FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cleviprex 0,5 mg/ml emulsión inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de emulsión inyectable contiene 0,5 mg de clevidipino
Un vial de 50 ml de emulsión contiene 25 mg de clevidipino.
Un vial de 100 ml de emulsión contiene 50 mg de clevidipino

Excipiente(s) con efecto conocido

Contiene 10 g/20 g de aceite de soja refinado por vial de 50 ml/100 ml
Contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente 'exento de sodio'.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión inyectable.
Emulsión de aceite en agua de color blanco y opaco.
pH: 6,0 – 8,0.
Osmolaridad: 341 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cleviprex está indicado para la reducción rápida de la presión arterial en el entorno perioperatorio en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos/Pacientes de edad avanzada
El clevidipino está indicado para el uso intravenoso. Ajuste la dosis del medicamento para alcanzar la reducción deseada de la presión arterial. Personalice la dosis en función de la presión arterial a obtener y la respuesta del paciente. Se deben monitorizar la presión arterial y frecuencia cardiaca de forma continua durante la perfusión, y posteriormente hasta que se estabilicen las constantes vitales. Los pacientes que reciben perfusiones prolongadas de clevidipino y que no han cambiado a otras terapias antihipertensoras, deben ser monitorizados durante al menos 8 horas tras finalizar la perfusión por la posibilidad de presentar una hipertensión de rebote.

Dosis inicial: Inicie la perfusión intravenosa de clevidipino a 4 ml/h (2 mg/h); se puede duplicar la dosis cada 90 segundos. Continúe ajustando la dosis hasta alcanzar el intervalo diana deseado.

Dosis de mantenimiento: La mayoría de los pacientes alcanzan la respuesta terapéutica deseada con dosis de 8 – 12 ml/h (4-6 mg/h).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosis máxima: En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con dosis de 32 ml/h (16 mg/h) o inferiores. La dosis máxima recomendada es de 64 ml/h (32 mg/h). La experiencia clínica es limitada con dosis superiores a 64 ml/h (32 mg/h). Se recomienda no administrar más de 1000 ml de clevidipino para perfusión cada 24 horas debido a la carga de lípidos asociada. La experiencia clínica es limitada con perfusiones de clevidipino que duren más de 72 horas con cualquier dosis.

Transición a un antihipertensivo oral: Se debe suspender el clevidipino o reducir gradualmente la dosis mientras se establece la terapia oral adecuada. Al instaurar un antihipertensivo oral, se debe tener en cuenta el lapso de tiempo hasta que el antihipertensivo oral surta efecto. Continuar la monitorización de la presión arterial hasta alcanzar el efecto deseado. La suspensión de Cleviprex produce una reducción de los efectos antihipertensores en un plazo de 5 a 15 minutos.

Instrucciones de uso

Se debe utilizar una técnica aséptica estricta mientras se esté manipulando Cleviprex. Cleviprex es un producto parenteral de un solo uso que contiene fosfolípidos y puede producirse el crecimiento de microorganismos. No utilizar si hay sospecha de contaminación. Una vez perforado el tapón, se debe utilizar en el plazo de 12 horas y eliminar la parte no utilizada.

Cleviprex es una emulsión blanca, opaca y estéril. Antes del uso, se debe inspeccionar visualmente por si hubiese partículas o estuviese decolorada. Las soluciones decoloradas o que contengan partículas no deben utilizarse.

Antes de la administración, invertir suavemente el vial antes del uso para garantizar la uniformidad de la emulsión.

El clevidipino se debe administrar utilizando un punzón perforador con toma de aire y un dispositivo de perfusión.

El clevidipino se puede administrar utilizando una jeringa o una bomba volumétrica. Para administrar la perfusión pueden utilizarse cánulas de plástico estándar comercializadas. El clevidipino puede administrarse a través de una vía central o de una vía periférica.

El clevidipino no se debe administrar en la misma vía intravenosa que otros medicamentos.

