

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cleviprex 0,5 mg/ml emulsione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di emulsione iniettabile contiene 0,5 mg di clevidipina.

Un flaconcino da 50 ml di emulsione contiene 25 mg di clevidipina

Un flaconcino da 100 ml di emulsione contiene 50 mg di clevidipina

Contiene 10 g/20 g di olio di semi di soia raffinato per flaconcino da 50 ml/100 ml

Contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, ossia è sostanzialmente "privo di sodio".

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile.

Emulsione di olio in acqua, di colore bianco opaco

pH: 6,0 - 8,0

Osmolarità: 341 mosmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cleviprex è indicato per la rapida riduzione della pressione arteriosa durante la fase perioperatoria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti/anziani

La clevidipina è indicata per l'uso endovenoso. Eseguire la titolazione del farmaco per ottenere la riduzione desiderata della pressione arteriosa. Individualizzare il dosaggio sulla base della pressione arteriosa che si vuole raggiungere e della risposta del paziente. La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere monitorate costantemente durante l'infusione e successivamente fino alla stabilizzazione dei segni vitali. I pazienti sottoposti a infusioni prolungate di clevidipina e che non vengono passati ad altre terapie antiipertensive devono essere monitorati per la possibilità di comparsa dell'ipertensione da rimbalzo per un periodo di almeno 8 ore dalla fine dell'infusione.

Dose iniziale: iniziare l'infusione endovenosa di clevidipina ad una dose di 4 ml/h (2 mg/h); la dose può essere raddoppiata ogni 90 secondi. Continuare la titolazione della dose fino a quando non venga raggiunto l'intervallo target desiderato.

Dose di mantenimento: nella maggioranza dei pazienti, la risposta terapeutica desiderata compare a dosi di 8 – 12 ml/h (4-6 mg/h).

Dose massima: la maggioranza di pazienti partecipanti agli studi clinici sono stati trattati con dosi di 32 ml/h (16 mg/h) o inferiori. La dose massima raccomandata è di 64 ml/h (32 mg/h).

L'esperienza clinica a dosi superiori a 64 ml/h (32 mg/h) è limitata. Si sconsiglia di somministrare un'infusione di oltre 1000 ml di clevidipina in un periodo di 24 ore, a causa del carico lipidico

associato. L'esperienza con infusioni di clevidipina di durata superiore a 72 ore a qualsiasi dosaggio è limitata.

Transizione a un agente antiipertensivo orale: sospendere la somministrazione di clevidipina o diminuirne il dosaggio mentre viene istituita la terapia orale appropriata. Durante l'istituzione della terapia antiipertensiva orale, occorre tenere in considerazione il tempo di latenza nella comparsa dell'effetto dell'agente orale. Continuare il monitoraggio della pressione arteriosa fino a quando non venga raggiunto l'effetto desiderato. La sospensione di Cleviprex porta a una riduzione degli effetti antiipertensivi entro 5 - 15 minuti.

Modo di somministrazione

Cleviprex deve essere manipolato nel rispetto di rigorose tecniche asettiche. Cleviprex è un prodotto parenterale, monouso, che contiene fosfolipidi e che può sostenere la proliferazione di microrganismi. Non utilizzare in presenza di sospetta contaminazione. Una volta perforato il tappo, usare il prodotto entro 12 ore e smaltire il medicinale residuo.

Cleviprex è un'emulsione sterile, di colore bianco opaco. Prima dell'uso, ispezionare visivamente per escludere la presenza di particolati e di alterazioni del colore. Non usare soluzioni che presentano un colore alterato o che contengono particolati.

Capovolgere delicatamente il flaconcino prima dell'uso, per garantire l'omogeneità dell'emulsione prima della somministrazione.

La clevidipina deve essere somministrata mediante un perforatore con presa d'aria e un dispositivo per infusione .

La clevidipina può essere somministrata con una siringa o pompa volumetrica. Per somministrare l'infusione, si possono utilizzare cannule di plastica standard, disponibili nel mercato. La clevidipina può essere somministrata mediante catetere centrale o periferico.

