

Out/2009

Natreacor*

nesiritida

peptídeo natriurético do tipo B humano recombinante (BNPh)

Pó líofilo para infusão intravenosa

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó líofilo injetável em frasco-ampola de uso único. Embalagem contendo 1, 2 e 3 frascos.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1,5 mg de nesiritida (1,58 mg de citrato de BNPh).

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio diidratado e manitol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

O BNPh suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona e tem efeitos natriuréticos e diuréticos. Em estudos realizados em seres humanos, a nesiritida produziu reduções dose-dependentes da pressão capilar pulmonar em cunha (PCP) e da pressão arterial sistêmica em pacientes com insuficiência cardíaca.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Natreacor* é indicado para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada que apresentem dispnéia em repouso ou aos mínimos esforços. Nesta população, o uso de **Natreacor*** reduziu a pressão capilar pulmonar em cunha e melhorou a dispnéia. **Natreacor*** deve ser utilizado como terapia adicional

nas situações em que a terapia convencional como, por exemplo: diuréticos e nitratos, não for suficiente, e onde o suporte vasodilatador for necessário.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Natreacor* é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes. **Natreacor*** não deve ser usado como tratamento primário em pacientes com choque cardiogênico ou em pacientes com pressão arterial sistólica < 90 mmHg ao início do tratamento.

Advertências

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Natreacor* deve ter seu emprego restrito a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, com dispnéia de repouso (classe IV NYHA) e congestão pulmonar ou sistêmica, admitidos em unidades de terapia intensiva ou semi-intensiva, que disponham de monitorização não invasiva ou invasiva da pressão arterial.

Natreacor* não deve ser utilizado para substituir diuréticos.

Natreacor* não deve ser utilizado:

- a. com o objetivo de melhorar a função renal.
- b. com o objetivo de aumentar a diurese.

Natreacor* não deve ser utilizado em infusão intermitente agendada eletivamente.

A administração parenteral de fármacos protéicos ou derivados da *E.coli* deve ser acompanhada de precauções apropriadas para o caso de uma reação alérgica ou inesperada.

A administração de **Natreacor*** deve ser evitada em pacientes com suspeita, ou que apresentem baixa pressão de enchimento cardíaco.

Natreacor* não é recomendado em pacientes para os quais agentes vasodilatadores não sejam apropriados, tais como, pacientes com estenose valvar significativa, cardiomiopatia restritiva ou obstrutiva, pericardite constrictiva, tamponamento pericárdico ou outras condições em que o débito cardíaco seja dependente do

retorno venoso, ou para pacientes com suspeita de ter baixas pressões de enchimento cardíaco.

Cardiovascular

Natreacor* pode causar hipotensão. Em amplo estudo duplo-cego, controlado, pacientes que receberam a dose recomendada com ou sem ajuste da mesma, a incidência de hipotensão sintomática nas primeiras 24 horas foi similar para **Natreacor*** (4%) e para nitroglicerina EV (5%). Quando a hipotensão ocorreu, a duração da hipotensão sintomática foi maior com **Natreacor*** (média de 2,2 horas) do que com a nitroglicerina (média de 0,7 horas).

Em outro estudo clínico controlado, quando **Natreacor*** foi iniciado em doses maiores que a recomendada (0,015 e 0,03 mcg/Kg/min precedido de pequeno *bolus*), existiram mais episódios de hipotensão de intensidade e duração maiores.

A taxa de hipotensão sintomática pode ser aumentada nos pacientes com pressão arterial < 100 mmHg na condição de base e **Natreacor*** deve ser usado com cautela nestes pacientes.

O potencial para hipotensão pode ser aumentado com a combinação de **Natreacor*** a outros medicamentos que possam causar hipotensão (como, por exemplo, inibidores da ECA) ou pelo início da administração em doses maiores que a dose recomendada (vide Posologia).

Natreacor* deve ser administrado apenas em ambientes nos quais a pressão sangüínea pode ser cuidadosamente monitorada, e a dose de **Natreacor*** deve ser reduzida ou descontinuada em pacientes que desenvolvam hipotensão.

Renal

Natreacor* pode afetar a função renal em indivíduos suscetíveis. Em pacientes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com **Natreacor*** pode estar associado ao aumento da creatinina sérica. Quando **Natreacor*** foi iniciado em doses maiores que as recomendadas, houve uma maior taxa de elevação da creatinina sérica sobre valores basais, embora a taxa de insuficiência renal aguda e a

necessidade de diálise não tenham aumentado. No trigésimo dia do período de acompanhamento, em um grande estudo duplo-cego controlado, 2% (5/216 pacientes) no grupo de nitroglicerina EV e 3% (9/273 pacientes) no grupo de **Natreacor*** necessitaram de diálise pela primeira vez.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Gravidez: Não foi relatado até o momento se **Natreacor*** causa danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Um estudo de desenvolvimento de toxicidade reprodutiva foi conduzido em coelhas prenhas utilizando doses de 1440 mcg/Kg/dia administrada por infusão constante durante 13 dias. Considerando esse nível de exposição (baseado na AUC, aproximadamente 70 vezes o valor em relação a dose recomendada para exposição humana). Não foram observados eventos adversos seja nos recém-nascidos ou durante o desenvolvimento fetal. **Natreacor*** deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos ao feto.

Amamentação: Não se sabe até o momento se o medicamento é excretado no leite materno. Portanto, deve-se ter cautela quando **Natreacor*** for administrado a mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não aplicável.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Não há recomendações especiais de ajustes de doses para o uso de **Natreacor*** em pacientes idosos (>65 anos) ou portadores de insuficiência renal ou hepática.

A segurança e a eficácia da nesiritida não foram estabelecidas em crianças (< 18 anos).

Precauções

Natreacor* deve ser administrado exclusivamente pela via intravenosa, após a reconstituição. A solução reconstituída deve ser utilizada dentro de 24 horas.

Ingestão concomitante com outras substâncias:

Não foram conduzidos estudos específicos para avaliar o potencial de interações medicamentosas de **Natreacor***. Não foram detectadas interações medicamentosas nos estudos, exceto por um aumento da hipotensão sintomática nos pacientes que receberam inibidores da ECA via oral.

