

Noratak®

JANSSEN-CILAG

AMZV

Zusammensetzung

Wirkstoff: Nesiritidum (ut Nesiritidum citras).

Hilfsstoffe: Mannitolum, Acidum citricum monohydricum, Natrii citras dihydricus.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Jede 5 ml-Durchstechflasche enthält: 1,5 mg Nesiritide (als Citrat).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Noratak ist indiziert zur intravenösen Behandlung erwachsener, hospitalisierter Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz mit Ruhedyspnoe oder bei minimaler Aktivität und Zeichen von Lungenstauung einschliesslich Lungenödem. In dieser Population reduzierte Noratak den pulmonalen Kapillardruck («Wedge»-Druck, PCWP) und verbesserte die Dyspnoe.

Dosierung/Anwendung

Noratak ist ausschliesslich für die intravenöse Anwendung vorgesehen.

Die empfohlene Standarddosis von Noratak ist eine intravenöse Bolusinjektion von 2 µg/kg mit anschliessender Dauerinfusion von 0,01 µg/kg/min. Dosis und Dauer der Behandlung müssen individuell auf den klinischen Zustand und das Ansprechen des Patienten auf das Produkt abgestimmt werden.

Bei Patienten, bei denen eine weitere Verbesserung des klinischen Zustands erforderlich ist, kann die Noratak-Infusion entsprechend des hämodynamischen und klinischen Ansprechens angepasst werden. Nach 3 Stunden kann bei Patienten mit einem angemessenen systolischen Blutdruck eine Dosiserhöhung in Erwägung gezogen werden.

Die Infusionsdosis kann um 0,005 µg/kg/min erhöht werden (bei vorhergehender Bolusinjektion von 1 µg/kg). Dies darf jedoch nicht häufiger als alle 3 Stunden bis zu einer Höchstdosis von 0,03 µg/kg/min erfolgen.

Bei starkem Absinken des anfänglichen systolischen Blutdrucks (Baseline) kann eine Reduktion der Dosis nötig sein. Falls der systolische Blutdruck unter 90 mm Hg sinkt, ist eine Reduktion der Infusionsdosis um 30% in Erwägung zu ziehen. Beim Auftreten einer symptomatischen Hypotonie oder eines kardiogenen Schocks wird ein Unterbruch der Behandlung empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Sobald der systolische Blutdruck wieder den Normalbereich erreicht und sich stabilisiert hat, kann die Infusion mit einer um 30% niedrigeren Dosis als zuvor (ohne Bolusverabreichung) wieder aufgenommen werden.

Zurzeit liegen nur beschränkte Erfahrungen für die Anwendung von Noratak über eine Dauer von mehr als 48 Stunden vor. Bei den meisten Patienten ist eine ausreichende Besserung zu verzeichnen, wodurch die Therapie mit einer Noratak-Infusionslösung noch innerhalb der ersten 48 Stunden abgeschlossen werden kann.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Der Infusionsschlauch muss mit einer Infusion von 25 ml vorgefüllt werden, bevor der Bolus verabreicht oder die Infusion begonnen wird.

Bolusinjektion mit anschliessender Infusion: Nach der Vorbereitung des Infusionsbeutels (siehe unter «Zubereitung der Lösung») wird dem Noratak-Infusionsbeutel das Bolusvolumen (siehe Dosierungstabelle) entnommen und über etwa 60 Sekunden intravenös verabreicht. Sofort nach der Verabreichung des Bolus wird Noratak mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,1 ml/kg/h infundiert. Bei dieser Flussrate wird eine Nesiritide-Infusionsdosis von 0,01 µg/kg/min abgegeben.

Die Berechnung des korrekten Bolusvolumens und der Infusionsgeschwindigkeit zur Abgabe von 0,01 µg/kg/min erfolgt anhand der folgenden Formeln (oder anhand der folgenden Dosierungstabelle):

Bolusvolumen [ml] = Gewicht des Patienten [kg] : 3.

Infusionsgeschwindigkeit [ml/h] = 0,1 × Gewicht des Patienten [kg].

Gewichtadaptiertes Nesiritide-Bolusvolumen und Infusionsgeschwindigkeit (Bolus mit 2 µg/kg und anschliessende Infusion mit einer Dosierung von 0,01 µg/kg/min).