Insuficiencia hepática

Los datos relativos al régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia hepática son limitados y no han sido estudiados de forma específica. En los ensayos clínicos, 78 (6,0%) pacientes con función hepática anormal (definida como bilirrubina total >1,5 LSN, ASAT/GOT, y/o ALAT/GPT >2 LSN en pacientes no quirúrgicos y >3 LSN en pacientes quirúrgicos) recibieron tratamiento con clevidipino. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Los datos relativos al régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia renal son limitados y no han sido estudiados de forma específica. En los ensayos clínicos, 121 (9,2%) pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave fueron tratados con clevidipino. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de clevidipino en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes que reciben otras terapias lipídicas

Cleviprex contiene aproximadamente 0,2 g de lípidos por ml (8,4 kJ/2,0 kcal). En pacientes con restricciones de la carga de lípidos, puede ser necesario ajustar la cantidad de lípidos administrados de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

forma concomitante para compensar la cantidad de lípido perfundido como parte de la formulación de clevidipino.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la soja, al aceite de soja refinado, a los productos de soja, al cacahuete, a los huevos o los productos derivados del huevo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
El clevidipino no se debe utilizar en pacientes con defectos en el metabolismo de los lípidos como hiperlipidemia patológica, nefrosis lipoide o pancreatitis aguda si se acompaña de hiperlipidemia.
Cleviprex no debe utilizarse en pacientes con estenosis aórtica grave porque la reducción excesiva de la poscarga puede reducir el suministro de oxígeno al miocardio en estos pacientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe utilizar una técnica aséptica estricta y desechar el resto de producto no utilizado en el plazo de 12 horas una vez perforado el tapón. Si no se utiliza una técnica aséptica adecuada, se puede producir contaminación del producto perfundido y una posible infección sistémica.

Hipotensión y taquicardia refleja
Las reducciones farmacológicas rápidas de la presión arterial pueden producir hipotensión sistémica y taquicardia refleja. Si se produce cualquiera de estos fenómenos con el clevidipino, se debe considerar reducir la dosis a la mitad o suspender la perfusión.
No se han estudiado pacientes con estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis mitral, disección aórtica o feocromocitoma en ensayos clínicos con clevidipino.

Hipoxia
El clevidipino no se debe utilizar en pacientes con estenosis aórtica crítica no corregida, ya que una reducción excesiva poscarga puede reducir el suministro de oxígeno al miocardio. En los pacientes que se someten a cirugía para mitigar la estenosis con una prótesis valvular, el clevidipino puede resultar útil durante el periodo postoperatorio si se ha restaurado la capacidad de compensar las reducciones de la presión arterial.
Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis mitral pueden correr también el riesgo de reducción de suministro de oxígeno.
El clevidipino se debe utilizar con precaución en pacientes que no pueden aumentar de forma adecuada la frecuencia cardiaca para compensar la reducción de la presión arterial, como por ejemplo los pacientes con bloqueo de la rama izquierda del haz de His o con un marcapasos ventricular primario.
Los datos relativos al uso de clevidipino en el infarto agudo de miocardio o el síndrome coronario agudo son limitados.

Clevidipino contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones porque es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas farmacocinéticas dado que el clevidipino se metaboliza *in vivo* mediante hidrólisis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los estudios *in vitro*, se detectó inhibición de las isoformas de CYP a concentraciones equivalentes a como mínimo 10 veces la concentración más alta observada normalmente en el uso clínico. A las dosis recomendadas, el clevidipino y su metabolito principal, la dihidropiridina, no tienen potencial de inhibir o inducir ninguna enzima de CYP.

Los pacientes que reciben antihipertensivos orales o intravenosos, y entre ellos los belta bloqueantes, mientras reciben clevidipino, deben ser observados detenidamente por si presentan un aumento de los efectos antihipertensores.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de clevidipino en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales han mostrado efectos en el desarrollo embriofetal y en el parto (ver sección 5.3).
El clevidipino no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Se desconoce si el clevidipino se excreta en la leche materna. La excreción de clevidipino en la leche no se ha estudiado en animales. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con clevidipino tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

El clevidipino no tuvo efectos adversos en la fertilidad o en el comportamiento de apareamiento de las ratas machos. Se observaron casos de pseudogestaciones y cambios en el ciclo estral en las ratas hembras.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cleviprex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.
El clevidipino puede producir mareos, lo que podría interferir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas; sin embargo, los pacientes que reciben Cleviprex estarán hospitalizados mientras dure el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad del clevidipino en 1423 pacientes hipertensos. Se evaluó la velocidad de perfusión en 1326 pacientes, de los que el 6% recibió tratamiento con una dosis media >32 ml/h (16 mg/h) y hasta la dosis terapéutica máxima recomendada de 64 ml/h (32 mg/h). Se evaluó la duración de la perfusión continua en 1380 pacientes, de los que el 20% recibió una perfusión continua durante más de 15 horas y hasta 72 horas. La incidencia de reacciones adversas no se asoció al sexo, edad, raza o etnia.

