

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Cleviprex 0,5 mg/ml injektionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, emulsion innehåller 0,5 mg clevidipine.

En injektionsflaska om 50 ml emulsion innehåller 25 mg clevidipine

En injektionsflaska om 100 ml emulsion innehåller 50 mg clevidipine

Hjälpämnen med känd effekt:

Innehåller 10 g/20 g raffinerad sojabönsolja per 50 ml/100 ml injektionsflaska.

Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. i huvudsak 'natriumfri'.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, emulsion

Vit, opak olja-i-vatten-emulsion

pH: 6,0 – 8,0

Osmolaritet: 341 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cleviprex är indicerat för snabb blodtryckssänkning perioperativt hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna/äldre

Clevidipine är avsett för intravenös användning. Titra läkemedlet för att uppnå önskad blodtryckssänkning. Dosen anpassas efter det blodtryck som skall uppnås och patientens svar. Blodtryck och hjärtfrekvens måste kontrolleras fortlöpande under infusionen och fram till dess att vitala tecken är stabila. Patienter som får clevidipineinfusioner under längre tid och inte sätts in på andra antihypertensiva behandlingar bör hållas under kontroll under minst 8 timmar efter avslutad infusion på grund av risken för återkommande hypertension.

Initial dos: Initiera den intravenösa infusionen av clevidipine med dosen 4 ml/h (2 mg/h); dosen kan dubbleras var 90:e sekund. Fortsätt titreringen till dess att målintervallet uppnåtts.

Underhållsdos: Önskat behandlingssvar från de flesta patienter inträffar vid doser om 8 – 12 ml/h (4-6 mg/h).

Maximal dos: En majoritet av patienterna i kliniska studier behandlades med doser om 32 ml/h (16 mg/h) eller mindre. Rekommenderad maximal dos är 64 ml/h (32 mg/h). Den kliniska erfarenheten av doser över 64 ml/h (32 mg/h) är begränsad. Infusion av clevidipine bör inte överstiga 1000 ml per 24-timmarsperiod på grund av den associerade lipidbelastningen. Erfarenheten av clevidipineinfusioner under mer än 72 timmar är begränsad för alla doser.

Övergång till ett oralt antihypertensivt medel: Upphör med clevidipine eller titrera ned dosen medan lämplig peroral behandling etableras. När ett oralt antihypertensivt medel initieras skall hänsyn tas till den tid det tar innan det orala medlet börjar verka. Fortsätt blodtrycksövervakningen till dess att önskad effekt har uppnåtts. Upphörande med Cleviprex leder till minskad antihypertensiv effekt inom 5 till 15 minuter.

Instruktioner för användning

Strikt aseptisk teknik måste upprätthållas vid hanteringen av Cleviprex. Cleviprex är en parenteral produkt för engångsbruk som innehåller fosfolipider och kan främja tillväxt av mikroorganismer. Använd inte produkten vid misstanke om kontaminering. När gummiproppen en gång har punkterats skall innehållet användas inom 12 timmar; det som inte används skall kasseras.

Cleviprex är en steril, vit, opak emulsion. Inspektera emulsionen visuellt för eventuella partiklar och missfärgning före användning. Lösningar som är missfärgade eller innehåller partiklar skall inte användas.

Vänd injektionsflaskan försiktigt för att säkerställa en jämn och enhetlig emulsion innan den administreras.

Clevidipine bör administreras via ett infusionsaggregat med spikluftventil.

Clevidipine kan administreras med en injektionsspruta eller volumetrisk pump. Kommersiellt tillgängliga plastkanyler av standardtyp kan användas för att administrera infusionen. Clevidipine kan administreras via central eller perifer venkateter

Clevidipine bör inte administreras i samma intravenösa venkateter som andra läkemedel.

Nedsatt leverfunktion

Data om dosregimen hos patienter med nedsatt leverfunktion är begränsade och har inte studerats särskilt. I kliniska prövningar behandlades 78 (6,0 %) patienter med onormal leverfunktion (definierat som totalt bilirubin > 1,5 ULN, AST/SGOT och/eller ALT/SGPT > 2ULN för icke-kirurgiska patienter och > 3 ULN för kirurgiska patienter) med clevidipine. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Data om dosregimen hos patienter med nedsatt njurfunktion är begränsade och har inte studerats särskilt. I kliniska prövningar behandlades 121 (9,2 %) patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion med clevidipine. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för clevidipine för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter på andra lipidbaserade behandlingar

Cleviprex innehåller cirka 0,2 g lipid per ml (8,4 kJ/2,0 kcal). Hos patienter med lipidbelastningsrestriktioner kan kvantiteten samtidigt administrerade lipider behöva justeras för att kompensera för den mängd lipider som ingår i clevidipineformuleringen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, sojabönor, raffinerad sojabönsolja, sojaprodukter, jordnötter, ägg eller äggprodukter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Clevidipine får inte användas för patienter med störningar i lipidmetabolismen, som t.ex. patologisk hyperlipidemi, lipid nefros eller akut pankreatit som åtföljs av hyperlipidemi.