Gewicht des Patienten (kg)	Bolusvolumen (ml)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)
40	13,3	4
50	16,7	5
60	20,0	6
70	23,3	7
80	26,7	8
90	30,0	9
100	33,3	10
110	36,7	11

Art der Anwendung

Ausführliche Informationen zur Applikation von Noratak können der obenstehenden Tabelle unter «Spezielle Dosierungsanweisungen» sowie unter «Hinweise für die Handhabung» für die Zubereitung der intravenösen Bolusinjektion und der Infusionen von Noratak entnommen werden.

Überwachung

Eine invasive hämodynamische Überwachung ist nicht notwendig, obwohl der Blutdruck während der Behandlung regelmässig kontrolliert werden muss, bis sich der klinische Zustand des Patienten stabilisiert hat (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kinder und Jugendliche (<18 Jahre)

Daten zur Anwendung von Noratak bei Patienten unter 18 Jahren liegen nicht vor. Die Anwendung in dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Niereninsuffizienz

Die Anwendung von Noratak wurde bei Patienten mit Nierenversagen nicht detailliert untersucht. Noratak kann bei prädisponierten Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion verursachen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kontraindikationen

Die Anwendung von Noratak ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- kardiogenem Schock,
- systolischem Blutdruck <90 mm Hg zu Beginn der Therapie,
- Überempfindlichkeit gegenüber Nesiritide oder einem der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Allgemein

Bei der parenteralen Verabreichung von proteinhaltigen bzw. aus E. Coli gewonnenen Arzneimitteln sollten für den Fall einer allergischen oder anderen unerwünschten Reaktion begleitend angemessene Vorsichtsmassnahmen unternommen werden. Für Noratak liegen keine Berichte allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen vor.

Noratak wird nicht als Ersatz für Diuretika empfohlen (s. auch unter «Eigenschaften/Wirkungen»).

Mortalität

In den Studien des Entwicklungsprogramms von Nesiritide wurde bezüglich Mortalität kein Vorteil von Nesiritide im Vergleich zur Standardtherapie beobachtet.

Dabei gab es einen nicht-signifikanten Trend zu einem höheren Mortalitätsrisiko nach 30 Tagen unter Nesiritide im Vergleich zur Standardbehandlung.

Für die Inzidenz der in den Studien beobachteten Mortalität nach 30 und 180 Tagen, siehe unter «Eigenschaften/Wirkungen».

Hypotonie

Noratak kann eine Hypotonie verursachen. Beim Auftreten einer symptomatischen Hypotonie oder eines kardiogenen Schocks wird ein Abbruch der Behandlung und die Einleitung geeigneter Massnahmen zur Stützung des Blutdrucks empfohlen. Bei starkem Absinken des anfänglichen systolischen Blutdrucks (Baseline) kann die Dosis des Arzneimittels reduziert werden.

Im Rahmen der VMAC-Studie (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) lag die Inzidenz von symptomatischer Hypotonie in den ersten 24 Stunden bei Patienten, die entweder die empfohlene Nesiritide-Dosis (2 µg/kg Bolusinjektion mit anschliessender Dauerinfusion von 0,01 µg/kg/min) oder die einstellbare Nesiritide-Dosis erhalten hatten, bei ähnlichen Werten für Nesiritide (4–5%) und intravenös verabreichtem Nitroglycerin (5%). Unter Berücksichtigung der klinischen Praxis, muss der Blutdruck während der Behandlung und bis zur klinischen Stabilisierung des Patienten regelmässig überwacht werden. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit einem niedrigen systolischen Blutdruck. Noratak sollte nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck <90 mm Hg verwendet werden (siehe «Kontraindikationen»). Bei Patienten mit einem anfänglichen systolischen Blutdruck (Baseline) <100 mm Hg kann eine symptomatische Hypotonie häufiger auftreten, so dass Noratak bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden ist.

Das Einsetzen und die Stärke der Wirkungen auf den Blutdruck waren für Nesiritide und Nitroglycerin ähnlich. Im Vergleich zu Nitroglycerin war die Hypotonie bei Nesiritide tendenziell langanhaltender, und zwar bis zu mehreren Stunden (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Unter einer Therapie mit Nesiritide kann bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können (z.B. ACE-Hemmer) ein erhöhtes Hypotoniepotential bestehen.