Las reacciones adversas observadas con frecuencia en la población perioperatoria fueron fibrilación auricular, taquicardia sinusal e hipotensión. Estas reacciones también podrían estar relacionadas con los procedimientos quirúrgicos realizados en vez de con el tratamiento farmacológico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los estudios clínicos, el 2,5% de los pacientes que recibieron clevidipino presentaron una reducción de la saturación de oxígeno (notificada como hipoxia) en comparación con el 1,5% que recibió nitroglicerina (NTG), el 5,1% que recibió nitroprusiato sódico (NPS) y el 5,7% que recibió nicardipina (NIC).

En todos los ensayos clínicos de fase III en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, la incidencia de fibrilación auricular en los pacientes tratados con Cleviprex en comparación con los pacientes tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 32,8%, 32,9% y 12,0%, respectivamente, de los que el 3,9%, 2,5%, y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de taquicardia sinusal en pacientes perioperatorios tratados con Cleviprex en comparación con los tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 25,5%, 30,5% y 0,0%, respectivamente, de los que el 1,3%, 1,2% y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de hipotensión en pacientes perioperatorios tratados con Cleviprex en comparación con los tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 15,1%, 14,9% y 1,0%, respectivamente, de los que el 2,5%, 2,5% y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento.

Las reacciones adversas (Tabla 1: Hipertensión perioperatoria) notificadas con mayor frecuencia (>0,5%) que en los pacientes que recibieron el placebo y en más que un caso aislado en los pacientes que recibieron clevidipino en los ensayos clínicos controlados se enumeran a continuación de acuerdo al término preferente de MedDRA de la clasificación de órganos del sistema y a la frecuencia absoluta.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con hipertensión perioperatoria

Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes:	Mareos, cefalea
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Fibrilación auricular, taquicardia sinusal
Poco frecuentes:	Aleteo auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama del haz de His
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Hipoxia
Poco frecuentes	Congestión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos
Raras:	Íleo
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema, dolor torácico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Investigación	
Poco frecuentes	Triglicéridos en sangre elevados

En los estudios clínicos en pacientes en ámbitos no perioperativos (n = 294) se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes tratados con clevidipino: hipersensibilidad (poco frecuente), sofocos (frecuente), sensación de calor (frecuente) y poliuria (frecuente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La dosis máxima recomendada es de 64 ml/h (32 mg/h). En los ensayos clínicos, 1 sujeto sano recibió una dosis de clevidipino de hasta 212 ml/h (106 mg/h) y presentó sofocos leves y un ligero aumento transitorio de la creatinina sérica.

A consecuencia de un régimen basado en el peso, 49 pacientes recibieron una dosis máxima superior a 64 ml/h (32 mg/h) sin observarse ninguna diferencia clínica en las incidencias de reacciones adversas en comparación con los que recibieron 64 ml/h (32 mg/h) o menos. La dosis media en estos pacientes fue de 82 ml/h (41 mg/h) con una dosis máxima de 120 ml/h (60 mg/h).

Un paciente sometido a cirugía cardiaca recibió una dosis intravenosa rápida de clevidipino antes de una canulación aórtica y presentó hipotensión.

Las reducciones farmacológicas rápidas de la presión arterial pueden producir hipotensión sistémica y taquicardia refleja. Si se produce cualquiera de estos fenómenos con el clevidipino, se debe considerar reducir la dosis a la mitad o suspender la perfusión. La suspensión del clevidipino produce una reducción de los efectos antihipertensores en un plazo de 5 a 15 minutos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la dihidropiridina, código ATC: C08CA16.

Mecanismo de acción

El clevidipino es un bloqueante de los canales de calcio tipo L de dihidropiridina. Los canales de calcio tipo L median la entrada de calcio durante la despolarización en el músculo liso arterial. Los experimentos en ratas y perros anestesiados demuestran que el clevidipino reduce la presión arterial media al reducir la resistencia vascular sistémica. El clevidipino no reduce la presión de rellenado cardiaco (precarga), lo que confirma la ausencia de efectos en los vasos de capacitancia venosa.