Durante os estudos clínicos, **Natreacor*** foi administrado concomitantemente com outros medicamentos, incluindo: diuréticos, digoxina, inibidores VO da ECA, anticoagulantes, nitratos VO, HMG-CoA inibidores da redutase, agentes antiarrítmicos da classe III, betabloqueadores, dobutamina, bloqueadores do canal de cálcio, antagonistas de receptor de angiotensina II e dopamina. Embora interações farmacocinéticas não tenham sido especificamente avaliadas, não parece haver evidência sugerindo qualquer interação farmacocinética clinicamente significativa.

A segurança e a eficácia de Natreacor* não foram estabelecidas em crianças (< 18 anos).

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

Natreacor* é um pó liofilizado branco a quase branco, para administração intravenosa após a reconstituição.

Natreacor* deve ser administrado exclusivamente pela via intravenosa. Existem poucas experiências da administração de **Natreacor*** por mais de 48 horas. A pressão sanguínea deve ser monitorada durante a administração de **Natreacor***.

Posologia

A dose recomendada de **Natreacor*** é 2 mcg/Kg em *bolus* intravenoso, seguido por infusão contínua de 0,01 mcg/kg/min. **Natreacor*** não deve ser iniciado em dose acima da dose recomendada. (Veja instruções no item Modo de Usar) Se ocorrer hipotensão durante a administração, a dose de **Natreacor*** deve ser reduzida ou a administração deve ser interrompida e outras medidas para manter a pressão arterial devem ser adotadas (alterações na posição corporal, fluidos EV). Em estudos clínicos, **Natreacor*** foi descontinuado quando ocorreu hipotensão sintomática e pôde ser reiniciado em uma dose reduzida em 30% (sem administração em *bolus*) uma vez que o paciente estivesse estabilizado. Devido à hipotensão causada por **Natreacor*** poder se prolongar (média de 2,2 horas, em um grande estudo duplo-cego controlado) um período de observação pode ser necessário antes de se reiniciar seu uso.

Ajuste de dose

A hipotensão é o evento adverso limitante da dose de **Natreacor***. Não inicie a administração de **Natreacor*** com doses superiores à dose em *bolus* recomendada de 2 mcg/Kg seguida de infusão de 0,01 mcg/Kg/min. Existe limitada experiência, em estudos clínicos, com o aumento da dose de **Natreacor*** acima da dose recomendada (23 pacientes, todos com monitoramento hemodinâmico central). Nestes pacientes, a infusão de **Natreacor*** foi aumentada em 0,005 mcg/Kg/min (precedido de *bolus* de 1mcg/Kg), não mais freqüente do que a cada 3 horas, até uma dose máxima de 0,03 mcg/Kg/min. **Natreacor*** não deve ser titulado em intervalos mais freqüentes.

Pacientes pediátricos (<18 anos)

A segurança e a eficácia de **Natreacor*** não foram estabelecidas em crianças.

Pacientes idosos (>65 anos)

Não é necessário ajustar a dose de **Natreacor*** para esta população de pacientes.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose de **Natreacor*** para esta população de pacientes.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose de **Natreacor*** para esta população de pacientes.

Modo de usar

SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO

Preparação para injeção em *bolus* ou infusão EV

Natreacor* para administração em *bolus* deve ser extraído da bolsa preparada de infusão.

- 1- Reconstitua um frasco de **Natreacor*** adicionando 5 mL de diluente retirado de uma bolsa plástica preenchida com 250 mL de solução para administração EV sem conservantes, tais como: soro glicosado 5%; cloreto de sódio 0,9%; soro glicosado 5% e cloreto de sódio 0,45% ou soro glicosado 5% e cloreto de sódio 0,2%.
- 2- Não agite o frasco. Gire o frasco cuidadosamente até que todas as superfícies, incluindo a tampa, entrem em contato com o diluente permitindo a completa reconstituição do conteúdo. Use apenas se a solução estiver límpida e incolor.
- 3- **Retire todo conteúdo reconstituído do frasco de Natreacor*** e o adicione a uma bolsa com 250 mL de diluente. A bolsa de infusão deverá ser invertida várias vezes para assegurar uma completa mistura da solução. Isto fornecerá uma solução com concentração aproximada de 6 mcg/mL de nesiritida.
- 4- Inspeção visualmente a solução para verificar a existência de partículas ou descoloração. USAR A SOLUÇÃO RECONSTITUÍDA DENTRO DE 24 HORAS.
- 5- Prepare o equipo que será utilizado para a infusão com 5 mL da solução preparada, antes de conectar ao acesso vascular do paciente e antes de administrar o *bolus* ou de iniciar a infusão.

Administração da injeção em *bolus* e da infusão EV

Os dois passos seguintes descrevem a administração da dose recomendada de **Natreacor***:

Administração Intravenosa do *bolus*

Retire o volume do *bolus* (Tabela 1) da solução de infusão de **Natreacor*** e administre-o durante aproximadamente 60 segundos através de um acesso intravenoso.

$$\text{Volume do Bolus (mL)} = \text{Peso do Paciente (Kg)}/3$$

Tabela 1: Volume do *bolus* do Natreacor* Ajustado pelo Peso Corporal, Administrado Durante 60 Segundos (Concentração Final = 6 mcg/mL)

Peso do paciente (kg)	Volume do <i>bolus</i> (mL)
60	20,0
70	23,3
80	26,7
90	30,0
100	33,3
110	36,7

Administração da Infusão Contínua

Imediatamente após a administração do *bolus*, inicie a infusão de **Natreacor*** na velocidade de 0,1 mL/Kg/h, o que irá fornecer uma dose de infusão de 0,01 mcg/kg/min. Para calcular a velocidade da taxa de infusão para ofertar uma dose de 0,01 mcg/Kg/min, use a fórmula abaixo (Tabela 2).

Taxa de velocidade de infusão ajustada pelo peso:

$$\text{Velocidade de Infusão (mL/hora)} = \text{Peso do Paciente (Kg)} \times 0,1$$

Tabela 2: Velocidade de Infusão de Natreacor* Ajustada pelo Peso Corporal, para uma Dose de 0,01 mcg/Kg/min, depois do *bolus* (Concentração Final = 6 mcg/mL)

Peso do paciente (Kg)	Taxa de Fluxo de Infusão (mL/h)
60	6
70	7
80	8
90	9
100	10
110	11

Interações

O conservante metabissulfito de sódio é incompatível com **Natreacor***. Assim, medicamentos injetáveis que contenham o metabissulfito de sódio não devem ser administrados na mesma via de infusão de **Natreacor***.