Da über die gleichzeitige Verabreichung von Noratak mit intravenös applizierten Vasodilatoren wie Nitroglycerin, Nitroprussid, Milrinon oder ACE-Hemmern, keine Daten vorliegen, ist die Gabe von Noratak mit diesen Arzneimitteln nicht zu empfehlen.

Bei folgenden Patientengruppen ist die Verwendung von Noratak nicht zu empfehlen

Die Verwendung von Noratak wurde bei Patienten mit einer ST-Segment-Erhöhung, einem akuten Herzinfarkt oder einer Myokardischämie mit sofortigem Handlungsbedarf nicht untersucht, so dass Noratak bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen werden kann.

Noratak wird bei Patienten, für die ein potenter intravenöser Vasodilatator ungeeignet ist, z.B. Patienten mit hochgradiger Klapfenstenose, restriktiver oder obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis, Perikardtamponade oder anderen Erkrankungen, bei denen das Herzminutenvolumen vom venösen Rückstrom abhängig ist, oder bei Patienten mit Verdacht auf einen niedrigen kardialen Füllungsdruck, nicht empfohlen.

Leberinsuffizienz

Obwohl Patienten mit Leberinsuffizienz von den klinischen Studien nicht ausgeschlossen worden sind, sind nur wenige Daten über diese Patientengruppe vorhanden. Deshalb sollte Noratak bei Patienten mit Leberinsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Niereninsuffizienz

Noratak kann bei prädisponierten Patienten die Nierenfunktion beeinträchtigen. Da unter einer Therapie mit Vasodilatoren bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Prädisposition für Hypovolämie sowie ein erhöhtes Hypotonierisiko besteht, ist Noratak bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion eventuell von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems abhängig ist, kann eine Behandlung mit Nesiritide mit einer Urämie einhergehen. In klinischen Studien, in welchen die Nesiritide Initialdosis höher als 0,01 µg/kg/min (0,015 und 0,03 µg/kg/min), wurde ein Kreatininanstieg über den Ausgangswert im Vergleich zur Standardtherapie häufiger beobachtet. Eine akute Niereninsuffizienz wurde jedoch nicht häufiger beobachtet und auch eine Dialyse war nicht häufiger notwendig. In der VMAC Studie benötigten 5 Patienten in der Nitroglyzeringruppe (2%) und 9 Patienten in der Nesiritidegruppe (3%) während der 30 Tages Follow-up Periode zum ersten Mal eine Dialyse.

Interaktionen

Während den klinischen Studien wurde Noratak mit verschiedensten anderen Arzneimitteln gleichzeitig angewendet. Die Pharmakokinetik von Nesiritide wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von oralen ACE-Hemmern nicht beeinflusst. Obwohl weitere pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen nicht speziell untersucht worden sind, liegen keine Hinweise auf klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen vor.

Die gleichzeitige Verabreichung von Nesiritide mit intravenös-applizierten Vasodilatoren wie Nitroglycerin, Nitroprussid, Milrinon oder ACE-Hemmern, wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen wurden nur bei Patienten, die orale ACE-Hemmer erhielten, festgestellt. Bei diesen Patienten nahm die Inzidenz einer symptomatischen Hypotonie zu (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nesiritide bei schwangeren Frauen vor.

Tierstudien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt (siehe «Präklinische Daten»).

Das Risiko für den Menschen ist unbekannt. Noratak darf nur in zwingenden Fällen während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nesiritide in die Muttermilch übergeht. Noratak sollte daher bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

In Anbetracht der mit Noratak zu behandelnden Krankheit (akute dekompensierte Herzinsuffizienz) ist nicht anzunehmen, dass diese Patienten Fahrzeuge oder Maschinen bedienen werden.

Unerwünschte Wirkungen

Die Inzidenz von unerwünschten Wirkungen bei Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz war vor allem kardiovaskulären Ursprungs und erwartungsgemäss hoch. Im Allgemeinen war in klinischen Studien die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen unter Nesiritide ähnlich wie bei den Kontrollgruppen. Unerwünschte Reaktionen, die in klinischen Studien während und bis zu 14 Tagen nach der Behandlung aufgetreten waren und bei denen eine Verbindung mit Nesiritide zumindest vermutet wurde, sind nachstehend nach Häufigkeit und Organsystem aufgeführt. Das Auftreten wird bezeichnet als sehr häufig >1/10, häufig >1/100 und <1/10.