Clevidipine får inte användas hos patienter med kritisk aortastenos, eftersom en stor minskning av efterbelastningen kan minska den myokardiella syreförsörjningen.

4.4 Varningar och försiktighet

Använd strikt aseptisk teknik och kassera oanvänd produkt inom 12 timmar efter det att gummiproppen har punkterats. Om lämplig aseptisk teknik inte tillämpas kan det leda till kontaminering av infusionsemulsionen och risk för systemisk infektion.

Hypotension och reflex takyardi

Snabba farmakologiska blodtryckssänkningar kan framkalla systemisk hypotension och reflex takyardi. Om något av dessa skulle inträffa med clevidipine, överväg att halvera dosen eller avbryta infusionen.

Patienter med aortastenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, mitralstenos, aortadissektion eller feokromocytom har inte studerats i kliniska studier med clevidipine.

Hypoxi

Clevidipine bör inte användas för patienter med okorrigerad kritisk aortastenos, eftersom en stor minskning av efterbelastningen kan minska den myokardiella syreförsörjningen. För patienter som skall genomgå klaffkirurgi för sin stenos kan clevidipine vara användbar under den postoperativa perioden om förmågan att kompensera för blodtryckssänkningar har återställts.

Patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och mitralstenos kan också löpa risk för minskad syreförsörjning.

Clevidipine bör användas med försiktighet hos patienter som inte kan öka sin hjärtfrekvens tillräckligt för att kompensera för minskat blodtryck, som t.ex. patienter med vänstersidigt skänkelblock eller primär ventrikulär pacing.

Data om användning av clevidipine vid akut myokardinfarkt och akut kranskärlssjukdom är begränsade.

Cleviprex innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har gjorts eftersom farmakokinetiska interaktioner är osannolika då clevidipine metaboliseras genom hydrolys *in vivo*.

Hämning av CYP-isoformer upptäcktes i studier *in vitro* vid koncentrationer motsvarande minst 10 gånger den högsta koncentration som vanligtvis ses på kliniken. Vid rekommenderade doser har clevidipine och dess främsta dihydropyridinmetabolit inte potential för att hämma eller inducera CYP-enzym.

Patienter som får orala eller intravenösa antihypertensiva medel, inklusive betablockerare, när de står på clevidipine bör noggrant övervakas för ökade antihypertensiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med clevidipine saknas.

Djurstudier har visat på effekter på embryo-/fetal utveckling och förlossning (se avsnitt 5.3).

Clevidipine skall inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om clevidipine utsöndras i modersmjölk hos människa. Utsöndring av clevidipine i mjölk har inte studerats hos djur. Beslut om att fortsätta/upphöra med amning eller fortsätta/upphöra med behandlingen med clevidipine bör baseras på nyttan med bröstmjölks för barnet kontra nyttan med clevidipinebehandling för kvinnan.

Fertilitet

Clevidipine hade inga negativa effekter på fertilitet eller parningsbeteende hos hanråtta. Pseudograviditet och förändringar i östruscykeln iaktogs hos honråtta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cleviprex har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Clevidipine kan orsaka yrsel, vilket kan störa förmågan att framföra fordon och använda maskiner; patienter som får Cleviprex kommer emellertid att uppehålla sig på sjukhus under behandlingens varaktighet.

4.8 Biverkningar

Clevidipine har utvärderats för säkerhet hos 1423 hypertensiva patienter. Infusionshastigheten utvärderades för 1326 patienter, av vilka 6 % behandlades med medeldosen >32 ml/h (16 mg/h) och upp till maximalt rekommenderad terapeutisk dos om 64 ml/h (32 mg/h). Kontinuerlig infusion utvärderades för 1,380 patienter, av vilka 20 % infuserades kontinuerligt i mer än 15 timmar och upp till 72 timmar. Biverkningsfrekvensen tydde inte på något samband med kön, ålder, ras eller etnicitet.