La clevidipina non deve essere somministrata utilizzando lo stesso catetere endovenoso con cui vengono somministrati gli altri medicinali.

Compromissione epatica

I dati relativi al regime posologico nei pazienti che presentano un'alterata funzionalità epatica sono limitati e non sono stati oggetto di studi specifici. Nelle sperimentazioni cliniche, 78 (6%) pazienti con funzionalità epatica anomala (definita da valori di bilirubina totale >1,5 volte il LSN, AST/SGOT e/o ALT/SGPT >2 volte il LSN nei pazienti non chirurgici e >3 volte il LSN nei pazienti chirurgici) sono stati trattati con clevidipina. L'aggiustamento di dose non è richiesto nei pazienti che presentano compromissione epatica.

Compromissione renale

I dati relativi al regime posologico nei pazienti che presentano compromissione renale sono limitati e non sono stati oggetto di studi specifici. Nelle sperimentazioni cliniche, 121 (9,2%) pazienti affetti da compromissione renale da moderato a grave sono stati trattati con clevidipina. L'aggiustamento di dose non è richiesto nei pazienti che presentano compromissione renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della clevidipina nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti in altre terapie a base lipidica

Cleviprex contiene circa 0,2 g di lipidi per ml (8,4 kJ/2 kcal). Nei pazienti che presentano restrizioni del carico lipidico, è possibile che si renda necessario aggiustare la quantità dei lipidi

somministrati in concomitanza, per compensare la quantità di lipidi infusa quale parte della formulazione di clevidipina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai semi di soia, all'olio di semi di soia raffinato, ai prodotti di soia, agli arachidi, alle uova o ai prodotti delle uova o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

La clevidipina non deve essere usata nei pazienti che presentano alterazioni del metabolismo lipidico, come iperlipemia patologica, nefrosi lipoidea o pancreatite acuta se associata a iperlipemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Adottare una rigorosa tecnica asettica e smaltire il prodotto inutilizzato entro 12 ore dalla perforazione del tappo. Il mancato rispetto della tecnica asettica può comportare la contaminazione del prodotto infuso e una potenziale infezione sistemica.

Ipotensione e tachicardia riflessa

Una rapida riduzione farmacologica della pressione arteriosa può indurre ipotensione sistemica e tachicardia riflessa. Se uno o l'altro di questi eventi si manifesta con l'uso della clevidipina, si deve prendere in considerazione il dimezzamento della dose o l'interruzione dell'infusione.

I pazienti affetti da stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi mitralica, dissecazione aortica o feocromocitoma non sono stati oggetto di studi con clevidipina.

La clevidipina non deve essere usata nei pazienti con stenosi aortica critica, non corretta, poiché una riduzione eccessiva del dopo carico può ridurre l'apporto di ossigeno al miocardio. Nella fase postoperatoria, la clevidipina può rivelarsi utile nei pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva valvolare per correggere la stenosi, a condizione che sia stata ripristinata la capacità di compensare la diminuzione della pressione arteriosa.

Anche i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e stenosi mitralica possono essere a rischio di un ridotto apporto di ossigeno.

Cautela è richiesta nell'uso della clevidipina nei pazienti in cui la frequenza cardiaca non può essere aumentata in modo adeguato per compensare la diminuzione della pressione arteriosa, come quelli che presentano blocco di branca sinistra o pacing ventricolare primario.

I dati sull'uso della clevidipina nell'infarto miocardico acuto o nella sindrome coronarica acuta sono limitati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Considerato che la clevidipina viene metabolizzata per idrolisi *in vivo*, non sono stati effettuati studi di interazione, in quanto è improbabile che si manifestino interazioni farmacocinetiche con altri farmaci.

Negli studi *in vitro*, si è osservata l'inibizione delle isoforme del CYP a concentrazioni equivalenti ad almeno 10 volte la concentrazione massima di regola osservata nella pratica clinica. Alle dosi raccomandate, la clevidipina e il suo principale metabolita, la diidropiridina, non possiedono il potenziale di inibire o indurre qualsiasi enzima CYP.

Durante il trattamento con clevidipina, i pazienti in terapia con agenti antiipertensivi orali o e.v., compresi i beta-bloccanti, devono essere tenuti sotto stretta osservazione per controllare l'aumento degli effetti antiipertensivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso della clevidipina in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti sullo sviluppo embrio-fetale e sul parto (vedere paragrafo 5.3).

La clevidipina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che non ne sia evidente la necessità.

Allattamento

Non è noto se la clevidipina sia escreta nel latte materno. L'escrezione della clevidipina nel latte non è stata oggetto di studi sugli animali. Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia/ con clevidipina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

La clevidipina non esercita effetti avversi sulla fertilità né sul comportamento nell'accoppiamento nei ratti maschi. Pseudogavidanza e cambiamenti nel ciclo estrale sono stati osservati nei ratti femmina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cleviprex altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La clevidipina può causare capogiri, che potrebbero alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; tuttavia, i pazienti in terapia Cleviprex vengono ricoverati in ospedale per l'intera durata del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza della clevidipina è stata valutata in 1.423 pazienti ipertensivi. La velocità di infusione è stata valutata in 1.326 pazienti, dei quali il 6% è stato trattato con la dose media di >32 ml/h (16 mg/h) e fino alla dose terapeutica massima raccomandata di 64 ml/h (32 mg/h). La durata dell'infusione continua è stata valutata in 1.380 pazienti, dei quali il 20% è stato sottoposto ad infusione continua per oltre 15 ore e fino a un massimo di 72 ore. L'incidenza delle reazioni avverse non ha indicato alcuna associazione a sesso, età, razza o etnia.

Gli eventi avversi osservati con maggior frequenza nella popolazione perioperatoria erano fibrillazione atriale, tachicardia sinusale e ipotensione. È anche possibile che questi eventi siano correlati alle procedure chirurgiche effettuate, piuttosto che al trattamento con il farmaco.

Negli studi clinici, in totale il 2,5% dei pazienti trattati con clevidipina ha manifestato una riduzione della saturazione dell'ossigeno (segnalata come ipossia) rispetto a tassi dell'1,5% per la nitroglicerina (NTG), del 5,1% per il nitroprussiato di sodio (SNP) e del 5,7% per la nicardipina (NIC).

In tutte le sperimentazioni cliniche di fase III in pazienti cardiocirurgici, l'incidenza di fibrillazione atriale nei pazienti trattati con Cleviprex rispetto ai comparatori attivi e al placebo era 32,8%, 32,9% e 12%, rispettivamente, dei quali il 3,9%, 2,5% e lo 0% erano considerati correlati al trattamento. L'incidenza di tachicardia sinusale nei pazienti perioperatori trattati con Cleviprex rispetto ai comparatori attivi e al placebo era 25,5%, 30,5% e 0%, rispettivamente, dei quali l'1,3%, 1,2% e lo 0% erano considerati correlati al trattamento. L'incidenza di ipotensione nei pazienti perioperatori trattati con Cleviprex rispetto ai comparatori attivi e al placebo era 15,1%, 14,9% e 1%, rispettivamente, dei quali il 2,5%, 2,5% e lo 0% erano considerati correlati al trattamento.

Le reazioni avverse (Tabella 1: Ipertensione perioperatoria), riportate in eccedenza (>0,5%) nei pazienti a cui è stato somministrato il placebo e come più di un caso isolato nei pazienti trattati con clevidipina nelle sperimentazioni cliniche, sono elencate di seguito per sistemi ed organi e frequenza assoluta, secondo la terminologia preferita MedDRA.

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse da farmaco nei pazienti con ipertensione perioperatoria

Patologie del sistema nervoso	
Non comune:	Capogiri, cefalea
Patologie cardiache	
Comune:	Fibrillazione atriale, tachicardia sinusale Flutter atriale, tachicardia, insufficienza cardiaca congestizia, bradicardia, blocco atrioventricolare completo, blocco di branca
Non comune:	
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Ipossia, congestione polmonare
Patologie gastrointestinali	
Non comune:	Stipsi, nausea, vomito
Raro:	Ileo
Patologie renali e urinarie	
Comune	Danno renale acuto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Edema, dolore toracico

Negli studi clinici condotti in pazienti in ambiente non perioperatorio (n=294), sono state osservate le seguenti reazioni avverse addizionali nei pazienti trattati con clevidipina: ipersensibilità (non comune), vampate (comune), sensazione di calore (comune) e poliuria (comune).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima raccomandata è di 64 ml/h (32 mg/h). Nelle sperimentazioni cliniche, 1 soggetto sano, a cui è stata somministrata una dose di clevidipina fino a 212 ml/h (106 mg/h), ha accusato lievi vampate e un leggero aumento transitorio della creatinina sierica.