Herz-Kreislauf-System

Sehr häufig (>10%): Symptomatische und asymptomatische Hypotonie, nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie.

Häufig (>1%–<10%): Bradykardie, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris, Vorhofflimmern.

Nervensystem

Häufig (>1%–<10%): Schwindel, Verwirrtheit.

Magen-Darm-Trakt

Sehr häufig (>10%): Übelkeit.

Häufig (>1%–<10%): Erbrechen.

Stoffwechsel und Ernährung

Häufig (>1%–<10%): Hypokaliämie.

Atemwege, Thorax und Mediastinum

Häufig (>1%–<10%): Dyspnoe.

Nieren und Harnwege

Häufig (>1%–<10%): Kreatininanstieg.

Allgemeine Erkrankungen und Affektionen an der Injektionsstelle

Sehr häufig (>10%): Kopfschmerzen.

Häufig (>1%–<10%): Schwitzen.

Mortalität

Für die Inzidenz der in den Studien beobachteten Mortalität nach 30 und 180 Tagen, siehe unter «Eigenschaften/Wirkungen».

Hypotonie

Wie bei vasodilatierenden Arzneimitteln (z.B. Nitroglycerin) zu erwarten ist, war Hypotonie auch bei Noratak die häufigste unerwünschte Wirkung (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Mit steigender Nesiritide-Dosis gab es in den Langzeitinfusionsstudien Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz an ausgeprägten Hypotonien. In der VMAC-Studie war unter einer Nesiritide-Dosis von 0,01–0,03 µg/kg/min bis zu 24 Stunden eine ähnliche Inzidenz an asymptomatischer und symptomatischer Hypotonie (8% bzw. 4–5%) wie unter Nitroglycerin (8% bzw. 5%) festzustellen.

Das Einsetzen und die Stärke der Wirkungen waren für Nesiritide und Nitroglycerin vergleichbar. Im Vergleich zu Nitroglycerin war die symptomatische Hypotonie bei Nesiritide tendenziell langanhaltender (2,2 Stunden unter Nesiritide versus 0,7 Stunden unter

Nitroglycerin), wobei dies bei Patienten mit symptomatischer Hypotonie nicht von unerwünschten Folgeerscheinungen begleitet war.

Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Nesiritide wegen symptomatischer Hypotonie abgebrochen werden musste, war innerhalb von 15 Minuten eine Besserung des systolischen Blutdruckes zu verzeichnen. Im Allgemeinen konnte eine vollständige Erholung innerhalb von 2 Stunden beobachtet werden, wobei einige Schübe bis zu 5 Stunden dauerten.

Kopfschmerzen sind anerkannte Begleiterscheinungen vasodilatierender Therapien. In der VMAC-Studie war die Inzidenz von Kopfschmerzen unter Nesiritide (9%) geringer als unter Nitroglycerin (20%).

Wie bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz zu erwarten ist, waren Störungen des Herzrhythmus und der Herzfrequenz in allen Behandlungsgruppen des klinischen Studienprogramms festzustellen. In der VMAC-Studie waren diese Berichte innerhalb der Behandlungsgruppen jedoch relativ selten und von vergleichbarer Häufigkeit für Nesiritide und Nitroglycerin. In der PRECEDENT-Studie (Prospective, Randomised Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natreacor Therapy) ergab sich ein geringeres Arrhythmiepotential für Noratak als für Dobutamin.

Von ihrer Art her entsprechen die in Erfahrungsberichten erfassten unerwünschten Ereignisse dem im Rahmen des klinischen Studienprogramms für Noratak ermittelten Sicherheitsprofil.