A nesiritida é fisicamente e/ou quimicamente incompatível com formulações injetáveis de heparina, insulina, etacrinato de sódio, bumetanida, enalaprilato, hidralazina e furosemida. Estes fármacos não devem ser administrados concomitantemente em infusão com **Natreacor*** em um mesmo cateter intravenoso.

Natreacor* liga-se à heparina e, portanto, pode ligar-se à superfície heparinizada de um cateter, diminuindo a quantidade de nesiritida ofertada ao paciente durante algum tempo. Portanto, **Natreacor*** não deve ser administrado através de um cateter heparinizado, ou cateter de múltiplas vias contendo heparina em qualquer uma delas. A administração concomitante de heparina em infusão em um cateter separado é aceitável. A administração concomitante de heparina e **Natreacor*** na mesma veia não é aceitável.

O cateter deve ser lavado entre a administração de **Natreacor*** e o uso de drogas incompatíveis.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados antes da administração para a verificação de existência de partículas ou descoloração, sempre que o frasco permita.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Experiência de estudos clínicos

As reações adversas que ocorreram com frequência de pelo menos 3% durante as primeiras 24 horas de infusão de **Natreacor*** estão na Tabela 3.

Tabela 3: Reações adversas relatadas com frequência = 3% durante as primeiras 24 horas após o início da infusão em estudos clínicos controlados de **Natreacor***

Reações adversas	Ampla estudo duplo-cego controlado		Outros estudos de infusão prolongada***		
	Nitroglicerina EV (n=216)	Natreacor* Dose recomendada* (n=273)	Controle** (n=256)	Natreacor* mcg/kg/min	
				0,015 (n=253)	0,03 (n=246)
Cardiovascular					
Hipotensão	12%	11%	8%	22%	35%
Hipotensão sintomática	5%	4%	3%	11%	17%
Hipotensão assintomática	8%	8%	5%	12%	20%
Bradicardia	< 1%	1%	< 1%	3%	5%
Organismo como um todo					
Cefaléia	20%	8%	9%	9%	7%
Sistema nervoso					
Tontura	2%	3%	3%	6%	5%
Sistema digestivo					
Náusea	6%	4%	5%	9%	13%
Vômito	2%	1%	1%	2%	4%

* inclui ajuste de dose em 23 pacientes como descrito no item posologia

** inclui dobutamina, milrinona, nitroglicerina, placebo, dopamina, nitroprussiato ou amrinona

estudos em que **Natreacor foi administrado em infusão contínua por 24 horas

As reações adversas que não estão descritas na tabela acima, e que ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes que receberam qualquer das doses de **Natreacor*** mencionadas acima foram: aumento da creatinina, sudorese, prurido e *rash*.

Exames laboratoriais

A elevação da creatinina sérica > 0,5 mg/dL (44,2 µmol/L) acima da linha de base em qualquer período foi de 28% nos pacientes tratados com **Natreacor*** vs 21% no grupo de pacientes tratados com nitroglicerina EV (sem diferença estatística).

Efeito na mortalidade

Natreacor* não foi avaliado em estudo concebido ou com poder estatístico para avaliar a mortalidade com desfecho primário ou secundário grave.

Um grande estudo duplo-cego controlado incluiu 273 pacientes recebendo **Natreacor*** e 216 pacientes recebendo nitroglicerina EV. A taxa de mortalidade em trinta dias por qualquer causa não foi significativamente diferente entre **Natreacor*** e o controle, e foi de 8,1% no braço de **Natreacor*** e de 5,1% no braço da nitroglicerina (risco relativo de 1,56 [95% IC: 0,75-3,24]). A taxa de mortalidade em seis meses em pacientes recebendo **Natreacor*** ou nitroglicerina foi de 25,1% e 20,8% respectivamente (risco relativo de 1,22 [95% IC: 0,83-1,79]).

Em uma análise agrupada de estudos clínicos adequados e bem controlados, não foi observada nenhuma diferença estatística significativa em trinta dias (7 estudos), quando a mortalidade de qualquer causa com **Natreacor*** foi comparada com o tratamento controle (risco relativo de 30 dias 1,34 [95% IC: 0,85-2,11]). Dos 1059 pacientes tratados com **Natreacor*** nestes 7 estudos, 58 morreram em 30 dias por diferentes causas (estimativa de Kaplan-Meier de 5,5%) enquanto ocorreram 28 mortes dos 658 pacientes do controle (estimativa de Kaplan-Meier de 4,3%).

Não há diferença estatística significativa na mortalidade por qualquer causa nos 5 estudos em que dados de mortalidade foram coletados no dia 180 (risco relativo de 180 dias 1,08 [95% IC: 0,85-1,37]). No centésimo octogésimo dia de acompanhamento (5 estudos), 178/844 pacientes tratados com **Natreacor*** (estimativa de Kaplan-Meier de 21,5%) e 114/560 pacientes controle (estimativa Kaplan-Meier de 20,7%) morreram por diferentes causas.

Ocorreram poucas mortes nestes estudos, assim os limites de confiança ao redor das taxas de risco foram amplos. Os estudos foram pequenos e alguns potenciais e importantes desequilíbrios entre os grupos de tratamento ao início do estudo podem ter gerado efeitos cujas implicações são desconhecidas.

Experiência pós-comercialização

Adicionalmente aos dados dos estudos clínicos de segurança anteriormente mencionados, relatos espontâneos de reações adversas provenientes da experiência pós-comercialização mundial de **Natreacor*** estão listados abaixo. As reações adversas estão classificadas pela frequência usando a seguinte convenção:

Muito comum	(>1/10)
Comum	(>1/100, <1/10)
Pouco comum	(>1/1000, <1/100)
Raro	(>1/10000, <1/1000)
Muito raro	(<1/10000), incluindo relatos isolados.

A frequência obtida é reflexo das taxas de relatos espontâneos de reações adversas e não representa uma incidência fidedigna ou frequência, como as observadas em estudos clínicos ou epidemiológicos.

Relatos espontâneos de reações adversas na experiência pós-comercialização incluem:

Distúrbios do sistema imunológico: muito raro – reações de hipersensibilidade.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

A superdose reportada primariamente para o tratamento com **Natreacor*** foi decorrente de uma dose mal calculada ou um erro como um mal funcionamento da bomba de infusão ou de uma programação incorreta da mesma bomba. O evento adverso relatado com mais frequência na superdose de **Natreacor*** é a hipotensão, a qual pode ser assintomática e muitas vezes controlada com a suspensão da medicação, embora, em alguns casos ela pode persistir por muitas horas após essa suspensão. O tratamento da superdose de **Natreacor*** deve incluir a interrupção do tratamento e a administração de medidas de suporte.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Conserve sob refrigeração (2°C a 8°C). Proteger da luz. Não congelar.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A nesiritida é um peptídeo recombinante natriurético do tipo B humano (BNPh) produzido pela *E. coli* através da utilização de tecnologia de DNA recombinante. A nesiritida possui a mesma seqüência de 32 aminoácidos do peptídeo endógeno, que é produzido pelo ventrículo miocárdico.

Mecanismo de Ação

O BNP humano (BNPh) é secretado pelo ventrículo miocárdico em resposta ao esforço e existe em diversas isoformas no corpo humano. Níveis elevados de BNP foram associados à insuficiência cardíaca avançada e são considerados como mecanismo de compensação nesta doença. O BNPh circulante pode possuir menor bioatividade do que a nesiritida. O BNP humano exerce seus efeitos na vasculatura,

no coração e rins. O BNPh liga-se ao receptor particulado guanilato ciclase do músculo liso vascular e células endoteliais, levando ao aumento das concentrações intracelulares de monofosfato de guanosina 3'5' cíclico (GMPc) e relaxamento das células do músculo liso. O GMP cíclico serve como um segundo mensageiro para dilatar veias e artérias. A nesiritida demonstrou relaxar preparações isoladas dos tecidos arterial e venoso humano que foram pré-contraídas pela endotelina-1 ou pelo agonista alfa-adrenérgico, fenilefrina. O BNPh também suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona e tem efeitos natriuréticos e diuréticos.

Efeitos farmacodinâmicos

A nesiritida produz reduções dose-dependentes na pressão capilar pulmonar em cunha (PCP) e na pressão arterial sistêmica em pacientes com insuficiência cardíaca.

Com o esquema posológico recomendado 60% do efeito de 3 horas na redução da PCP, é obtido dentro de 15 minutos após o *bolus*, atingindo 95% do efeito de 3 horas na 1ª hora de uso da medicação. Aproximadamente 70% do efeito da redução da pressão arterial sistólica (PAS), de 3 horas, é alcançado dentro dos mesmos 15 minutos. A meia-vida farmacodinâmica de surgimento e desaparecimento do efeito hemodinâmico de **Natreacor*** é maior do que a meia-vida farmacocinética de 18 minutos poderia pressupor. Por exemplo, em pacientes que desenvolveram hipotensão sintomática, metade da recuperação da pressão arterial sistólica para o valor da condição basal foi observada após 60 minutos da descontinuação ou redução da dose de **Natreacor***. Quando ocorreu a infusão de doses maiores de **Natreacor***, a duração da hipotensão foi de várias horas em alguns casos. Após a descontinuação de **Natreacor***, a PCP a valores dentro de 10% da condição basal em 2 horas, sem efeito rebote da PCP para níveis acima do estado basal. Não há evidência de taquifilaxia para os efeitos hemodinâmicos de **Natreacor***.

Farmacocinética

Distribuição

Em pacientes com insuficiência cardíaca **Natrecor*** administrado por via endovenosa (EV) na forma de infusão ou *bolus*, exibiu um comportamento bifásico no plasma com volume médio de distribuição no estado de equilíbrio de 0,19 L/Kg.

Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal média da nesiritida é de aproximadamente 18 minutos. O clearance médio é de aproximadamente 9,2 mL/min/Kg.

A nesiritida é eliminada da circulação de maneira similar ao clearance endógeno do BNP através de três mecanismos independentes: ligação a receptores de clearance da superfície celular com subsequente internalização celular e proteólise lisossomal; clivagem proteolítica do peptídeo pelas endopeptidases, tal como a endopeptidase neutra, que está presente na superfície do endotélio do lúmen vascular; e filtração renal.

A análise da farmacocinética mostrou que o clearance da nesiritida é proporcional ao peso corporal, suportando a posologia de **Natrecor*** ajustada em função do peso corpóreo (mcg/kg/min).

Farmacocinética em Populações Especiais

Insuficiência Renal: Embora a nesiritida seja eliminada, em parte, pelo clearance renal, os dados clínicos sugerem que não são necessários ajustes da posologia nos pacientes com insuficiência renal. Os efeitos da nesiritida na pressão capilar pulmonar, índice cardíaco (IC) e pressão arterial sistólica (PAS) não foram significativamente diferentes nos pacientes com insuficiência renal crônica [creatinina sérica basal variando de 2 mg/dL (176,8 µmol/L) a 4,3 mg/dL (380,1 µmol/L)] quando comparados aos pacientes com função renal normal.

Outros: O clearance não foi influenciado significativamente pela idade, sexo, raça/etnia, concentração de BNPh endógena basal, gravidade da insuficiência cardíaca (conforme indicada pela pressão capilar pulmonar basal, IC basal ou classificação da *New York Heart Association* [NYHA]), ou pela administração concomitante de um inibidor da ECA.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Em um grande estudo duplo-cego controlado com 489 pacientes (246 pacientes requerendo cateter cardíaco direito), que necessitaram de hospitalização para o tratamento da ICC agudamente descompensada, os efeitos de **Natrecor*** foram comparados ao placebo e à nitroglicerina EV quando associada ao tratamento de base (diuréticos EV e orais, medicamentos cardíacos não EV, dobutamina e dopamina). Os pacientes com síndrome coronária - aguda, função sistólica preservada, arritmia e insuficiência renal, não foram excluídos. Os desfechos primários do estudo foram: a alteração na PCP em cunha em relação à condição de base e a alteração na dispnéia em relação à condição de base, avaliada depois de três horas. A ocorrência e persistência de hipotensão, quando observada, é relativamente mais longa com a administração de nesiritida (se comparada com a da nitroglicerina), foi também estudada.