Efectos farmacodinámicos

Se debe realizar un ajuste de la dosis de clevidipino hasta conseguir la reducción deseada de la presión arterial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En la población de pacientes perioperatorios, el clevidipino produce una reducción del 4-5% en la presión arterial sistólica (TAS) en un plazo de 2-4 minutos tras iniciar una perfusión de 0,4 microgramos/kg/min (aproximadamente 2-4 ml/h [1-2 mg/h]). En los estudios de hasta 72 horas, no hubo indicios de tolerancia. En la mayoría de los pacientes, se consigue una recuperación completa de la presión arterial en 5-15 minutos tras finalizar la perfusión. En los estudios de hasta 72 horas de perfusión continua, en los pacientes que no se cambiaron a otras terapias antihipertensivas hubo algunos indicios de hipertensión de rebote tras la suspensión de clevidipino.

Hemodinámica

El clevidipino produce una reducción dosodependiente de la resistencia vascular sistémica.
Un aumento de la frecuencia cardiaca puede ser una respuesta normal a las reducciones rápidas de la presión arterial; en algunos pacientes la respuesta de la frecuencia cardiaca puede ser pronunciada.
Se ha estudiado el efecto del clevidipino en la hemodinámica central, el flujo de sangre miocárdico y el metabolismo, de pacientes anestesiados sometidos a cirugía cardiaca. En estos pacientes, el gasto cardiaco y el volumen sistólico aumentaron en un 10%. A medida que se incrementaba la dosis de clevidipino, la extracción de oxígeno miocárdica disminuía de forma significativa, lo que indica la conservación de la perfusión miocárdica y un efecto vasodilatador coronario directo. No se observó ningún aumento en la producción neta de lactato en la sangre del seno coronario, lo que confirma la ausencia de isquemia miocárdica debido al robo coronario.

Ensayos clínicos

Pacientes perioperatorios
Se evaluó el clevidipino en dos ensayos de fase III, de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo en 105 y 110 pacientes sometidos a cirugía cardiaca (ESCAPE-1 en pacientes preoperatorios y ESCAPE-2 en pacientes posoperatorios, respectivamente) con hipertensión perioperatoria (TAS ≥160 mmHg y TAS ≥140 mmHg, respectivamente). La duración media de la perfusión continua fue de 30 minutos (mínimo: 4 minutos; máximo: 1 hora). El criterio de valoración principal fue el “rescate”, definido como la suspensión prematura y permanente del medicamento del estudio, cambiando los pacientes a una terapia abierta alternativa.

En más del 90% de los pacientes tratados con clevidipino, la presión arterial disminuyó en ≥15% en el plazo de 30 minutos. Los índices de rescate en ESCAPE-1 fueron del 7,5% con clevidipino frente al 82,7% con el placebo. De forma similar, los índices de rescate en ESCAPE-2 fueron del 8,2% con clevidipino frente al 79,6% con el placebo.

El efecto reductor de la presión arterial con clevidipino se observó en 2 minutos. La mediana del tiempo hasta alcanzar la TAS diana fue de 6 minutos y 5,3 minutos en ESCAPE-1 y ESCAPE-2, respectivamente.

No hubo reacciones adversas emergentes del tratamiento en el ensayo ESCAPE-1. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ESCAPE-2 fueron fibrilación auricular (clevidipino: 1,6%; placebo: 0%) e insomnio (clevidipino: 1,6%; placebo: 0,0%).

En tres ensayos clínicos de fase III, con control activo y abiertos (ECLIPSE), 1506 pacientes fueron aleatorizados y recibieron clevidipino (n=752), nitroglicerina (pacientes perioperatorios, n=278), nitroprusiato sódico (pacientes perioperatorios, n=283) o nicardipina (pacientes posoperatorios, n=193). La duración media de la perfusión continua fue de 4 horas (mínimo: 1 minuto; máximo: 127 horas). El criterio de valoración principal de la seguridad fue la comparación de los acontecimientos clínicos de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

muerte, infarto de miocardio (IM), ictus e insuficiencia renal a los 30 días después de la cirugía. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el control de la presión arterial, definido como el área bajo la curva (AUC) que captaba la magnitud y la duración de las desviaciones de presión arterial fuera de unos límites predefinidos.