Überdosierung

Zu einer versehentlichen Überdosierung liegen nur begrenzte Daten vor. Diese konnten nicht mit unerwünschten Reaktionen in Zusammenhang gebracht werden. Die erwartete Reaktion wäre jedoch ein übermässiger Blutdruckabfall, welcher durch einen Abbruch oder eine Reduktion der Nesiritide-Dosis sowie der Einleitung geeigneter Massnahmen behandelt werden sollte.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: C01DX19

Wirkungsmechanismus

Nesiritide ist ein rekombinantes humanes natriuretisches Peptid vom B-Typ (hBNP); es hat dieselbe 32-Aminosäuresequenz wie das endogene Peptidhormon, das vom ventrikulären Myokard produziert wird.

hBNP bindet an die spezifischen Guanylatcyclase-Rezeptoren der glatten Gefässmuskulatur und der Endothelzellen und führt dadurch zu erhöhten intrazellulären Konzentrationen an zyklischem Guanosin-3'5'-Monophosphat (cGMP) und zur Relaxation glatter Muskelzellen. cGMP führt als second messenger zur venösen und arteriellen Vasodilatation. Zudem hat hBNP eine natriuretische und diuretische Wirkung und senkt die Aldosteron-Konzentrationen.

hBNP gilt daher als einer der hauptsächlichen physiologischen Abwehrmechanismen des Körpers gegen Volumenüberlastung und Hypertonie. Tatsächlich ist die physiologische Konzentration von hBNP bei Patienten mit systolischer und diastolischer Dysfunktion und beim Vorliegen einer Herzhypertrophie erhöht.

Pharmakodynamik

In vitro wurden die vasodilatatorischen Eigenschaften von Nesiritide auf humanem arteriellem und venösem Gewebe aufgezeigt. Tierstudien belegen, dass Nesiritide den Blutdruck senken und Harnvolumen sowie Natriumausscheidung erhöhen kann, ohne signifikante Wirkung auf die Kaliumausscheidung im Harn.

Klinische Wirksamkeit

Entsprechend den klinischen Manifestationen der akuten dekompensierten Herzinsuffizienz bestehen die Therapieziele in einer raschen Symptombekämpfung und Stabilisierung des hämodynamischen Zustands des Patienten.

Nesiritide wurde in einer Reihe von Studien untersucht, in denen das Arzneimittel mittels intravenöser Infusion und vorgängiger intravenöser Bolusinjektion verabreicht wurde (Langzeitinfusionsstudien). In den klinischen Studien wurde ein breites Patientenspektrum bezüglich dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (61% Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II–III; 36% Patienten mit NYHA-Klasse IV) und der zugrundeliegenden Ätiologie untersucht. Entsprechend einer solchen Population hatten die Patienten mehrere Begleiterkrankungen wie Diabetes und Hypertonie, wodurch eine zahlreiche Begleitmedikation angewendet wurde. Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und erhaltener systolischer Funktion wurden in die VMAC-Studie aufgenommen, wobei Arrhythmien- und Niereninsuffizienz-Patienten nicht ausgeschlossen wurden. In den Langzeitinfusionsstudien führte eine intravenöse Verabreichung von Nesiritide in Dosen von 0,01 bis 0,03 µg/kg/min – neben einer Besserung der Symptome beim Herzversagen – zu einer anhaltenden und raschen Senkung des pulmonalen Kapillardrucks («Wedge»-Druck, PCWP) und anderer hämodynamischer Parameter. Diese Wirkungen wurden nach einer kurzfristigen Verabreichung von Nesiritide bei etwa 57% der Patienten beobachtet, die 24 bis 72 Stunden lang mit Nesiritide-Dosen von 0,01 bis 0,03 µg/kg/min behandelt worden waren. In der VMAC-Studie hielten diese Auswirkungen auf den PCWP bis zu 24 Stunden an (siehe unten).

Ausserdem wurde auch nachgewiesen, dass Nesiritide in höheren Dosen als 0,01 µg/kg/min (0,015 und 0,03 µg/kg/min) eine dosisabhängige Diurese und Natriurese bewirkt. Wurde Noratak initial in höheren Dosen als der empfohlenen Dosis von 0,01 µg/kg/min (0,015 und 0,03 µg/kg/min) gegeben, war das Serum-Creatinin häufiger über dem Basiswert als bei Standardtherapien, obwohl der Anteil akuten Nierenversagens und notwendiger Dialyse nicht erhöht war. Klinische Studien, welche den Einsatz von Nesiritide als Ersatz für Diuretika bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz unterstützen, sind nicht durchgeführt worden. Noratak wird daher nicht als Ersatz für Diuretika empfohlen.