Natrecor* foi administrado em *bolus* de 2 mcg/Kg durante, aproximadamente, 60 segundos, seguido pela infusão contínua da dose fixa de 0,01 mcg/Kg/min. Após um período de 3 horas, controlado por placebo, os pacientes recebendo placebo passaram a receber **Natrecor*** ou nitroglicerina de forma duplo-cega. A dose da nitroglicerina foi titulada a critério médico. Foi permitido aumentar a dose de **Natrecor*** (62 dos 124 pacientes) depois das 3 primeiras horas do tratamento se a PCP em cunha fosse ≥ 20 mmHg e a PAS fosse ≥ 100 mmHg, no subgrupo de pacientes tratados com o **Natrecor*** que estavam com monitoramento hemodinâmico central. Aumentos da dose (1 mcg/Kg em *bolus* seguidos por um aumento da dose de infusão em 0,005 mcg/Kg/min) foram permitidos a cada 3 horas, até uma dose máxima de 0,03 mcg/Kg/min. No geral, 23 pacientes deste subgrupo tiveram a dose do **Natrecor*** aumentada.

Em um estudo de dose-resposta duplo-cego, 127 pacientes que necessitaram hospitalização para IC sintomática foram randomizados para receber placebo ou uma das duas doses de **Natrecor*** (0,015 mcg/Kg/min precedidos por um *bolus* EV de 0,3 mcg/kg e 0,03 μ g/kg/min precedidos por um *bolus* EV de 0,6 mcg/Kg). O desfecho primário do estudo foi a alteração na PCP em cunha comparada à condição basal até 6 horas. Os efeitos sobre os sintomas também foram avaliados.

Efeitos nos Sintomas

Em um grande estudo duplo-cego controlado, os pacientes que receberam a dose recomendada de **Natreacor*** relataram uma maior melhora em sua dispnéia em 3 horas que os pacientes que receberam placebo ($p = 0,034$).

No estudo de dose-resposta duplo-cego, os pacientes que receberam as duas doses de **Natreacor*** (0,015 mcg/Kg/min precedida de administração EV em *bolus* de 0,3 mcg/Kg e 0,03 mcg/Kg/min precedida por administração EV em *bolus* de 0,6 mcg/Kg) relataram melhora na dispnéia em 6 horas maior que os pacientes que receberam o placebo ($p < 0,001$).

Efeitos Hemodinâmicos

A pressão capilar pulmonar em cunha (PCP), a pressão atrial direita (PAD), o índice cardíaco (IC) e as outras variáveis hemodinâmicas foram monitoradas em 246 pacientes cateterizados de um estudo duplo-cego controlado. Houve uma redução na PCP em cunha média nos 15 minutos do início da infusão de **Natreacor***, sendo que a maioria dos efeitos observados em 3 horas, foram atingidos nos primeiros 60 minutos da infusão.

A tabela e o gráfico abaixo resumem as alterações na PCP em cunha e em outras medidas durante as três primeiras horas.

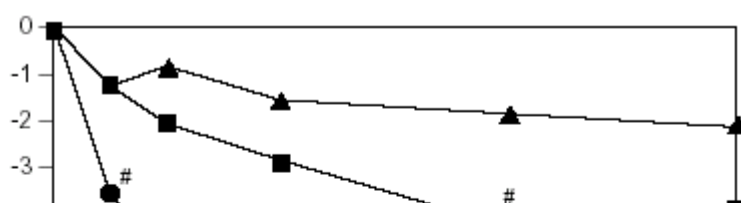
Alteração Hemodinâmica Média em Relação à Condição Basal

Efeito em 3 Horas	Placebo (n=62)	Nitroglicerina (n=60)	Natreacor* (n=124)
Pressão Capilar Pulmonar em cunha (mmHg)	-2,0	-3,8	-5,8 [‡]
Pressão Atrial Direita (mmHg)	0,0	-2,6	-3,1 [‡]
Índice Cardíaco (L/min/M ²)	0,0	0,2	0,1
Pressão Arterial Pulmonar Média (mmHg)	-1,1	-2,5	-5,4 [‡]
Resistência Vascular Sistêmica (dynes*seg*cm ⁻⁵)	-44	-105	-144
Pressão Arterial Sistólica [†] (mmHg)	-2,5	-5,7 [‡]	-5,6 [‡]

[†] Baseado em todos os pacientes tratados: placebo n=142; nitroglicerina n=143; **Natreacor*** n=204.

[‡] $p < 0,05$ comparado com o placebo.

Pressão capilar pulmonar em cunha em 3 horas



Mudança Média (mmHg)

Tempo desde o início da administração do medicamento do estudo

▲ Placebo

■ Nitroglicerina

● Natreacor*

p<0,05 em comparação ao placebo

Este estudo não constitui uma comparação de eficácia adequada com a nitroglicerina. Neste estudo, o grupo nitroglicerina forneceu um padrão de tratamento em regime usual.

Depois da descontinuação de **Natreacor***, a PCP em cunha retornou a menos de 10% do valor da condição basal em 2 horas, e não ocorreu aumento rebote para níveis acima dos observados no pré-tratamento. Não houve evidência de taquifilaxia aos efeitos hemodinâmicos de **Natreacor***.

Efeito no Débito Urinário

Em um grande estudo duplo cego controlado, no qual o uso de diuréticos não foi restringido, a alteração média no *status* de volume (débito menos crédito) durante as primeiras 24 horas nos grupos nitroglicerina e **Natreacor***, foi semelhante: 1279 ± 1455 mL e 1257 ± 1657 , respectivamente.

INDICAÇÕES

Natreacor* é indicado para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada que apresentem dispnéia em repouso ou aos mínimos esforços. Nesta população, o uso de **Natreacor*** reduziu a pressão capilar pulmonar em cunha e melhorou a dispnéia. **Natreacor*** deve ser utilizado como

terapia adicional nas situações em que a terapia convencional como, por exemplo diuréticos e nitratos, não for suficiente e onde o suporte vasodilatador for necessário.