Förmaksflimmer, sinustakykardi och hypotension var alla frekvent iakttagna negativa händelser hos den perioperativa populationen. Dessa händelser kan även relateras till den kirurgiska procedur som patienten genomgår, snarare än läkemedelsbehandlingen.

I kliniska studier fick totalt 2,5 % av patienter som fick clevidipine minskad ökad syresättning (rapporterat som hypoxi) jämfört med 1,5 % för nitroglycerin (NTG), 5,1 % för natriumnitroprussid (SNP) och 5,7 % för nikardipin (NIC).

I alla kliniska fas III-prövningar med hjärtkirurgiska patienter var frekvensen förmaksflimmer hos patienter som behandlades med Cleviprex, patienter som behandlades med aktiva komparatorer och patienter som fick placebo 32,8 % respektive 32,9 % och 12,0 %; av dessa ansågs 3,9 % respektive 2,5 % och 0,0 % vara behandlingsrelaterade. Frekvensen sinustakykardi hos perioperativa patienter som behandlats med Cleviprex, patienter som behandlats med aktiva komparatorer och patienter som

fick placebo var 25,5 %, respektive 30,5 % och 0,0 %; av dessa ansågs 1,3 % respektive 1,2 % och 0,0 % vara behandlingsrelaterade. Frekvensen hypotension hos perioperativa patienter som behandlats med Cleviprex, patienter som behandlats med aktiva komparatorer och patienter som fått placebo var 15,1 % respektive 14,9 % och 1,0 %; av dessa ansågs 2,5 % respektive 2,5 % och 0,0 % vara behandlingsrelaterade.

Biverkningar (tabell 1: perioperativ hypertension) som rapporterats i övermått (>0,5 %) hos patienter som fått placebo och i mer än ett isolerat fall hos patienter som fått clevipidine i kontrollerade kliniska prövningar listas nedan efter MedDRAs organsystemklass och absolut frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Läkemedelsbiverkningar hos perioperativa hypertensionspatienter

Centrala och perifera nervsystemet		
Hjärtat	Mindre vanliga:	yrsel, huvudvärk
	Vanliga	förmaksflimmer, sinustakykardi
	Mindre vanliga:	förmaksfladder, takykardi, hjärtsvikt, bradykardi, komplett AV-block, skänkelblock
Blodkär	Vanliga:	hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Magtarmkanalen	Vanliga:	hypoxi
	Mindre vanliga:	lungstas
	Mindre vanliga:	förstopning, illamående, kräkningar
Njurar och urinvägar	Sällsynta:	ileus
	Vanliga:	akuta njurskador
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Undersökningar och provtagningar	Vanliga:	Ödem, bröstsmärta
	Mindre vanliga:	Förhöjda blodtriglycerider

I kliniska studier med patienter i icke-perioperativa miljöer (n=294) observerades följande ytterligare biverkningar hos patienter som behandlades med clevipidine: överkänslighet (mindre vanliga), rodnad (vanliga), känsla av värme (vanliga) och polyuri (vanliga).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via webbplats: www.lakemedelsverket.se eller via post: Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala.

4.9 Överdoser

Maximalt rekommenderad dos är 64 ml/h (32 mg/h). I kliniska prövningar fick 1 frisk försöksperson en dos clevidipine om upp till 212 ml/h (106 mg/h) och erfor lätt rodnad och en lätt övergående ökning av serumkreatinin.

I en viktbaserad regim fick 49 patienter en maximal dos över 64 ml/h (32 mg/h) utan någon klinisk skillnad i biverkningsfrekvens jämfört med dem som fick 64 ml/h (32 mg/h) eller mindre. Genomsnittsdosen bland dessa patienter var 82 ml/h (41 mg/h) och den maximala dosen var 120 ml/h (60 mg/h).

En hjärtkirurgisk patient fick en bolusdos clevidipine före aortakanylering och fick hypotension.

En överdos av clevidipine kan resultera i takykardi eller för stor minskning av blodtrycket. Om något av dessa skulle inträffa med clevidipine, överväg att halvera dosen eller avbryta infusionen. Upphörande med Cleviprex leder till minskad antihypertensiv effekt inom 5 till 15 minuter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dihydropyridinderivat, **ATC-kod:** C08CA16

Verkningsmekanism: Clevidipine är en dihydropyridin L-typ-kalciumkanalblockerare. Kalciumkanaler av L-typ förmedlar inflödet av kalcium under depolariseringen i den glatta muskulaturen i artärerna. Experiment med anestiserade råttor och hundar visar att clevidipine minskar det arteriella medelblodtrycket genom att minska det systemiska vaskulära motståndet. Clevidipine minskar inte hjärtats fyllnadstryck (preload), vilket bekräftar utebliven effekt på de venösa kapacitanskärlen.

Farmakodynamisk effekt: Clevidipine titreras till önskad minskning av blodtrycket uppnått.

I den perioperativa patientpopulationen framkallar clevidipine en minskning av det systoliska blodtrycket (SBP) på 4-5 % inom 2-4 minuter efter påbörjande av infusion med 0,4 mikrog/kg/min (cirka 2-4 ml/h [1-2 mg/h]). Det fanns inga tecken på tolerans i studier upp till 72 timmar.

Hos de flesta patienter återställs blodtrycket helt på 5-15 minuter efter det att infusionen har upphört. I studier av upp till 72 timmars kontinuerlig infusion hos patienter som inte övergått till andra antihypertensiva behandlingar fanns vissa tecken på återkommande hypertension efter att behandlingen med clevidipine avbrutits

Hemodynamik: Clevidipine orsakar en dosrelaterad minskning i det systemiska vaskulära motståndet.

En ökning av hjärtfrekvensen kan vara ett normalt svar på en snabb blodtryckssänkning; hos vissa patienter kan hjärtfrekvenssvaret vara påtagligt.

Clevidipines effekt på den centrala hemodynamiken och på myokardiellt blodflöde och metabolism hos anestiserade hjärtkirurgiska patienter har studerats. Hos dessa patienter ökade hjärtats utflöde och slagvolym med 10 %. När dosen clevidipine ökades minskade den myokardiska syreextraktionen avsevärt, vilket tyder på bevarande av myokardiell perfusion och en direkt vasodilatorisk effekt på hjärtats kranskärl. Ingen ökning av nettolaktatproduktionen i blod i sinus coronarius har iakttagits, vilket bekräftar frånvaro av myokardiell ischemi på grund av koronar "steal".

Kliniska prövningar

Perioperativa patienter

Clevidipine utvärderades i två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade fas 3-studier med 105 respektive 110 hjärtkirurgiska patienter (ESCAPE-1, preoperativ, respektive ESCAPE-2, postoperativ) med perioperativ hypertension (SBP ≥ 160 mmHg respektive SBP ≥ 140 mmHg). Medelvaraktigheten för de kontinuerliga infusionerna var 30 minuter (minst 4 minuter, maximalt 1 timme). Den primära ändpunkten var 'bailout', definierat som prematurt och permanent upphörande med studieläkemedlet, med överförande av patienter till alternativ öppen behandling.

Hos mer än 90 % av de patienter som behandlades med clevidipine sänktes blodtrycket med ≥ 15 % inom 30 minuter. Bailout i ESCAPE-1 var 7,5 % för clevidipine och 82,7% för placebo. Bailout i ESCAPE-2 var 8,2 % för clevidipine och 79,6% för placebo.

Den blodtryckssänkande effekten med clevidipine iaktogs inom 2 minuter. Medeltiden för att uppnå systoliskt målblodtryck var 6 minuter i ESCAPE-1 och 5,3 minuter i ESCAPE-2.

Det fanns inga behandlingsemergenta biverkningar i ESCAPE-1-studien. Behandlingsemergenta biverkningar i ESCAPE-2 var förmaksflimmer (clevidipine – 1,6 %; placebo – 0%) och insomni (clevidipine – 1,6%; placebo – 0,0%).

I tre aktivt kontrollerade, öppna fas 3-studier (ECLIPSE) randomiserades 1506 patienter och fick clevidipine (n=752), nitroglycerin (perioperativ, n=278), natriumnitroprussid (perioperativ, n=283) eller nikardipin (postoperativ, n=193). Medelvaraktigheten för de kontinuerliga infusionerna var 4 timmar (minst 1 minut, maximalt 127 timmar). Den primära ändpunkten för säkerhet var en jämförelse av de kliniska händelserna dödsfall, myokardinfarkt, stroke och renal dysfunktion vid 30 dagar efter kirurgi. Den primära ändpunkten för effekt var blodtryckskontroll, definierat som yta under kurvan (AUC) med fastställande av magnitud och varaktighet för blodtrycksvariationer utanför ett fördefinierat intervall.

Data avseende den primära ändpunkten för säkerhet presenteras i tabell 2.

Tabell 2. Primära ändpunktsdata för ECLIPSE-studien

	Clevidipine (N=752)	Alla aktiva komparatorer (N=754)
Dödsfall	20/719(2,8 %)	28/729(3,8 %)
Stroke	8/700(1,1 %)	12/705(1,7 %)
Myokardinfarkt	16/700(2,3 %)	17/707(2,4 %)
Renal dysfunktion	56/712(7,9 %)	56/710(7,9 %)

För effekt och säkerhet gav clevidipine bättre blodtryckskontroll jämfört med nitroglycerin (AUC_{SBP} median 4,14 kontra 8,87 mmHg x min/h, p=0,0006) och natriumnitroprussid (median 4,37 kontra 10,50 mmHg x min/h, p=0,0027). Cleviprex visade sig inte överlägsen nikardipin för blodtryckskontroll i den postoperativa miljön (median 1,76 kontra 1,69 mmHg x min/h, p=0,8508).

De biverkningar som iaktogs under behandlingsinfusionens varaktighet och upp till 1 timme efter avslutad infusion var liknande hos patienter som fick clevidipine och patienter som fick komparatorer. Frekvensen biverkningar som ledde till upphörande med studieläkemedlet hos patienter med perioperativ hypertension var 5,9 % för clevidipine och 3,2 % för alla aktiva komparatorer.

Andra studier

Ytterligare preliminära studier har genomförts med patienter med essentiell hypertension och svår hypertension, och med akut hypertensiva patienter med akut intracerebral blödning.

Det farmakodynamiska sambandet mellan clevidipine och blodtryck mättes i en randomiserad, placebokontrollerad, enkelblind prövning hos 61 patienter med lätt till måttlig essentiell hypertension (medelblodtryck BP 151/86). Resultaten visade att clevidipine hade hög clearance, inducerade dosrelaterade minskningar i systoliskt blodtryck (SBP), diastoliskt blodtryck (DBP) och medelartärtryck (MAP) samt hade ett linjärt samband mellan koncentration och blodtryckssvar.

Effekten av clevidipine på svår hypertension (BP >180/115) studerades i en öppen studie hos 126 patienter (VELOCITY). Medelvaraktigheten för infusionerna var 21 timmar; en genomsnittlig minskning av SBP på 21,1 % uppnåddes hos 89 % av patienterna inom de första 30 minuterna; mediantid för uppnående av systoliskt målblodtryck (SBP) var 10,9 minuter; mediandos för att uppnå målblodtryck (BP) var 8 mg/h.

Användningen av clevidipine hos 33 patienter med intracerebral blödning och akut förhöjt blodtryck studerades i en öppen klinisk studie (ACCELERATE). Inom 30 minuter efter initiering av infusion med clevidipine sänktes det systoliska blodtrycket till inom målintervall (≥ 140 mmHg till ≤ 160 mmHg) under en mediantid på 5,5 minuter. Det systoliska blodtrycket reducerades till ≤ 160 mmHg inom de första 30 minuterna efter initiering av infusion med clevidipine hos 97 % (32/33) av patienterna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Clevidipine distribueras och metaboliseras snabbt. Koncentrationen av clevidipine i det arteriella blodet minskar multifasiskt efter infusionens upphörande. Halveringstiden i initialfasen är cirka 1 minut och svarar för 85-90% av clevidipineelimineringen. Den terminala halveringstiden är cirka 15 minuter.

Distribution: Clevidipine är >99,5 % bundet till proteiner i plasma vid 37°C. Distributionens steady state-volym är 0,17 l/kg i arteriellt blod.

Metabolism och eliminering: Clevidipine metaboliseras snabbt genom hydrolys av esterbindningen, främst genom esteraser i blodet och extravaskulär vävnad, vilket gör det osannolikt att dess eliminering påverkas av hepatisk eller renal dysfunktion. De primära metaboliterna är karboxylsyremetaboliten och formaldehyd som bildats av estergruppens hydrolys. Karboxylsyremetaboliten är inaktiv som antihypertensivt medel. Denna metabolit metaboliseras ytterligare genom glukuronidisering eller oxidation till motsvarande pyridinderivat. Clearance för den primära dihydropyridinmetaboliten är 0,03 l/h/kg och den terminala halveringstiden cirka 9 timmar.

Studier *in vitro* visar att clevidipine och dess metabolit, vid de koncentrationer som uppnås i klinisk praxis, inte hämmar eller inducerar CYP-enzym.