In der doppelblinden, multizentrischen VMAC-Studie wurden 489 Patienten randomisiert, bei denen die Behandlung einer symptomatischen akuten dekompensierten Herzinsuffizienz notwendig war. Die Studie verglich die Wirkungen von Nesiritide (Standarddosis einer intravenösen Bolusinjektion von 2 µg/kg mit anschliessender Dauerinfusion von 0,01 µg/kg/min) mit Placebo und Nitroglycerin als Zusatzmedikation zu einer Basistherapie (intravenöse und orale Diuretika; nicht-intravenöse Herzmittel; Dobutamin und Dopamin).

Nesiritide bewirkte eine rasche Reduktion des PCWP sowie eine Verbesserung der Symptome bei Atemnot. Die positiven Effekte waren 3 Stunden nach Therapiebeginn statistisch stärker ausgeprägt als unter Placebo (Zeitpunkt des primären Endpunkts). Im Vergleich zu Nitroglycerin hatte Nesiritide einen rascheren Wirkeintritt (innerhalb von 15 Minuten) und bewirkte eine signifikant stärkere Senkung des PCWP bis zu 3 Stunden ohne Wirkungsabschwächung. Diese Unterschiede zwischen den Therapiegruppen wurden bis zu 24 Stunden aufrechterhalten. Die Verbesserung des hämodynamischen Zustands wurde ohne Anstieg der Herzfrequenz erreicht. In Übereinstimmung mit dem erwarteten hämodynamischen Profil wird Hypotonie als die häufigste Nebenwirkung angegeben (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Bei Patienten, bei denen sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Nesiritide-Behandlung aufgrund einer symptomatischen Hypotonie als erforderlich erwiesen hatte, wurde eine Besserung der

systolischen Blutdruckwerte innerhalb von 15 Minuten beobachtet. Im Allgemeinen konnte eine vollständige Erholung innerhalb von 2 Stunden beobachtet werden, wobei diese in einigen Fällen bis zu 5 Stunden dauern konnte. Mit beiden Pharmaka wurde eine bis zu 24 Stunden anhaltende Besserung der Dyspnoe erreicht.

Im Gegensatz zu Nitroglycerin, dessen Dosierung regelmässig angepasst werden musste, wurde eine klinische Besserung zu einem grossen Teil mit der Standarddosis von Nesiritide erreicht, und dies sogar in Fällen, wo eine Dosisanpassung zulässig war.

Obwohl in der VMAC-Studie kein Gesamtunterschied in Bezug auf die Netto-Urinausscheidung zwischen den Gruppen feststellbar war, war die gleichzeitige Verabreichung von Diuretika unter Nesiritide seltener (88%) als unter Nitroglycerin (94%).

In einer veröffentlichten klinischen Studie konnte die vasodilatierende Wirkung von Nesiritide auf das humane Herzkranzgefässsystem durch eine Steigerung des Blutflusses in den Koronararterien und einer geringeren Sauerstoffaufnahme im Myokard gezeigt werden.

In der multizentrischen, offenen Vergleichsstudie (PRECEDENT-Studie) wurden hauptsächlich kardiale Sicherheitsparameter im Vergleich zu Dobutamin untersucht. Beide Arzneimittel verbesserten den klinischen Gesamtzustand und die spezifischen Symptome einschliesslich der Dyspnoe. Entsprechend seiner vasodilatierenden Eigenschaften zeigte Noratak eine höhere Inzidenz von asymptomatischer und symptomatischer Hypotonie als Dobutamin. Das arrhythmogene Potential unter Noratak war hingegen geringer ausgeprägt als unter Dobutamin. Bei 10% der Dobutamin behandelten Patienten kam es zu einer 10-fachen Zunahme einer ventrikulären Ektopie, während bei keinem der mit Noratak behandelten Patienten eine Zunahme beobachtet wurde.

Die wiederholte Anwendung bei einer begrenzten Anzahl von Patienten ergab keine Hinweise auf eine immunogene Reaktion auf Noratak.