CONTRA-INDICAÇÕES

Natreacor* é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes. **Natreacor*** não deve ser usado como tratamento primário em pacientes com choque cardiogênico ou em pacientes com pressão arterial sistólica < 90 mmHg ao início do tratamento.

MODO DE USAR

SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO

Preparação para injeção em *bolus* ou infusão EV

Natreacor* para administração em *bolus* deve ser extraído da bolsa preparada de infusão.

- 1- Reconstitua um frasco de **Natreacor*** adicionando 5 mL de diluente retirado de uma bolsa plástica preenchida com 250 mL de solução para administração EV sem conservantes, tais como: soro glicosado 5%; cloreto de sódio 0,9%; soro glicosado 5% e cloreto de sódio 0,45% ou soro glicosado 5% e cloreto de sódio 0,2%.
- 2- Não agite o frasco. Gire o frasco cuidadosamente até que todas as superfícies, incluindo a tampa, entrem em contato com o diluente permitindo a completa reconstituição do conteúdo. Use apenas se a solução estiver límpida e incolor.
- 3- **Retire todo conteúdo reconstituído do frasco de Natreacor*** e o adicione a uma bolsa com 250 mL de diluente. A bolsa de infusão deverá ser invertida várias vezes para assegurar uma completa mistura da solução. Isto fornecerá uma solução com concentração aproximada de 6 mcg/mL de nesiritida.
- 4- Inspeção visualmente a solução para verificar a existência de partículas ou descoloração. USAR A SOLUÇÃO RECONSTITUÍDA DENTRO DE 24 HORAS.

- 5- Prepare o equipo que será utilizado para a infusão com 5 mL da solução preparada, antes de conectar ao acesso vascular do paciente e antes de administrar o *bolus* ou de iniciar a infusão.

Administração da injeção em *bolus* e da infusão EV

Os dois passos seguintes descrevem a administração da dose recomendada de **Natreacor***:

Administração Intravenosa do *bolus*

Retire o volume do *bolus* (Tabela 4) da solução de infusão de **Natreacor***, e administre-o durante aproximadamente 60 segundos através de um acesso intravenoso.

$$\text{Volume do Bolus (mL)} = \text{Peso do Paciente (kg)} / 3$$

Tabela 4: Volume do *bolus* do Natreacor* Ajustado pelo Peso Corporal, Administrado Durante 60 Segundos (Concentração Final = 6 mcg/mL)

Peso do paciente (kg)	Volume do <i>bolus</i> (mL)
60	20,0
70	23,3
80	26,7
90	30,0
100	33,3
110	36,7

Administração da Infusão Contínua

Imediatamente após a administração do *bolus*, inicie a infusão de **Natreacor*** na velocidade de 0,1 mL/Kg/h, o que irá fornecer uma dose de infusão de 0,01 mcg/Kg/min.

Para calcular a velocidade da taxa de infusão para ofertar uma dose de 0,01 mcg/Kg/min, use a fórmula abaixo (Tabela 5).

Taxa de velocidade de infusão ajustada pelo peso:

$$\text{Velocidade de Infusão (mL/hora)} = \text{Peso do Paciente (kg)} \times 0,1$$

Tabela 5: Velocidade de Infusão de Natrecor* Ajustada pelo Peso Corporal, para uma Dose de 0,01 mcg/kg/min, depois do *bolus* (Concentração Final = 6 mcg/mL)

Peso do paciente (Kg)	Taxa de Fluxo de Infusão (mL/h)
60	6
70	7
80	8
90	9
100	10
110	11

Interações

O conservante metabissulfito de sódio é incompatível com **Natrecor***. Assim, medicamentos injetáveis que contenham o metabissulfito de sódio não devem ser administrados na mesma via de infusão de **Natrecor***.

A nesiritida é fisicamente e/ou quimicamente incompatível com formulações injetáveis de heparina, insulina, etacrinato de sódio, bumetanida, enalaprilato, hidralazina e furosemida. Estes fármacos não devem ser administrados concomitantemente em infusão com **Natrecor*** em um mesmo cateter intravenoso.

O conservante metabissulfito de sódio é incompatível com nesiritida. Assim, medicamentos injetáveis que contenham o metabissulfito de sódio não devem ser administrados na mesma via de infusão do **Natrecor***.

Natrecor* liga-se à heparina e, portanto, pode ligar-se à superfície heparinizada de um cateter, diminuindo a quantidade de nesiritida ofertada ao paciente durante algum tempo. Portanto, **Natrecor*** não deve ser administrado através de um cateter heparinizado ou cateteres de múltiplas vias contendo heparina em qualquer uma delas. A administração concomitante de heparina em infusão em um cateter separado é aceitável. A administração concomitante de heparina e **Natrecor*** na mesma veia não é aceitável.

O cateter deve ser lavado entre a administração de **Natrecor*** e o uso de drogas incompatíveis.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados antes da administração para a verificação de existência de partículas ou descoloração, sempre que o frasco permita.

POSOLOGIA

A dose recomendada de **Natreacor*** é 2 mcg/Kg em *bolus* intravenoso, seguido por infusão contínua de 0,01 mcg/kg/min. **Natreacor*** não deve ser iniciado em dose acima da dose recomendada. (Veja instruções no item Modo de Usar).

Se ocorrer hipotensão durante a administração, a dose de **Natreacor*** deve ser reduzida ou a administração deve ser interrompida e outras medidas para manter a pressão arterial devem ser adotadas (alterações na posição corporal, fluidos EV).

Em estudos clínicos, **Natreacor*** foi descontinuado quando ocorreu hipotensão sintomática e pôde ser reiniciado em uma dose reduzida em 30% (sem administração em *bolus*) uma vez que o paciente estivesse estabilizado. Devido à hipotensão causada por **Natreacor*** poder se prolongar (média de 2,2 horas, em um grande estudo duplo-cego controlado) um período de observação pode ser necessário antes de se reiniciar seu uso.