Los datos del criterio de valoración principal de la seguridad se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos del criterio de valoración principal en los ensayos ECLIPSE

	Clevidipino (N=752)	**Todos los comparadores activos (N=754)**
Muerte	20/719 (2,8%)	28/729 (3,8%)
Ictus	8/700 (1,1%)	12/705 (1,7%)
IM	16/700 (2,3%)	17/707 (2,4%)
Insuficiencia renal	56/712 (7,9%)	56/710 (7,9%)

En cuanto a la eficacia, el clevidipino proporcionó un mejor control de la presión arterial en comparación con la nitroglicerina (AUC_{TAS} mediana 4,14 frente a 8,87 mmHg x min/h, respectivamente, p=0,0006) y con el nitroprusiato sódico (mediana 4,37 frente a 10,50 mmHg x min/h, respectivamente, p=0,0027). Cleviprex no mostró una superioridad frente a la nicardipina en cuanto al control de la presión arterial en el entorno postoperatorio (mediana 1,76 frente a 1,69 mmHg x min/h, respectivamente, p=0,8508).

Las reacciones adversas observadas durante el periodo de perfusión del tratamiento y hasta 1 hora después de finalizar la perfusión fueron similares en los pacientes que recibieron clevidipino y en los que recibieron los medicamentos comparadores. La incidencia de reacciones adversas que dieron lugar a la retirada del medicamento del estudio en los pacientes con hipertensión perioperatoria que recibieron clevidipino fue del 5,9% frente al 3,2% con todos los comparadores activos.

Otros ensayos

Se han realizado otros estudios preliminares en pacientes con hipertensión esencial, hipertensión severa y en pacientes con hipertensión aguda con hemorragia intracerebral aguda.

Se determinó la relación farmacodinámica entre el clevidipino y la presión arterial en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y monociego en 61 pacientes con hipertensión esencial de leve a moderada (presión arterial (TA) media: 151/86). Los resultados demostraron que el aclaramiento del clevidipino era alto, inducía reducciones dosodependientes en la TA sistólica (TAS), TA diastólica (TAD) y presión arterial media (TAM), y presentaba una relación lineal entre la concentración y la respuesta de la TA.

Se estudió el efecto del clevidipino en la hipertensión severa (TA >180/115) en un ensayo abierto con 126 pacientes (VELOCITY). La duración media de la perfusión fue de 21 horas. Se consiguió una reducción media de la TAS del 21,1% en el 89% de los pacientes en los primeros 30 minutos; la mediana del tiempo hasta alcanzar la TAS diana fue de 10,9 minutos; la mediana de la dosis hasta alcanzar la TA diana fue de 8 mg/h.

Se estudió el uso de clevidipino en 33 pacientes con hemorragia intracerebral y aumento agudo de la tensión arterial en un ensayo clínico abierto (ACCELERATE). En los 30 minutos siguientes al inicio de la perfusión de clevidipino, la tensión arterial sistólica disminuyó a los límites objetivos (≥140 mmHg a ≤160

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mmHg) en una mediana de tiempo de 5,5 minutos. La tensión arterial sistólica disminuyó a ≤160 mmHg en los primeros 30 minutos tras iniciar la perfusión de clevidipino en el 97 % de los pacientes (32/33).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El clevidipino se distribuye y se metaboliza rápidamente. La concentración en sangre arterial de clevidipino se reduce con un patrón multifásico tras finalizar la perfusión. La semivida de la fase inicial es de aproximadamente 1 minuto, y representa el 85-90% de la eliminación del clevidipino. La semivida terminal es de aproximadamente 15 minutos.

Distribución: El clevidipino se une en >99,5% a las proteínas plasmáticas a 37ºC. El volumen de distribución en estado estacionario es de 0,17 l/kg en la sangre arterial.

Metabolismo y eliminación: El clevidipino se metaboliza con rapidez mediante hidrólisis de la unión éster, principalmente por las esterasas en la sangre y los tejidos extravasculares, lo que hace poco probable que su eliminación se vea afectada por la insuficiencia hepática o renal. Los metabolitos principales son el ácido carboxílico y el formaldehído formados por la hidrólisis del grupo éster. El metabolito ácido carboxílico es inactivo como antihipertensor. Este metabolito se metaboliza adicionalmente mediante glucuronidación u oxidación al derivado de piridina correspondiente. El aclaramiento del metabolito principal de dihidropiridina es de 0,03 l/h/kg y la semivida terminal es de aproximadamente 9 horas.

Los estudios *in vitro* demuestran que el clevidipino y su metabolito a las concentraciones alcanzadas en la práctica clínica no inhiben ni inducen ninguna enzima CYP.