Quale conseguenza di un regime basato sul peso, la clevidipina è stata somministrata a 49 pazienti ad una velocità massima superiore a 64 ml/h (32 mg/h), senza che si riscontrassero differenze cliniche nell'incidenza degli eventi avversi rispetto a quelli che hanno ricevuto dosi pari o inferiori a 64 ml/h (32 mg/h). La dose media in questi pazienti era di 82 ml/h (41 mg/h) con una dose massima di 120 ml/h (60 mg/h).

Un paziente cardiocirurgico, a cui è stata somministrata una dose in bolo di clevidipina prima della cannulazione aortica, ha manifestato ipotensione.

Il sovradosaggio di clevidipina può indurre tachicardia o un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa. Se uno o l'altro di questi eventi si manifesta con l'uso della clevidipina, si deve prendere in considerazione il dimezzamento della dose o l'interruzione dell'infusione. La sospensione della clevidipina porta a una riduzione degli effetti antiipertensivi entro 5 - 15 minuti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati della diidropiridina, *codice ATC:* (C08CA16).

Meccanismo d'azione: la clevidipina è un bloccante diidropiridinico dei canali del calcio di tipo L. I canali del calcio di tipo L mediano l'influsso del calcio durante la depolarizzazione del muscolo liscio della parete arteriosa. Esperimenti in ratti e cani anestetizzati indicano che la clevidipina riduce la pressione arteriosa media, diminuendo la resistenza vascolare sistemica. La clevidipina non riduce la pressione di riempimento cardiaco (pre-carico), fattore questo che conferma l'assenza di effetti sui vasi venosi di capacitanza.

Effetti farmacodinamici: la clevidipina viene titolata fino a raggiungere la riduzione desiderata della pressione arteriosa.

Nella popolazione di pazienti perioperatori, la clevidipina induce una riduzione del 4-5% nella pressione sistolica (Ps) entro 2-4 minuti dall'inizio dell'infusione di 0,4 mcg/kg/min (circa 2-4 ml/h [1-2 mg/h]). Gli studi con infusioni di durata fino a 72 ore non hanno evidenziato la comparsa di tolleranza.

Nella maggior parte dei pazienti, il ripristino della pressione arteriosa viene raggiunto entro 5-15 minuti dall'interruzione dell'infusione.

Gli studi con infusione continua di durata fino a 72 ore, in pazienti che non sono stati trattati con altre terapie antipertensive, hanno evidenziato in alcuni casi la comparsa di ipertensione da rimbalzo a seguito dell'interruzione di clevidipina.

Emodinamica: la clevidipina provoca una riduzione dose-dipendente della resistenza vascolare sistemica.

L'aumento della frequenza cardiaca può essere una risposta normale alla rapida diminuzione della pressione arteriosa; in alcuni pazienti la risposta della frequenza cardiaca può essere pronunciata. È stato studiato l'effetto della clevidipina sull'emodinamica centrale, il flusso ematico al miocardio e il metabolismo nei pazienti cardiocirurgici anestetizzati. In questi pazienti, la gittata cardiaca e la gittata pulsatoria sono aumentate del 10%. L'estrazione di ossigeno miocardico è diminuita notevolmente con l'aumentare della dose di clevidipina, indicando la conservazione della perfusione miocardica e un effetto vasodilatatore coronarico diretto. Non sono stati osservati incrementi nella produzione netta di lattato nel sangue del seno coronarico, fattore, questo, che conferma l'assenza di ischemia miocardica dovuta a furto coronarico.

Sperimentazioni cliniche

Pazienti perioperatori

Due studi randomizzati di fase 3, in doppio cieco, con controllo placebo hanno valutato la clevidipina in 105 e 110 pazienti cardiocirurgici (rispettivamente ESCAPE-1, preoperatori, ed ESCAPE-2, postoperatori) con ipertensione perioperatoria (rispettivamente, Ps \geq 160 mmHg e \geq 140 mmHg). La durata media dell'infusione continua era di 30 minuti (minima 4 minuti, massima 1 ora). L'endpoint primario era il *bailout* (abbandono) definito dall'interruzione prematura e permanente del farmaco sperimentale, con il passaggio dei pazienti a un'altra terapia in aperto.

In oltre il 90% dei pazienti trattati con clevidipina, si è osservato un abbassamento \geq 15% della pressione arteriosa entro 30 minuti. I tassi di abbandono nello studio ESCAPE-1 erano pari al

7,5% con clevidipina rispetto all'82,7% con placebo. In modo analogo, i tassi di abbandono nello studio ESCAPE-2 erano 8,2% con clevidipina rispetto a 79,6% con placebo.

L'effetto antiipertensivo della clevidipina si è manifestato nell'arco di 2 minuti. Il tempo mediano fino al raggiungimento della Ps target era di 6 minuti e 5,3 minuti, rispettivamente per gli studi ESCAPE-1 ed ESCAPE-2.

Nello studio ESCAPE-1 non sono comparse reazioni avverse emergenti al trattamento. Nello studio ESCAPE-2, le reazioni avverse emergenti al trattamento erano fibrillazione atriale (clevidipina: 1,6%; placebo: 0%) e insonnia (clevidipina: 1,6%; placebo: 0%).

In tre sperimentazioni cliniche in aperto, con controllo attivo, di fase 3 (ECLIPSE), 1.506 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clevidipina (n=752), nitroglicerina (perioperatori, n=278), nitroprussiato di sodio (perioperatori, n=283) o nicardipina (postoperatori, n=193). La durata media dell'infusione continua era di 4 ore (minima 1 minuto, massima 127 ore). L'endpoint primario di sicurezza era il confronto tra gli eventi clinici di morte, infarto miocardico (IM), ictus e disfunzione renale a 30 giorni post-intervento. L'endpoint primario di efficacia era il controllo della pressione arteriosa, definito come l'area sotto la curva (AUC), che rappresenta l'ampiezza e la durata dell'escursione della pressione arteriosa al di fuori di un intervallo predefinito.

Nella Tabella 2 sono riportati i dati riguardanti l'endpoint primario di sicurezza.

Tabella 2. Dati dell'endpoint primario nelle sperimentazioni ECLIPSE

	Clevidipina (N=752)	Tutti i comparatori attivi (N=754)
Morte	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%)
Disfunzione renale	56/712(7,9%)	56/710(7,9%)

Per quanto riguarda l'efficacia, la clevidipina ha mostrato di esercitare un controllo migliore della pressione arteriosa rispetto alla nitroglicerina (AUC_{Ps} mediana 4,14 vs. 8,87 mmHg x min/h, rispettivamente, $p=0,0006$) e rispetto al nitroprussiato di sodio (mediana 4,37 vs. 10,50 mmHg x min/h, rispettivamente, $p=0,0027$). Cleviprex non si è dimostrato superiore rispetto alla nicardipina in termini di controllo della pressione arteriosa nella fase postoperatoria (mediana 1,76 vs. 1,69 mmHg x min/h, rispettivamente, $p=0,8508$).

Gli eventi avversi osservati durante il periodo di trattamento infusionale fino a 1 ora post-infusione erano sovrapponibili nei pazienti trattati con clevidipina e in quelli trattati con gli agenti di confronto. L'incidenza degli eventi avversi che hanno comportato l'interruzione del farmaco sperimentale nei pazienti con ipertensione perioperatoria era pari al 5,9% con clevidipina rispetto al 3,2% per tutti i comparatori attivi.

Altre sperimentazioni

Sono stati condotti studi preliminari addizionali in pazienti presentanti ipertensione essenziale, ipertensione severa e in pazienti con ipertensione acuta associata a emorragia intracerebrale acuta. Il rapporto farmacodinamico tra clevidipina e pressione arteriosa è stato misurato in una sperimentazione randomizzata, in singolo cieco, con controllo placebo di 61 pazienti presentanti ipertensione essenziale da lieve a moderata (pressione arteriosa media 151/86). I risultati indicano che la clevidipina ha esibito un'elevata clearance, ha indotto una riduzione dose-dipendente della pressione sistolica (Ps), diastolica (Pd) e della pressione arteriosa (PA) media, e ha mostrato un rapporto lineare tra concentrazione e risposta della pressione arteriosa.

L'effetto della clevidipina sull'ipertensione severa ($PA > 180/115$) è stata studiata in una sperimentazione in aperto in 126 pazienti (VELOCITY). La durata media dell'infusione era di 21 ore; nell'89% dei pazienti si è ottenuta una riduzione media della Ps del 21,1% entro i primi 30

minuti; il tempo mediano al raggiungimento della Ps target era 10,9 minuti; la dose mediana impiegata per raggiungere la pressione arteriosa target BP era 8 mg/h.

L'uso della clevidipina in 33 pazienti affetti da emorragia intracerebrale e ipertensione acuta è stato studiato in una sperimentazione clinica in aperto (ACCELERATE). Entro 30 minuti dall'inizio dell'infusione di clevidipina, la pressione sistolica è diminuita fino a rientrare nell'intervallo target (da ≥ 140 mmHg a ≤ 160 mmHg) in un tempo mediano di 5,5 minuti. Nel 97% (32/33) dei pazienti la pressione sistolica era diminuita fino a ≤ 160 mmHg nei primi 30 minuti successivi all'inizio dell'infusione di clevidipina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La clevidipina viene distribuita e metabolizzata rapidamente. La concentrazione della clevidipina nel sangue arterioso diminuisce con pattern multifasico dopo la fine dell'infusione. L'emivita per la fase iniziale è di circa 1 minuto, durante il quale viene eliminato l'85-90% di clevidipina.

L'emivita terminale è di circa 15 minuti.

Distribuzione: la clevidipina si lega per $>99,5\%$ alle proteine plasmatiche a 37°C . Il volume di distribuzione allo stato stazionario è 0,17 l/kg nel sangue arterioso.

Metabolismo ed eliminazione: la clevidipina viene metabolizzata rapidamente per idrolisi del legame estereo, principalmente per l'azione delle esterasi ematiche e nei tessuti extravascolari, rendendo improbabile che l'insufficienza epatica o renale influisca sulla sua eliminazione. I metaboliti principali sono il metabolita di acido carbossilico e la formaldeide, prodotti per idrolisi del gruppo estereo. Quale antiipertensivo, il metabolita dell'acido carbossilico è inattivo. Questo metabolita viene ulteriormente metabolizzato mediante glucuronidazione od ossidazione nel corrispondente derivato piridinico. La clearance del principale metabolita diidropiridina è dello 0,03 l/h/kg e l'emivita terminale è di circa 9 ore.

Gli studi *in vitro* mostrano che la clevidipina e il suo metabolita non inibiscono né inducono enzimi CYP alle concentrazioni raggiunte nella pratica clinica.

In uno studio clinico con clevidipina radiomarcata, l'83% del farmaco è stato escreto nelle urine e nelle feci. La frazione maggiore, il 63-74% viene escreta nelle urine, e il 7-22% nelle feci. Oltre al 90% della radioattività recuperata viene escreta entro le prime 72 ore della raccolta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

I risultati degli studi a dosi ripetute erano di regola correlati alla farmacologia della clevidipina e/o alla somministrazione di quantità elevate del veicolo lipidico. Si ritiene che questi effetti abbiano scarsa importanza nell'uso clinico a breve termine.

La clevidipina ha esibito un potenziale genotossico positivo nei saggi *in vitro* (test di Ames, analisi del locus della timidina chinasi nelle cellule linfomatose di topo, saggio di aberrazione cromosomica), ma non nel test del micronucleo nel topo *in vivo*. I risultati positivi *in vitro* sono coerenti con la formazione di formaldeide, un metabolita minore della clevidipina, il cui l'effetto genotossico *in vitro* è noto e che è un probabile cancerogeno nell'uomo. Tuttavia, l'esposizione *in vivo* dell'uomo alla formaldeide a dosi cliniche massime di clevidipina (64 ml/h [32 mg/h]) è inferiore perlomeno di numerose centinaia di volte alla produzione giornaliera di formaldeide endogena e, pertanto, non desta preoccupazioni cliniche.

Gli studi di sviluppo e tossicità riproduttiva non hanno evidenziato effetti avversi sulla fertilità né sul comportamento nell'accoppiamento dei ratti maschi; pseudogavidanza e cambiamenti del ciclo estrale sono stati osservati nei ratti femmina.

Nei ratti e nei conigli si è osservato un aumento delle perdite post-impianto e una diminuzione dell'ossificazione correlata alla dose. Nei ratti, si è osservata una diminuzione nell'ossificazione delle zampe, che comprendeva la parziale ossificazione del metacarpo, metatarso e delle falangi e che era suggestiva di un ritardo nello sviluppo. È stata osservata anche la formazione di cavità nella pelvi renale. Sono state osservate inoltre malrotazioni degli arti posteriori, che non erano ritenute essere correlate ad alterazioni scheletriche.

I conigli hanno esibito una riduzione nell'ossificazione delle ossa sovraoccipitali e delle sternebre e la non ossificazione della testa delle ossa lunghe delle zampe. È stato osservato inoltre un aumento delle sternebre fuse e/o malallineate. Questi effetti sono simili ai cambiamenti segnalati con altri antagonisti dei canali del calcio.

I ratti, a cui sono state somministrate dosi di clevidipina durante l'ultimo periodo di gestazione e durante l'allattamento, hanno manifestato un aumento correlato alla dose nella mortalità, durata della gestazione e parto prolungato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di semi di soia raffinato

Glicerolo

Fosfolipidi d'uovo

Acido oleico

Disodio edetato

Acqua per iniezioni

Idrossido di sodio (per regolare il pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

30 mesi in frigorifero (2-8°C).

Da un punto di vista microbiologico, il tappo deve essere perforato subito prima dell'uso e il prodotto residuo deve essere smaltito dopo 12 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C) Non congelare¹.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale vedere paragrafo 6.3.

¹La temperatura di congelamento di Cleviprex è compresa tra -1°C e 0°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo I, monouso, premiscelati, da 50 ml e 100 ml, sigillati con un tappo grigio di gomma bromobutilica e capsula di chiusura flip-off in alluminio.

Confezioni: 10 flaconcini da 50 ml o 10 flaconcini da 100 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso.

Per la somministrazione di Cleviprex è possibile utilizzare filtri per lipidi con pori di dimensioni di 1,2 micron.

Cleviprex non va diluito.

Cleviprex non deve essere somministrato con lo stesso catetere utilizzato per gli altri medicinali, tuttavia, Cleviprex può essere somministrato con:

- acqua per iniezioni
- iniezione di cloruro di sodio (0,9%)
- iniezione di cloruro di sodio (0,45%)
- soluzione di glucosio al 5%
- soluzione di glucosio al 5% in iniezione di cloruro di sodio (0,9%)
- soluzione di glucosio al 5% in iniezione di Ringer lattato
- iniezione di Ringer lattato
- cloruro di potassio 40 mEq in cloruro di sodio (0,9%)amminoacidi al 10%

È possibile che la compatibilità vari tra prodotti provenienti da fonti diverse; pertanto si consiglia agli operatori sanitari di effettuare idonei controlli durante la miscelazione dell'emulsione di Cleviprex da iniettare con altre soluzioni parenterali.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A
Via Palermo n. 26/A
43122 – Parma
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041759010 "0.5 Mg/ML Emulsione Iniettabile" 10x50 Ml Flaconcino In Vetro Monouso
041759022 "0.5 Mg/ML Emulsione Iniettabile" 10x100 Ml Flaconcino In Vetro Monouso

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del