Ajuste de dose

A hipotensão é o evento adverso limitante da dose de **Natreacor***. Não inicie a administração de **Natreacor*** com doses superiores à dose em *bolus* recomendada de 2 mcg/Kg seguida de infusão de 0,01 mcg/Kg/min. Existe limitada experiência, em estudos clínicos, com o aumento da dose de **Natreacor*** acima da dose recomendada (23 pacientes, todos com monitoramento hemodinâmico central). Nestes pacientes, a infusão de **Natreacor*** foi aumentada em 0,005 mcg/Kg/ min (precedido de *bolus* de 1 mcg/Kg), não mais freqüente do que cada 3 horas, até uma dose máxima de 0,03 mcg/Kg/min. **Natreacor*** não deve ser titulado em intervalos mais frequentes.

Pacientes pediátricos (<18 anos)

A segurança e a eficácia de **Natreacor*** não foram estabelecidas em crianças.

Pacientes idosos (>65 anos)

Não é necessário ajustar a dose de **Natreacor*** para esta população de pacientes.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose de **Natreacor*** para esta população de pacientes.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose de **Natreacor*** para esta população de pacientes.

ADVERTÊNCIAS

Natreacor* deve ter seu emprego restrito a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, com dispnéia de repouso (classe IV NYHA) e congestão pulmonar ou sistêmica, admitidos em unidades de terapia intensiva ou semi-intensiva, que disponham de monitorização não invasiva ou invasiva da pressão arterial.

Natreacor* não deve ser utilizado para substituir diuréticos.

Natreacor* não deve ser utilizado:

- a. com o objetivo de melhorar a função renal.
- b. com o objetivo de aumentar a diurese.

Natreacor* não deve ser utilizado em infusão intermitente agendada eletivamente.

A administração parenteral de fármacos protéicos ou derivados da *E.coli* deve ser acompanhada de precauções apropriadas para o caso de uma reação alérgica ou inesperada.

A administração de **Natreacor*** deve ser evitada em pacientes com suspeita, ou que apresentem baixa pressão de enchimento cardíaco.

Natreacor* não é recomendado em pacientes para os quais agentes vasodilatadores não sejam apropriados, tais como pacientes com estenose valvar significativa, cardiomiopatia restritiva ou obstrutiva, pericardite constrictiva, tamponamento pericárdico ou outras condições em que o débito cardíaco seja dependente do retorno venoso, ou para pacientes com suspeita de ter baixas pressões de enchimento cardíaco.

Cardiovascular

Natreacor* pode causar hipotensão.

Em amplo estudo duplo-cego, controlado pacientes que receberam a dose recomendada com ou sem ajuste da mesma, a incidência de hipotensão sintomática nas primeiras 24 horas foi similar para **Natreacor*** (4%) e para nitroglicerina EV (5%).

Quando a hipotensão ocorreu, a duração da hipotensão sintomática foi maior com **Natreacor*** (média de 2,2 horas) do que com a nitroglicerina (média de 0,7 horas).

Em outro estudo clínico controlado, quando **Natreacor*** foi iniciado em doses maiores que a recomendada (0,015 e 0,03 mcg/Kg/min precedido de pequeno *bolus*), existiram mais episódios de hipotensão de intensidade e duração maiores.

A taxa de hipotensão sintomática pode ser aumentada nos pacientes com pressão arterial < 100 mmHg na condição de base e **Natreacor*** deve ser usado com cautela nestes pacientes. O potencial para hipotensão pode ser aumentado com a combinação de **Natreacor*** a outros medicamentos que possam causar hipotensão (como, por exemplo, inibidores da ECA) ou pelo início da administração em doses maiores que a dose recomendada (vide Posologia).

Natreacor* deve ser administrado apenas em ambientes nos quais a pressão sangüínea pode ser cuidadosamente monitorada, e a dose de **Natreacor*** deve ser reduzida ou descontinuada em pacientes que desenvolvam hipotensão.

Renal

Natreacor* pode afetar a função renal em indivíduos suscetíveis. Em pacientes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com **Natreacor*** pode estar associado ao aumento da creatinina sérica. Quando **Natreacor*** foi iniciado em doses maiores que as recomendadas, houve uma maior taxa de elevação da creatinina sérica sobre os valores basais, embora a taxa de insuficiência renal aguda e a necessidade de diálise não tenham aumentado. No trigésimo dia do período de acompanhamento, em um grande estudo duplo-cego controlado, 2% (5/216 pacientes) no grupo de nitroglicerina EV e 3% (9/273 pacientes) no grupo de **Natreacor*** necessitaram diálise pela primeira vez.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Gravidez: Não foi relatado até o momento se **Natreacor*** causa danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Um estudo de desenvolvimento de toxicidade

reprodutiva foi conduzido em coelhas prenhas utilizando doses de 1440 mcg/Kg/dia administrada por infusão constante durante 13 dias. Considerando esse nível de exposição (baseado no AUC, aproximadamente 500 vezes o valor em relação a dose recomendada para exposição humana). Não foram observados eventos adversos seja nos recém-nascidos ou durante o desenvolvimento fetal. **Natreacor*** deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos ao feto.

Amamentação: Não se sabe até o momento se o medicamento é excretado no leite materno. Portanto, deve-se ter cautela quando **Natreacor*** for administrado a mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não aplicável.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Não há recomendações especiais de ajustes de doses para o uso de **Natreacor*** em pacientes idosos (> 65 anos) ou portadores de insuficiência renal ou hepática.

A segurança e a eficácia da nesiritida não foram estabelecidas em crianças (<18 anos).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos específicos para avaliar o potencial de interações medicamentosas de **Natreacor***. Não foram detectadas interações medicamentosas nos estudos, exceto por um aumento da hipotensão sintomática nos pacientes que receberam inibidores da ECA via oral.

Durante os estudos clínicos, **Natreacor*** foi administrado concomitantemente com outros medicamentos, incluindo: diuréticos, digoxina, inibidores VO da ECA, anticoagulantes, nitratos VO, HMG-CoA inibidores da redutase, agentes antiarrítmicos da classe III, betabloqueadores, dobutamina, bloqueadores do canal de cálcio, antagonistas de receptor de angiotensina II e dopamina. Embora interações farmacocinéticas não tenham sido especificamente avaliadas, não parece haver evidência sugerindo qualquer interação farmacocinética clinicamente significativa.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Experiência de estudos clínicos

As reações adversas que ocorreram com frequência de pelo menos 3% durante as primeiras 24 horas de infusão de **Natreacor*** estão na Tabela 6.

*Tabela 6: Reações adversas relatadas com frequência = 3% durante as primeiras 24 horas após o início da infusão em estudos clínicos controlados de **Natreacor****

Reações adversas	Ampla estudo duplo-cego controlado		Outros estudos de infusão prolongada)***		
	Nitroglicerina EV (n=216)	Natreacor* Dose recomendada* (n=273)	Controle** (n=256)	Natreacor* mcg/kg/min	
				0,015 (n=253)	0,03 (n=246)
Cardiovascular					
Hipotensão	12%	11%	8%	22%	35%
Hipotensão sintomática	5%	4%	3%	11%	17%
Hipotensão assintomática	8%	8%	5%	12%	20%
Bradicardia	< 1%	1%	< 1%	3%	5%
Organismo como um todo					
Cefaléia	20%	8%	9%	9%	7%
Sistema nervoso					
Tontura	2%	3%	3%	6%	5%
Sistema digestivo					
Náusea	6%	4%	5%	9%	13%
Vômito	2%	1%	1%	2%	4%

* inclui ajuste de dose em 23 pacientes como descrito no item posologia

** inclui dobutamina, milrinona, nitroglicerina, placebo, dopamina, nitroprussiato ou amrinona

estudos em que **Natreacor foi administrado em infusão contínua por 24 horas

As reações adversas que não estão descritas na tabela acima, e que ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes que receberam qualquer das doses de **Natreacor*** mencionadas acima foram: aumento da creatinina, sudorese, prurido e *rash*.

Exames laboratoriais

A elevação da creatinina sérica > 0,5 mg/dL (44,2 µmol/L) acima da linha de base em qualquer período foi de 28% nos pacientes tratados com **Natreacor*** vs 21% no grupo de pacientes tratados com nitroglicerina EV (sem diferença estatística).

Efeito na mortalidade

Natreacor* não foi avaliado em estudo concebido ou com poder estatístico para avaliar a mortalidade com desfecho primário ou secundário grave.

Um grande estudo duplo-cego controlado incluiu 273 pacientes recebendo **Natreacor*** e 216 pacientes recebendo nitroglicerina EV. A taxa de mortalidade em trinta dias por qualquer causa não foi significativamente diferente entre **Natreacor*** e o controle, e foi de 8,1% no braço de **Natreacor*** e de 5,1% no braço da nitroglicerina (risco relativo de 1,56 [95% IC: 0,75-3,24]). A taxa de mortalidade em seis meses em pacientes recebendo **Natreacor*** ou nitroglicerina foi de 25,1% e 20,8%, respectivamente (risco relativo de 1,22 [95% IC: 0,83-1,79]).

Em uma análise agrupada de estudos clínicos adequados e bem controlados, não foi observada nenhuma diferença estatística significativa em trinta dias (7 estudos), quando a mortalidade de qualquer causa com **Natreacor*** foi comparada com o tratamento controle (risco relativo de 30 dias de 1,34 [95% IC: 0,85-2,11]). Dos 1059 pacientes tratados com **Natreacor*** nestes 7 estudos, 58 morreram em 30 dias por diferentes causas (estimativa Kaplan-Meier de 5,5%) enquanto ocorreram 28 mortes dos 658 pacientes do controle (estimativa Kaplan-Meier de 4,3%).

Não há diferença estatística significativa na mortalidade por qualquer causa nos 5 estudos em que dados de mortalidade foram coletados no dia 180 (risco relativo de 180 dias 1,08 [95% IC: 0,85-1,37]). No centésimo octogésimo dia de acompanhamento (5 estudos), 178/844 pacientes tratados com **Natreacor*** (estimativa Kaplan-Meier de 21,5%) e 114/560 pacientes do controle (estimativa Kaplan-Meier de 20,7%) morreram por diferentes causas.

Ocorreram poucas mortes neste estudo, assim o limite de confiança ao redor da taxa de risco foi amplo. Os estudos foram pequenos e alguns potenciais e importantes desequilíbrios entre os grupos de tratamento ao início do estudo podem ter gerado efeitos cujas implicações são desconhecidas.

Dados de estudos pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam nenhum perigo especial para os seres humanos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade com dose sequencial, desenvolvimento de toxicidade reprodutiva e genotoxicidade.

Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com nesiritida.

Experiência pós-comercialização

Adicionalmente aos dados dos estudos clínicos de segurança anteriormente mencionados, relatos espontâneos de reações adversas provenientes da experiência pós-comercialização mundial de **Natreacor*** estão listados abaixo. As reações adversas estão classificadas pela frequência usando a seguinte convenção:

Muito comum	(>1/10)
Comum	(>1/100, <1/10)
Pouco comum	(>1/1000, <1/100)
Raro	(>1/10000, <1/1000)
Muito raro	(<1/10000), incluindo relatos isolados.

A frequência obtida é reflexo das taxas de relatos espontâneos de reações adversas e não representa uma incidência fidedigna ou frequência, como as observadas em estudos clínicos ou epidemiológicos.

Relatos espontâneos de reações adversas na experiência pós-comercialização incluem:

Distúrbios do sistema imunológico: muito raro – reações de hipersensibilidade

SUPERDOSE

A superdose reportada primariamente para o tratamento com **Natreacor*** foi decorrente de uma dose mal calculada ou um erro como um mal funcionamento da bomba de infusão ou de uma programação incorreta da mesma bomba. O evento adverso relatado com mais frequência na superdose de **Natreacor*** é a hipotensão, a qual pode ser assintomática e muitas vezes controlada com a suspensão da medicação, embora, em alguns casos ela pode persistir por muitas horas após essa suspensão. O tratamento da superdose de **Natreacor*** deve incluir a interrupção do tratamento e a administração de medidas de suporte.

ARMAZENAGEM

As embalagens de **Natreacor*** devem ser mantidas sob refrigeração (2°C a 8°C), protegidas da luz e não devem ser congeladas.

DIZERES LEGAIS

MS 1.1236.3383

Resp.Téc.Farm: Marcos R. Pereira CRF-SP nº 12304

Fabricado por:

Hospira Inc.

1776 North Centennial Drive

McPherson, Kansas, Estados Unidos

Importado por:**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Presidente Dutra, Km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen-cilag.com.br (logo)

Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Cartucho.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. No United States patent rights are granted.