En un estudio clínico con clevidipino radiomarcada, el 83% del medicamento se excretó en la orina y las heces. La fracción principal, el 63-74%, se excreta en la orina y el 7-22% en las heces. Más del 90% de la radiactividad recuperada se excreta en las primeras 72 horas de recogida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los hallazgos de los estudios con dosis repetidas estaban por lo general relacionados con la farmacología del clevidipino y/o la administración de grandes cantidades del vehículo lipídico. Estos efectos son poco relevantes para el uso clínico a corto plazo.

El clevidipino mostró un potencial genotóxico positivo en los ensayos in vitro (prueba de Ames, ensayo del locus de timidina cinasa de linfoma de ratón, ensayo de aberración cromosómica), aunque no en la prueba de micronúcleos de ratón in vivo. Los resultados in vitro positivos son coherentes con la formación de formaldehído, un metabolito menor del clevidipino, que se sabe que es genotóxico in vitro y probablemente es un carcinógeno en seres humanos. Sin embargo, la exposición in vivo de seres humanos al formaldehído a la dosis clínica máxima de clevidipino (64 ml/h [32 mg/h]) es al menos varios cientos de veces inferior que la generación normal diaria de formaldehído endógeno y, por lo tanto, no es motivo de preocupación clínica.

Los estudios de desarrollo y de toxicidad en la reproducción no mostraron efectos adversos en la fertilidad ni en el comportamiento de apareamiento en las ratas machos. Se observaron casos de pseudogestación y cambios en el ciclo estral en las ratas hembras.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se observó un aumento de las pérdidas posimplantación y una reducción relacionada con la dosis en la osificación tanto en ratas como en conejos. En las ratas, se observó una reducción de la osificación en las patas, que incluía osificación parcial en los metacarpianos, metatarsianos y falanges, lo que sugiere un retraso en el desarrollo. Se observó asimismo cavitación de la pelvis renal. Además, se observaron malas rotaciones de las extremidades traseras que no se consideraron relacionadas con las alteraciones esqueléticas.

Los conejos presentaron una reducción de la osificación en los huesos supraoccipitales y esternebras, y cabezas sin osificar en los huesos largos de las extremidades. Además, se observó un aumento de las esternebras fusionadas y/o mal alineadas. Estos efectos son similares a los cambios notificados con otros antagonistas de los canales de calcio.

Las ratas que recibieron clevidipino durante la última etapa de la gestación y la lactancia presentaron aumentos relacionados con la dosis en la mortalidad, duración de la gestación y parto prolongado.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Aceite de soja refinado
Glicerol
Fosfolípidos de huevo
Ácido oléico
Edetato disódico
Agua para inyectables
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

30 meses en nevera (entre 2ºC y 8ºC).
Desde el punto de vista microbiológico, el tapón se debe perforar inmediatamente antes del uso y cualquier resto de producto se debe eliminar después de 12 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2ºC y 8ºC). No congelar[1].
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura, ver sección 6.3.

[1]El punto de congelación de Cleviprex está entre -1ºC y 0ºC.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de cristal tipo I de 50 ml y 100 ml previamente mezclados y de un solo uso, sellados con un tapón de goma de bromobutilo gris y un disco de aluminio sobrepuesto.
Tamaños de envases: 10 viales de 50 ml o 10 viales de 100 ml.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

De un solo uso.

Cuando se administra Cleviprex, se pueden utilizar filtros de lípidos con un tamaño de poros de 1,2 micras.

Cleviprex no se debe diluir.

Cleviprex no se debe administrar por la misma vía que otros medicamentos, aunque Cleviprex se puede administrar con los siguientes:

- Agua para inyectables
- Cloruro sódico (0,9%) para inyectables
- Cloruro sódico (0,45%) para inyectables
- Solución de glucosa al 5%
- Solución de glucosa al 5% en cloruro sódico (0,9%) para inyectables
- Solución de glucosa al 5% en lactato de Ringer para inyectables
- Lactato de Ringer para inyectables
- Cloruro de potasio 40 meq en cloruro sódico al 0,9%
- Aminoácido al 10%

La compatibilidad puede variar entre productos de diferentes orígenes y se recomienda que los profesionales del sector sanitario realicen las comprobaciones pertinentes al mezclar Cleviprex emulsión inyectable con otras soluciones parenterales.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHIESI ESPAÑA, S.A.U.
Plaça d´Europa, 41-43 Planta 10
08908, L´Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76595

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 enero 2013
Fecha de la última renovación: 5 marzo 2021

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2024