg en injection intraveineuse, suivie d'une perfusion (injection continue s'étalant sur une période plus longue) de 0,01 microgramme/kg/min. S'il l'estime nécessaire, le médecin décidera peut-être d'augmenter votre dose.

Cela se fera sous la forme d'une injection intraveineuse de 1 microgramme/kg et d'une augmentation du débit de perfusion de 0,005 microgramme/kg/min. Une telle augmentation de la dose n'aura lieu qu'une fois toutes les 3 heures et jusqu'à une posologie maximum de 0,03 microgramme/kg/min.

Surdose :

Si vous receviez plus de NATRECOR[®] que nécessaire, il se pourrait que cela provoque une forte chute de pression artérielle. Votre médecin décidera s'il faut réduire la dose ou arrêter le traitement. Si nécessaire, des mesures appropriées seront mises en œuvre pour faire remonter votre pression artérielle.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, NATRECOR[®] peut entraîner des effets secondaires. Les effets les plus fréquents de NATRECOR[®] sont :

- hypotension (baisse de la pression artérielle) accompagnée ou non de symptômes (sensation de tête légère, étourdissements, impression d'évanouissement, vision brouillée);
- tachycardie ventriculaire non soutenue (épisode sporadique de fréquence cardiaque accélérée);
- maux de tête;
- nausées.

Les autres effets secondaires possibles sont :

- variation de la fréquence et de la régularité des battements du cœur : ralentissement ou accélération du cœur, battements supplémentaires ou palpitations;
- angine de poitrine (type particulier de douleur thoracique provoquée par un apport insuffisant de sang par les vaisseaux du muscle cardiaque);
- étourdissement, confusion;
- vomissements;
- essoufflement;
- élévation de la créatinine dans le sang (ce qui peut indiquer une anomalie du fonctionnement des reins);
- transpiration, prurit (démangeaisons), éruption cutanée;
- réactions d'hypersensibilité.

Ces effets secondaires peuvent survenir pendant le traitement. Si vous observez l'un de ces phénomènes ou tout autre effet non mentionné dans ce dépliant, que ce

soit pendant ou après le traitement, ou encore après votre sortie de l'hôpital, veuillez en informer votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti pendant le traitement par NATRECOR[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver NATRECOR[®] entre 2 et 25 °C. Ne pas congeler.

Conserver dans son emballage d'origine.

Garder son contenant à l'abri de la lumière dans l'emballage extérieur.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

Garder hors de portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, destinée aux professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.janssen.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : janvier 2012

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence.