

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cleviprex 0,5 mg/ml, emulsie voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml emulsie voor injectie bevat 0,5 mg clevidipine.

Eén injectieflacon van 50 ml emulsie bevat 25 mg clevidipine

Eén injectieflacon van 100 ml emulsie bevat 50 mg clevidipine

Hulpstoffen met bekend effect:

Bevat 10 g/20 g geraffineerde sojabonenolie per 50 ml/100 ml injectieflacon.

Bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie

Witte opake, olie-in-water emulsie

pH: 6,0 – 8,0

Osmolariteit: 341 mOsmol/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Cleviprex is geïndiceerd voor de snelle verlaging van bloeddruk in de peri-operatieve setting bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### *Volwassenen/Ouderen*

Clevidipine is bedoeld voor intraveneus gebruik. Titreer het geneesmiddel voor het bereiken van de gewenste bloeddrukverlaging. Individualiseer de dosering afhankelijk van de te verkrijgen bloeddruk en de respons van de patiënt. Bloeddruk en hartslag moeten continu worden gemonitord tijdens de infusie en daarna tot de vitale functies stabiel zijn. Patiënten die langdurige clevidipine-infusies ontvangen en niet overgeschakeld worden naar andere antihypertensieve therapieën dienen gedurende ten minste 8 uur nadat de infusie is gestopt te worden gemonitord op de mogelijkheid van rebound-hypertensie.

**Aanvangsdosis:** Initieer de intraveneuze clevidipine-infusie op 4 ml/uur (2 mg/uur); de dosis kan elke 90 seconden worden verdubbeld. Vervolg titratie tot het gewenste targetbereik is bereikt.

**Onderhoudsdosis:** De gewenste therapeutische respons treedt voor de meeste patiënten op bij doses van 8 – 12 ml/uur (4 - 6 mg/uur).

**Maximale dosis:** De meeste patiënten in klinische onderzoeken werden behandeld met doses van 32 ml/uur (16 mg/uur) of minder. De maximaal aanbevolen dosis is 64 ml/uur (32 mg/uur). Er is beperkte klinische ervaring met doses van meer dan 64 ml/uur (32 mg/uur). In verband met de bijkomende lipidenbelasting wordt per periode van 24 uur maximaal 1000 ml clevidipine-infusie aanbevolen. Er is beperkte ervaring met clevidipine-infusieduren van meer dan 72 uur in ongeacht welke dosis.

**Overschakeling op een oraal antihypertensivum:** Stop met clevidipine of titreer omlaag terwijl passende orale therapie wordt ingesteld. Overweeg bij de instelling van een oraal antihypertensivum de tijdsvertraging van het begin van het effect van het orale middel. Ga door met het monitoren van de bloeddruk tot het gewenste effect is bereikt. Stoppen met Cleviprex leidt binnen 5 tot 15 minuten tot een vermindering van antihypertensieve effecten.

### ***Gebruiksaanwijzing***

Tijdens het hanteren van Cleviprex moet strikte aseptische techniek worden gehandhaafd. Cleviprex is een parenteraal product voor eenmalig gebruik dat fosfolipiden bevat en kan bijdragen aan de groei van micro-organismen. Niet gebruiken bij het vermoeden van verontreiniging. Nadat de stop is aangeprikt binnen 12 uur gebruiken en elke ongebruikte portie weggooien.

Cleviprex is een steriele, witte opake emulsie. Inspecteer voorafgaand aan gebruik visueel op deeltjesmateriaal en verkleuring. Oplossingen die verkleurd zijn of deeltjesmateriaal bevatten dienen niet te worden gebruikt.

De injectieflacon voorafgaand aan gebruik voorzichtig omkeren om uniformiteit van de emulsie voorafgaand aan toediening zeker te stellen.

Clevidipine dient via een beluchte spike en infusiehulpmiddel te worden toegediend.

Clevidipine kan met behulp van een spuit of doseerpomp worden toegediend. Voor toediening van de infusie kunnen in de handel verkrijgbare standaard kunststof canules worden gebruikt.

Clevidipine kan via een centrale lijn of een perifere lijn worden toegediend.

Clevidipine mag niet in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend als andere geneesmiddelen.

### ***Leverfunctiestoornis***

Gegevens met betrekking tot het doseringsregiem bij patiënten met leverfunctiestoornis zijn beperkt en zijn niet specifiek bestudeerd. In klinische trials werden 78 (6,0 %) patiënten met abnormale leverfunctie (gedefinieerd als totaal bilirubine > 1,5 ULN, AST/SGOT en/of ALT/SGPT > 2 ULN voor niet-chirurgische patiënten en > 3 ULN voor chirurgische patiënten) behandeld met clevidipine. Doseringbijstelling is niet nodig bij patiënten met leverfunctiestoornis.

### ***Nierfunctiestoornis***

Gegevens met betrekking tot het doseringsregiem bij patiënten met nierfunctiestoornis zijn beperkt en zijn niet specifiek bestudeerd. In klinische trials werden 121 (9,2 %) patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis behandeld met clevidipine. Doseringbijstelling is niet nodig bij patiënten met nierfunctiestoornis.

### ***Pediatrische patiënten***

De veiligheid en werkzaamheid van clevidipine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### ***Patiënten op andere behandelingen op basis van lipiden***

Cleviprex bevat ongeveer 0,2 g lipiden per ml (8,4 kJ/2,0 kcal). Bij patiënten met lipidenbelastingsbeperkingen moet de hoeveelheid gelijktijdig toegediende lipiden mogelijk worden aangepast ter compensatie van de hoeveelheid lipiden die wordt geïnfuseerd als onderdeel van de clevidipineformulering.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, sojabonen, geraffineerde sojabonenolie, sojaproducten, pinda, eieren of eiproducten of voor een van de andere in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Clevidipine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een gebrekkig lipidenmetabolisme zoals pathologische hyperlipemie, lipoïdnefrose of acute pancreatitis als het vergezeld gaat van hyperlipidemie.

Cleviprex mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige aortastenose omdat overmatige vermindering van de afterload de zuurstoftoevoer naar het myocard bij deze patiënten kan verminderen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Pas strikte aseptische techniek toe en gooi al het ongebruikte product binnen 12 uur na het aanprikken van de stop weg. Wanneer men zich niet aan de passende aseptische techniek houdt kan dit leiden tot verontreiniging van geïnfuseerd product en de mogelijkheid van systemische infectie.

### ***Hypotensie en refléxtachycardie***

Snelle farmacologische verlagingen in bloeddruk kunnen systemische hypotensie en refléxtachycardie produceren. Wanneer een van deze zich voordoet met clevidipine, overweeg dan de dosis te halveren of de infusie te stoppen.

Patiënten met aortastenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, mitralisstenose, aortadissectie of feochromocytoom zijn niet bestudeerd in klinische trials met clevidipine.

### ***Hypoxie***

Clevidipine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met niet-gecorrigeerde kritieke aortastenose omdat excessieve vermindering van nabelasting myocardiale zuurstofafgifte kan verminderen. Voor patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan voor het verlichten van hun stenose met een vervangende klep, kan clevidipine nuttig zijn in de postoperatieve periode wanneer het vermogen voor het compenseren van verlagingen in bloeddruk is hersteld.

Patiënten met hypertrofe obstructieve cardiomyopathie en mitralisstenose kunnen ook risico lopen op verminderde zuurstofafgifte.

Bij patiënten die hun hartslag niet adequaat kunnen verhogen ter compensatie van verlaagde bloeddruk zoals die patiënten met linkerbundeltakblok of primaire ventriculaire stimulatie dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van clevidipine.

Er zijn beperkte gegevens voor het gebruik van clevidipine bij acuut myocardinfarct of acuut coronair syndroom.

### ***Cleviprex bevat natrium***

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd daar farmacokinetische geneesmiddelinteracties onwaarschijnlijk zijn gezien het feit dat clevidipine wordt gemetaboliseerd door middel van hydrolyse *in vivo*.

Remming van CYP-isoformen werd waargenomen bij *in vitro* onderzoeken in concentraties equivalent aan ten minste 10 keer de hoogste concentratie die gewoonlijk in de kliniek wordt gezien. In de aanbevolen doses hebben clevidipine en het belangrijkste dihydropyridinemetaboliet ervan hebben niet het potentieel voor het remmen of induceren van ongeacht welk CYP-enzym.

Patiënten die orale of IV antihypertensiva, inclusief bètablokkers, ontvangen terwijl zij clevidipine gebruiken dienen nauwlettend te worden geobserveerd voor verhoogde antihypertensieve effecten.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van clevidipine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek zijn effecten op embryo-/foetale ontwikkeling gebleken (zie rubriek 5.3).

Clevidipine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of clevidipine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van clevidipine in melk is niet bestudeerd bij dieren. Een beslissing over het al dan niet doorgaan/stoppen met het geven van borstvoeding of het doorgaan/stoppen met de behandeling met clevidipine dient te worden genomen waarbij rekening dient te worden gehouden met het voordeel voor het kind in het doorgaan met de borstvoeding en het voordeel van de behandeling met clevidipine voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Clevidipine had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of het paringsgedrag van mannelijke ratten. Pseudozwangerschap en veranderingen in oestruscyclus werden waargenomen bij vrouwelijke ratten.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Cleviprex heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Clevidipine kan duizeligheid veroorzaken die de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen kan verstoren; patiënten die Cleviprex ontvangen zullen echter voor de duur van de behandeling in het ziekenhuis zijn opgenomen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Clevidipine is op veiligheid geëvalueerd bij 1.423 hypertensieve patiënten. De infusiesnelheid werd voor 1.326 patiënten geëvalueerd, onder wie 6 % werd behandeld met de gemiddelde dosis van >32 ml/uur (16 mg/uur) en tot de maximaal aanbevolen therapeutische dosis van 64 ml/uur (32 mg/uur).

De duur van continue infusie werd geëvalueerd voor 1.380 patiënten, van wie 20 % gedurende meer dan 15 uur en maximaal 72 uur continu geïnfuseerd werd. De incidentie van bijwerkingen toonde geen verband met geslacht, leeftijd, ras of etniciteit.

Atriale fibrillatie, sinustachycardie en hypotensie waren allemaal regelmatig geobserveerde bijwerkingen bij de peri-operatieve populatie. Deze gebeurtenissen kunnen ook verband houden met de chirurgische procedures die werden ondernomen in plaats van de behandeling met geneesmiddelen.

In klinische onderzoeken ondervonden in totaal 2,5 % van de patiënten die clevidipine ontvingen zuurstofsaturatieverlaging (gerapporteerd als hypoxie) in vergelijking met percentages van 1,5 % voor nitroglycerine (NTG) en 5,1 % voor natriumnitroprusside (SNP) en 5,7 % voor nicardipine (NIC).

In alle Fase-III klinische trials met chirurgische hartpatiënten was de incidentie van atriale fibrillatie bij patiënten die werden behandeld met Cleviprex in vergelijking met actieve comparators en placebo respectievelijk 32,8 %, 32,9 % en 12,0 %, waaronder 3,9 %, 2,5 % en 0,0 % werden gezien als verband houdend met de behandeling. De incidentie van sinustachycardie in peri-operatieve patiënten die werden behandeld met Cleviprex in vergelijking met actieve comparators en placebo was respectievelijk 25,5 %, 30,5 % en 0,0 %, waaronder 1,3 %, 1,2 % en 0,0 % werd gezien als verband houdend met de behandeling. De incidentie van hypotensie bij peri-operatieve patiënten die werden behandeld met Cleviprex in vergelijking met actieve comparators en placebo was respectievelijk 15,1 %, 14,9 % en 1,0 %, waaronder 2,5 %, 2,5 % en 0,0 % werd gezien als verband houdend met de behandeling.

De bijwerkingen (Tabel 1: Peri-operatieve hypertensie) overmatig (>0,5 %) gerapporteerd bij patiënten die placebo ontvingen en als meer dan een geïsoleerd geval bij patiënten die clevidipine ontvingen in gecontroleerde klinische trials worden hieronder vermeld als MedDRA voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Geneesmiddelbijwerkingen bij patiënten met peri-operatieve hypertensie**

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Soms	Duizeligheid, hoofdpijn
<b>Hartaandoeningen</b>	Vaak	Atriale fibrillatie, sinustachycardie Boezemfladder, tachycardie, congestief hartfalen, bradycardie, volledig atrioventriculair blok, bundeltakblok
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Soms	
	Vaak	Hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel- borstkas en mediastinumaandoeningen</b>		
	Vaak	Hypoxie
	Soms	Pulmonale congestie
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
	Soms	Constipatie, misselijkheid, braken

	Zelden	Ileus
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Vaak	Acuut nierletsel
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak	Oedeem, pijn op de borst
<b>Onderzoeken</b>	Soms	Bloed triglyceriden verhoogd

In klinische onderzoeken bij patiënten in de niet-perioperatieve setting (n=294) werden de volgende extra bijwerkingen gezien bij patiënten die werden behandeld met clevidipine: overgevoeligheid (soms), rood aanlopen (vaak), het warm hebben (vaak) en polyurie (vaak).

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

De maximaal aanbevolen dosis is 64 ml/uur (32 mg/uur). In klinische trials ontving 1 gezonde proefpersoon een dosis clevidipine tot maximaal 212 ml/uur (106 mg/uur) en ondervond mild rood aanlopen en een lichte verhoging in serumcreatinine van tijdelijke aard.

Als gevolg van een regime op basis van gewicht ontvingen 49 patiënten een maximale snelheid van meer dan 64 ml/uur (32 mg/uur) zonder enig klinisch verschil in de incidenties van bijwerkingen in vergelijking met die, die 64 ml/uur (32 mg/uur) of minder ontvingen. De gemiddelde dosis bij deze patiënten was 82 ml/uur (41 mg/uur) met een maximale dosis van 120 ml/uur (60 mg/uur).

Een hartchirurgiepatiënt ontving een bolusdosis clevidipine voorafgaand aan aortacanalatie en ondervond hypotensie.

Een overdosering van clevidipine kan resulteren in tachycardie of excessieve verlaging van de bloeddruk. Wanneer een van deze zich voordoet met clevidipine, overweeg dan de dosis te halveren of de infusie te stoppen. Stoppen met clevidipine leidt binnen 5 tot 15 minuten tot een vermindering van antihypertensieve effecten.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Dihydropyridinederivaten, ATC-code: C08CA16.

Werkingsmechanisme: Clevidipine is een dihydropyridine L-type calciumkanaalblokker. L-type calciumkanalen mediëren de influx van calcium tijdens depolarisatie in gladde arteriële spier. Experimenten bij geanesthetiseerde ratten en honden tonen aan dat clevidipine de gemiddelde arteriële bloeddruk verlaagt door het verminderen van de systemische vaatweerstand. Clevidipine verlaagt niet de cardiale vullingsdruk (voorbelasting), wat het ontbreken van effecten op de veneuze capaciteitsvaten bevestigt.

Farmacodynamische effecten: Clevidipine wordt getitreerd tot de gewenste verlaging van de bloeddruk.

Bij de peri-operatieve patiëntpopulatie produceert clevidipine een 4-5 % verlaging van de systolische bloeddruk (SBD) binnen 2-4 minuten na het starten met een 0,4 microgram/kg/min infusie (ongeveer 2-4 ml/uur [1-2 mg/uur]). Bij onderzoeken tot maximaal 72 uur was er geen aanwijzing van tolerantie.

Bij de meeste patiënten wordt volledig herstel van de bloeddruk binnen 5-15 minuten nadat de infusie is gestopt bereikt. Bij onderzoeken met maximaal 72 uur continue infusie, bij patiënten die niet werden overgeschakeld op andere antihypertensieve behandelingen, was er enig bewijs van rebound-hypertensie na het stoppen met clevidipine.

**Hemodynamica:** Clevidipine veroorzaakt een dosis-afhankelijke verlaging in systemische vaatweerstand.

Een verhoging in hartslag kan een normale respons op snelle verlagingen in bloeddruk zijn; bij sommige patiënten kan de hartslagrespons geprononceerd zijn.

Het effect van clevidipine bij patiënten met geanesthetiseerde hartchirurgie op centrale hemodynamica, myocardiale bloedstroom en metabolisme zijn bestudeerd. Bij deze patiënten nam hartminuutvolume en slagvolume met 10 % toe. Naarmate de clevidipinedosis werd geëscaleerd, nam myocardiale zuurstofextractie significant af, hetgeen wees op behoud van myocardiale perfusie en een direct coronair vaatverwijdend effect. Er werd geen verhoging in netto lactaatproductie in coronair sinusbloed waargenomen, hetgeen het ontbreken van myocardiale ischemie als gevolg van coronaire steal bevestigt.

## **Klinische trials**

### ***Peri-operatieve patiënten***

Clevidipine werd geëvalueerd in twee Fase 3 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde trials van 105 en 110 hartchirurgiepatiënten (respectievelijk ESCAPE-1, pre-operatief en ESCAPE-2, postoperatief) met peri-operatieve hypertensie (respectievelijk SBD  $\geq 160$  mmHg en SBD  $\geq 140$  mmHg). De gemiddelde continue infusieduur was 30 minuten (min 4 minuten, max 1 uur). Het primaire eindpunt was 'bailout' gedefinieerd door voortijdig en permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel, waarbij patiënten werden overgeschakeld op alternatieve open-label behandeling.

Bij meer dan 90 % van de patiënten die werden behandeld met clevidipine, werd de bloeddruk binnen 30 minuten verlaagd met  $\geq 15$  %. Bailout-percentages in ESCAPE-1 waren 7,5% clevidipine vs. 82,7 % placebo. Op dezelfde manier had ESCAPE-2 bailout-percentages van 8,2 % clevidipine vs. 79,6 % voor placebo.

Het bloeddrukverlagende effect met clevidipine werd binnen 2 minuten waargenomen. De mediane tijd voor het verkrijgen van de target-SBD was 6 minuten en 5,3 minuten voor respectievelijk ESCAPE-1 en ESCAPE-2.

Er waren geen bijwerkingen als gevolg van de behandeling in de ESCAPE-1 trial.

Bijwerkingen als gevolg van de behandeling voor ESCAPE-2 waren atriale fibrillatie (clevidipine – 1,6 %; placebo – 0 %) en slapeloosheid (clevidipine – 1,6 %; placebo – 0,0 %).

In drie Fase 3, actief gecontroleerde, open-label klinische trials (ECLIPSE) werden 1.506 patiënten gerandomiseerd en ontvingen clevidipine (n=752), nitroglycerine (peri-operatief, n=278), natriumnitroprusside (peri-operatief, n=283) of nicardipine (postoperatief, n=193). De gemiddelde continue infusieduur was 4 uur (min 1 minuut, max 127 uur). Het primaire veiligheidseindpunt was een vergelijking van de klinische voorvallen van overlijden,

myocardinfarct (MI), beroerte en nierdisfunctie na 30 dagen postchirurgie. Het primaire werkzaamheidseindpunt was bloeddrukcontrole gedefinieerd als het gebied onder de curve (AUC) waarin de magnitude en duur van bloeddrukexcursies buiten een vooraf gedefinieerd bereik werden gevangen.

Gegevens met betrekking tot het primaire veiligheidseindpunt worden weergegeven in Tabel 2.

**Tabel 2. Primair eindpuntgegevens voor de ECLIPSE-trials**

	<b>Clevidipine (N=752)</b>	<b>Alle actieve comparators (N=754)</b>
Overlijden	20/719 (2,8 %)	28/729 (3,8 %)
Beroerte	8/700 (1,1 %)	12/705 (1,7 %)
MI	16/700 (2,3 %)	17/707 (2,4 %)
Nierdisfunctie	56/712 (7,9 %)	56/710 (7,9 %)

Met betrekking tot werkzaamheid bood clevidipine betere bloeddrukcontrole in vergelijking met nitroglycerine (AUC<sub>SBD</sub> mediaan respectievelijk 4,14 vs. 8,87 mmHg x min/u, p=0,0006) en in vergelijking met natriumnitroprusside (mediaan respectievelijk 4,37 vs. 10,50 mmHg x min/u, p=0,0027). Cleviprex vertoonde geen superioriteit over nicardipine in termen van bloeddrukcontrole in de postoperatieve setting (mediaan respectievelijk 1,76 vs. 1,69 mmHg x min/u, p=0,8508).

De bijwerkingen die tijdens de behandelingsinfusieperiode tot maximaal 1 uur na het einde van de infusie werden opgemerkt kwamen overeen bij patiënten die clevidipine ontvingen en bij die patiënten die comparatormiddelen ontvingen. De incidentie van bijwerkingen die leidden tot stoppen met onderzoeksgeneesmiddel bij patiënten met peri-operatieve hypertensie die clevidipine ontvingen was 5,9 % versus 3,2 % voor alle actieve comparators.

#### **Andere trials**

Er zijn aanvullende preliminaire onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met essentiële hypertensie, ernstige hypertensie en bij acuut hypertensieve patiënten met acute intracerebrale hemorragie.

De farmacodynamische relatie tussen clevidipine en bloeddruk werd gemeten in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde, enkelblinde trial van 61 patiënten met milde tot matige essentiële hypertensie (Gemiddelde bloeddruk BD 151/86). De resultaten toonden aan dat clevidipine een hoge klaring had, dosisafhankelijke verlagingen in systolische BD (SBD), diastolische BD (DBD) en gemiddelde arteriële druk (MAP) induceerde en een lineaire relatie tussen concentratie en BD-respons had.

Het effect van clevidipine op ernstige hypertensie (BD >180/115) werd bestudeerd in een open-label trial bij 126 patiënten (VELOCITY). Gemiddelde infusieduur was 21 uur; een gemiddelde verlaging in SBD van 21,1 % werd bij 89 % van de patiënten binnen 30 minuten bereikt; mediane tijd tot het bereiken van target SBD was 10,9 minuten; mediane dosis voor het bereiken van de target-BD was 8 mg/uur.

Het gebruik van clevidipine bij 33 patiënten met intracerebrale hemorragie en acuut verhoogde bloeddruk werd bestudeerd in een open-label klinische trial (ACCELERATE). Binnen 30 minuten na aanvang van infusie met clevidipine was de systolische bloeddruk in een mediane tijd van 5,5 minuten verlaagd tot binnen het targetbereik ( $\geq 140$  mmHg tot  $\leq 160$  mmHg).



mmHg). De systolische bloeddruk was binnen de eerste 30 minuten na aanvang van de infusie met clevidipine bij 97 % (32/33) van de patiënten verlaagd tot  $\leq 160$  mmHg.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Clevidipine wordt snel gedistribueerd en gemetaboliseerd. De arteriële bloedconcentratie van clevidipine daalt in een multifasisch patroon na beëindiging van de infusie. De aanvangsfase halfwaardetijd is ongeveer 1 minuut en beslaat 85-90 % van de clevidipine-eliminatie. De terminale halfwaardetijd is ongeveer 15 minuten.

Distributie: Clevidipine wordt bij 37 °C >99,5 % gebonden aan proteïnen in plasma. Het steady-state distributievolume is 0,17 l/kg in arterieel bloed.

Biotransformatie en eliminatie: Clevidipine wordt snel gemetaboliseerd door middel van hydrolyse van de esterbinding, primair door middel van esterasen in het bloed en extravasculaire weefsels, waardoor het onwaarschijnlijk is dat de eliminatie ervan wordt beïnvloed door lever- of nierdisfunctie. De primaire metabolieten zijn de carbonzuurmetabooliet en formaldehyde gevormd door hydrolyse van de estergroep. De carbonzuurmetabooliet is inactief als een antihypertensivum. Deze metabooliet wordt verder gemetaboliseerd door middel van glucuronidering of oxidatie tot het corresponderende pyridinederivaat. De klaring van de primaire dihydropyridinemetabooliet is 0,03 l/u/kg en de terminale halfwaardetijd is ongeveer 9 uur.

*In vitro* onderzoeken tonen aan dat clevidipine en het metabooliet ervan in de concentraties die worden bereikt in klinische praktijk geen enkel CYP-enzym remmen of induceren.

In een klinisch onderzoek met radiogelabeld clevidipine werd 83 % van het geneesmiddel uitgescheiden in urine en feces. De belangrijkste fractie, 63-74 % wordt uitgescheiden in de urine, 7-22 % in de feces. Meer dan 90 % van de teruggewonnen radioactiviteit wordt binnen de eerste 72 uur verzameling uitgescheiden.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Bevindingen in de onderzoeken met herhaalde doses hielden over het algemeen verband met de farmacologie van clevidipine en/of de toediening van grote hoeveelheden lipidenvehiculum. Deze effecten worden van weinig belang geacht voor het klinische gebruik op de kortere termijn.

Clevidipine vertoonde positief genotoxisch potentieel in *in vitro* assays (Ames-test, muislymfoomthymidinekinaselocusassay, chromosomale afwijkingsassay) maar niet *in vivo* in de muismicronucleustest. De positieve *in vitro* resultaten zijn consistent met de vorming van formaldehyde, een minder belangrijke clevidipinemetabooliet, waarvan bekend is dat het *in vitro* een genotoxische stof en een waarschijnlijk humaan carcinogeen is. Humane *in vivo* blootstelling aan formaldehyde op de maximale klinische clevidipinedoses (64 ml/uur [32 mg/uur]) is echter ten minste verschillende honderden keren minder dan normale dagelijkse endogene formaldehyde-generatie en is daarom niet van klinisch belang.

Ontwikkelings- en reproductieve toxiciteitsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op vruchtbaarheid of paringsgedrag van mannelijke ratten aan; schijnzwangerschap en verandering in oestruscyclus werden waargenomen bij vrouwelijke ratten.

Verhoogde postimplantatieverliezen en dosisgerelateerde verlagingen in ossificatie werden bij zowel ratten als konijnen waargenomen. Bij ratten werd een vermindering in ossificatie van poten waargenomen die gedeeltelijk geossificeerde metacarpalia, metatarsalia en falangen omvatte, wijzend op ontwikkelingsretardatie. Nierbekkencavities werden eveneens waargenomen. Bovendien werden verkeerde rotaties van een achterpoot waargenomen die niet werden gezien als verband houdend met skeletveranderingen.

Konijnen vertoonden een vermindering in ossificatie van supra-occipitale botten en sternbrae en niet-geossificeerde koppen van lange botten. Bovendien werd een verhoging in gefuseerde en/of verkeerd uitgelijnde sternbrae waargenomen. Deze effecten komen overeen met veranderingen die werden gerapporteerd met andere calciumkanaalantagonisten.

Ratten die tijdens late gestatie en lactatie werden gedoseerd met clevidipine ondervonden dosisgerelateerde verhoging van mortaliteit, gestatieduur en verlengde partus.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geraffineerde sojabonenolie

Glycerol

Efosfolipiden

Oliezuur

Dinatriumedetaat

Water voor injecties

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden gekoeld (2 °C -8 °C). Vanuit een microbiologisch perspectief dient de stop onmiddellijk vóór gebruik aangeprikt te worden en elk resterend product dient na 12 uur te worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren<sup>1</sup>.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

<sup>1</sup>Het vriespunt van Cleviprex ligt tussen -1 °C en 0 °C

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Voor eenmalig gebruik, voorgemengd 50 ml en 100 ml Type I glazen injectieflacon, afgesloten met een grijze bromobutyl rubberstop en voorzien van een dop met een aluminium flip-off overseal.

Verpakkingsgrootten: 10 x 50 ml injectieflacons of 10 x 100 ml injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bij toediening van Cleviprex kunnen lipidenfilters met een 1,2 micron poriëgrootte worden gebruikt.

Cleviprex dient niet verdund te worden.

Cleviprex dient niet in dezelfde lijn te worden toegediend als andere geneesmiddelen;

Cleviprex kan echter samen met de volgende worden toegediend:

- Water voor injecties
- Natriumchloride (0,9 %) injectie
- Natriumchloride (0,45 %) injectie
- 5 % glucoseoplossing
- 5 % glucoseoplossing in natriumchloride (0,9 %) injectie
- 5 % glucoseoplossing in Ringer-lactaat injectie
- Ringers lactaatoplossing
- 40 meq kaliumchloride in 0,9 % natriumchloride
- 10 % aminozuur

Compatibiliteit kan variëren tussen producten uit verschillende bronnen en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden geadviseerd passende controles uit te voeren bij het mengen van Cleviprex-emulsie voor injectie met andere parenterale oplossingen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Evert van de Beekstraat 1-120

1118 CL Schiphol

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 104771

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 2011

Datum van laatste verlenging: 28 juni 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 10 oktober 2024