I en klinisk studie med radiomärkt clevidipine utsöndrades 83 % av läkemedlet i urin och faeces. Den största andelen, 63-74 %, utsöndras i urin och 7-22 % utsöndras i faeces. Mer än 90 % av den återvunna radioaktiviteten utsöndrades inom de första 72 timmarnas uppsamling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte på någon särskild risk för människa baserat på studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dos toxicitet och genotoxicitet.

Rönen från studierna avseende upprepad dostoxicitet var i allmänhet relaterade till clevidipines farmakologi och/eller till administreringen av stora kvantiteter lipidbärare. Dessa effekter anses ha liten relevans för den kliniska användningen på kort sikt.

Clevidipine uppvisade positiv genotoxisk potential i tester *in vitro* (Ames test, genmutationsassay-tymidinkinas lokus i muslymfoceller, kromosomaberrationstest) men inte *in vivo* i musmikrokärntesten. De positiva resultaten *in vitro* är överensstämmande med bildandet av formaldehyd, en av clevidipines mindre metaboliter, som är känd för att vara genotoxisk *in vitro* och en sannolik mänsklig carcinogen. Emellertid är den mänskliga exponeringen *in vivo* för formaldehyd vid maximala kliniska doser av clevidipine (64 ml/h [32 mg/h]) minst flera hundra gånger lägre än den normala endogena produktionen av formaldehyd och därför inte kliniskt relevant.

Studier avseende utveckling och reproduktiv toxicitet visade inte på några negativa effekter för fertilitet eller parningsbeteende hos hanråtta; pseudograviditet och förändringar i östruscykeln iaktogs hos honråtta.

Ökade postimplantatoriska förluster och dosrelaterad minskad ossifiering iaktogs hos både råtta och kanin. Hos råtta iaktogs en minskad ossifiering i tassarna som innefattade delvis ossifierade metakarpaler, metatarsaler och falanger som tyder på utvecklingsförsening. Ökad kavitation i njurbäckenet iaktogs också. Därutöver iaktogs malrotation av ett bakben som inte ansågs vara relaterat till skelettförändringar.

Hos kanin sågs en minskad ossifiering av supraoccipitalt ben och bröstben samt icke-ossifierade rörbensändar. Därtill iaktogs en ökning av sammanväxta och/eller felriktade bröstben. Dessa effekter liknar förändringar som rapporterats med andra kalciumkanalantagonister.

Råttor som fått clevidipine sent under dräktigheten och under laktationen upplevde en dosrelaterad ökad mortalitet, ökad dräktighetslängd och ökad förlossningslängd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Raffinerad sojabönsolja

Glycerol

Äggfosfolipider

Oleinsyra

Dinatriumedetat

Vatten för injektionsvätska

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader i kylförvaring (2°C – 8°C)

Ur mikrobiologiskt perspektiv bör gummiproppen punkteras omedelbart före användning och eventuellt kvarvarande produkt kasseras efter 12 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C – 8°C). Får ej frysas¹.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaring efter det att läkemedlet öppnats, se avsnitt 6.3.

¹Frysunkten för Cleviprex är mellan -1°C och 0°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Engångsbruk, 50 ml och 100 ml förblandad emulsion i injektionsflaska av glas typ I, förseglad med grå gummipropp av bromobutyl och aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlekar: 10 x 50 ml injektionsflaskor eller 10 x 100 ml injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Lipidfilter med porstorlek 1,2 mikrometer kan användas vid administreringen av Cleviprex.

Cleviprex skall inte spädas.

Cleviprex skall inte administreras i samma venkateter som andra läkemedel men kan administreras med följande:

- Vatten för injektionsvätskor
- 0,9 % Natriumkloridlösning för injektion
- 0,45 % Natriumkloridlösning för injektion
- 5 %- glukoslösning
- 5 %- glukoslösning i 0,9 % natriumkloridlösning för injektion
- 5 %- glukoslösning i Ringer-laktatlösning för injektion
- Lakterad Ringerlösning
- 40 mEq kaliumklorid i 0,9 % natriumkloridlösning
- 10 % aminosyra

Kompatibiliteten kan variera mellan produkter från olika källor och sjukvårdspersonal rekommenderas att utföra tillämpliga kontroller vid blandning av Cleviprex-emulsionen för injicering med andra parenterala lösningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chiesi Farmaceutici S.p.A
via Palermo 26/A
43122 Parma
Italy

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42321

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-01-20

Datum för förnyat godkännande: 2021-06-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-10