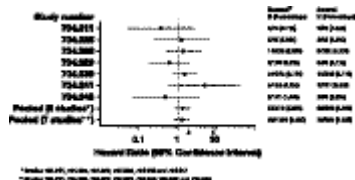
Mortalität

Obwohl die Nesiritide-Studien nicht speziell auf die Untersuchung der Mortalität ausgerichtet waren, entsprechen die beobachteten Raten den Erwartungen in dieser Patientengruppe, in welcher eine beachtliche Ko-Morbidität besteht und Begleittherapien angewendet werden. Sieben klinische Studien mit Nesiritide (1717 Patienten) decken die Gesamtheit des klinischen Datenmaterials ab. Dabei lag die 30-Tage-Mortalitätsrate in der Nesiritide-Gruppe bei 5,3% und in der mit Standard-Arzneimitteln behandelten Gruppe bei 4,3%. In den vier klinischen Studien, in denen auch die 180-Tage-Mortalitätsrate erhoben wurde, lag diese bei 21,7% bei der Nesiritide-Gruppe und bei 21,5% bei der Vergleichsgruppe. Keiner dieser Unterschiede erreichte statistische Signifikanz.

In unten stehender Darstellung sind die Daten von sieben Studien mit 30 Tagesdaten dargestellt. Es werden das relative Risiko und die Konfidenzintervalle der Mortalitätsdaten für randomisiert und mit Nesiritide behandelten Patienten im Vergleich zu aktiven Kontrollen bis zum Tag 30 abgebildet (Studie 311, Studie 325, Studie 326, Studie 329 (= PRECEDENT), Studie 339 (= VMAC), Studie 341 (= PROACTION) und Studie 348 (= FUSION 1).

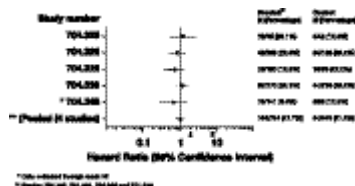
Die Abbildung (in logarithmischer Skala) beinhaltet auch einen Plot für die sechs Studien (n= 1507), wie auch für alle sieben Studien (n= 1717), welche kombiniert hospitalisierte oder Patienten auf der Notfallstation beinhaltet. Die Prozentzahl stellt die Kaplan-Meier-Schätzung dar.

Relative Risiken bei Tag 30



Unten stehende Abbildung zeigt das relative Risiko der 180 Tagesmortalität bei randomisierten und behandelten Patienten von allen vier einzelnen Studien, bei welchen die 180 Tages-Mortalität untersucht wurde, sowie auch das relative Risiko der Mortalität bei Woche 16 in der Studie 348 (es wurden keine 180 Tages-Mortalitätsdaten erhoben) und die 180 Tagesmortalität mit den gepoolten Daten von vier Studien (n= 1167).

Relative Risiken bei Tag 180



Es gab wenige Todesfälle in diesen Studien, so dass die Konfidenzintervalle für die Mortalität breit sind. Die Studien sind so klein, dass potentiell wichtige Dysbalancen in der Baseline der Patienten zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden können.

Pharmakokinetik

Das Verteilungsvolumen im Steady State, die Plasmaclearance und die terminale Eliminationshalbwertszeit waren nicht dosisabhängig.

Absorption

Ausgehend von der ermittelten mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit werden Steady State-Plasmakonzentrationen von Nesiritide nach einer intravenösen Dauerinfusion rasch erreicht (ein Steady State wird zu ca. 90% innerhalb einer Stunde erreicht).

Distribution

Nesiritide hat im Steady State ein mittleres Verteilungsvolumen von 0,19 l/kg.

Metabolismus und Elimination

Der Eliminationsmechanismus von Nesiritide wurde beim Menschen nicht speziell untersucht. Aus präklinischen Studien geht hervor, dass Nesiritide wahrscheinlich über mehrere Wege eliminiert wird, u.a. über eine Bindung an den natriuretischen Clea-

rance-Rezeptor, Hydrolyse durch neutrale Endopeptidasen und glomeruläre Filtration des intakten Peptids. Nesiritide hat eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 18 Minuten und eine mittlere Clearance von etwa 9,2 ml/kg/min.

Es wurde nachgewiesen, dass sich die Clearance dem Körpergewicht entsprechend verändert, was die Anwendung gewichts-adaptierter Dosen von Nesiritide nahelegt.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Clearance von Nesiritide wird durch das Alter nicht signifikant beeinflusst. Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entspricht dem der Allgemeinbevölkerung. Deshalb ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Niereninsuffizienz

Obwohl die Niere wahrscheinlich eine Rolle bei der Clearance von Nesiritide spielt, weisen die klinischen Daten darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz nicht erforderlich ist.

Leberinsuffizienz

Zwar wurden Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aus den klinischen Studien nicht ausgeschlossen, aber die Auswirkungen von Leberinsuffizienz auf pharmakokinetische Parameter von Nesiritide wurden nicht spezifisch untersucht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Präklinische Daten

Aus präklinischen Daten gehen keine besonderen Risiken für Menschen hervor.

Für Nesiritide wurden keine Studien über die reproduktive Toxizität und das karzinogene Potential durchgeführt. Im Ames-Test zeigte Nesiritide *in vitro* kein mutagenes Potential. Weitere genotoxische Studien wurden nicht durchgeführt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Chemische/physikalische Wechselwirkungen

Noratak ist physikalisch und/oder chemisch inkompatibel mit injizierbaren Darreichungsformen von Heparin, Insulin, Etacrynat-Natrium, Bumetanid, Enalaprilat, Hydralazin und Furosemid. Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig als Infusionen mit Noratak über denselben intravenösen Katheter verabreicht werden. Das Konservierungsmittel Natriummetabisulfit ist inkompatibel mit Noratak. Injizierbare Arzneimittel, die Natriummetabisulfit enthalten, dürfen nicht über denselben Infusionsschlauch verabreicht werden wie Noratak.

Der Katheter muss zwischen der Anwendung von Noratak und inkompatiblen Arzneimitteln und Konservierungsmitteln gespült werden.

Nesiritide bindet an Heparin und könnte daher an die Heparinbeschichtung eines Katheters binden. Die über einen bestimmten Zeitraum an den Patienten abgegebene Nesiritidemenge könnte dadurch reduziert werden. Noratak darf aus diesem Grund nicht über einen zentralen heparinbeschichteten Katheter verabreicht werden. Die gleichzeitige Anwendung einer Heparininfusion über einen gesonderten Katheter ist zulässig (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution

24 Stunden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Behältnis in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte Noratak-Lösungen können bis zu 24 Stunden bei einer Temperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden; sie müssen vor Licht geschützt und dürfen nicht eingefroren werden.

Hinweise für die Handhabung

Zubereitung der Lösung

Eine Durchstechflasche mit 1,5 mg Nesiritide wird durch Zugabe von 5 ml Infusionslösung aufbereitet, die einem 250 ml-Plastikinfusionsbeutel entnommen worden ist. Die folgenden konservierungsmittelfreien Infusionslösungen werden zur Rekonstitution empfohlen:

- 5% Glucose-Injektion,
- 0,9% Natriumchlorid-Injektion,
- 5% Glucose + 0,45% Natriumchlorid-Injektion,
- 5% Glucose + 0,2% Natriumchlorid-Injektion.

Durchstechflasche nicht schütteln. Durchstechflasche vorsichtig schwenken, so dass die gesamte Oberfläche, einschliesslich des Stopfens, in Kontakt mit der Infusionslösung kommt, um ein vollständiges Auflösen sicherzustellen. Nur klare, absolut farblose Lösungen verwenden.

Der gesamte Inhalt der vorbereiteten Noratak-Durchstechflasche wird nun entnommen und dem 250 ml-Plastikinfusionsbeutel zugegeben. Dies ergibt eine Lösung mit einer Nesiritide-Konzentration von ca. 6 µg/ml. Der Infusionsbeutel sollte mehrmals umgedreht werden, um ein vollständiges Durchmischen der Lösung sicherzustellen.

Die rekonstituierte Lösung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden, da Noratak kein Konservierungsmittel enthält. Parenterale Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung hin kontrolliert werden.

Rekonstituierte Noratak-Lösungen können bis zu 24 Stunden bei einer Temperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden; sie müssen vor Licht geschützt und dürfen nicht eingefroren werden (vgl. «Lagerungshinweise»).

Zulassungsnummer

56356 (Swissmedic).

Zulassungsinhaberin

Janssen-Cilag AG, 6341 Baar.

Stand der Information

Oktober 2006.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2007 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [10.10.2007]