

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cleviprex 0,5 mg/ml Emulsion zur Injektion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Emulsion zur Injektion enthält 0,5 mg Clevidipin.

Eine Durchstechflasche mit 50 ml Emulsion enthält 25 mg Clevidipin.

Eine Durchstechflasche mit 100 ml Emulsion enthält 50 mg Clevidipin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 10 g/20 g raffiniertes Sojaöl (Ph. Eur.) pro 50 ml/100 ml Durchstechflasche.

Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Injektion
Weiße opake Öl-in-Wasser-Emulsion
pH-Wert: 6,0–8,0
Osmolarität: 341 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cleviprex ist für die rasche Blutdrucksenkung in perioperativen Situationen bei Erwachsenen bestimmt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/Ältere Patienten

Clevidipin wird intravenös verabreicht. Die Arzneimitteldosis muss titriert werden, bis die gewünschte Blutdrucksenkung erreicht ist. Die Dosis wird individuell je nach zu erzielendem Blutdruck und Ansprechen des Patienten festgelegt. Blutdruck und Herzfrequenz müssen während der Infusion und anschließend bis zur Stabilisierung der Vitalparameter kontinuierlich überwacht werden. Patienten, die längere Clevidipin-Infusionen erhalten und nicht auf andere antihypertensive Therapien umgestellt werden, müssen für mindestens 8 Stunden nach Infusionsende auf eine mögliche Rebound-Hypertonie überwacht werden.

Initialdosis: Die intravenöse Infusion von Clevidipin wird mit einer Initialdosis von 4 ml/h (2 mg/h) eingeleitet; die Dosis kann alle 90 Sekunden verdoppelt werden. Die Dosistitration wird fortgesetzt, bis der gewünschte Zielbereich erreicht ist.

Erhaltungsdosis: Die meisten Patienten zeigen das erwünschte therapeutische Ansprechen bei einer Dosis von 8–12 ml/h (4–6 mg/h).

Höchstdosis: Die meisten Patienten in klinischen Studien wurden mit einer Dosis von 32 ml/h (16 mg/h) oder weniger behandelt. Die maximale empfohlene Tagesdosierung beträgt 64 ml/h (32 mg/h). Für Dosierungen über 64 ml/h (32 mg/h) liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Aufgrund der Li-

pidbelastung wird empfohlen, pro 24-Stunden-Periode nicht mehr als 1000 ml Clevidipin-Infusion zu verabreichen. Die Erfahrungen mit Infusionsdauern über 72 Stunden sind für jede Dosis von Clevidipin begrenzt.

Umstellung auf ein orales Antihypertonikum: Clevidipin muss abgesetzt oder die Dosis nach unten titriert werden, während die entsprechende orale Therapie eingeleitet wird. Bei Einleitung der Therapie mit einem oralen Antihypertonikum muss der verzögerte Wirkungseintritt des oralen Arzneimittels berücksichtigt werden. Die Blutdrucküberwachung muss fortgesetzt werden, bis die gewünschte Wirkung erzielt ist. Das Absetzen von Cleviprex führt innerhalb von 5 bis 15 Minuten zu einer Verringerung der antihypertensiven Wirkungen.

Art der Anwendung

Gebrauchsanweisung

Bei Umgang mit Cleviprex muss auf strenges aseptisches Arbeiten geachtet werden. Cleviprex ist ein parenterales Präparat zur einmaligen Anwendung, das Phospholipide enthält und das Wachstum von Mikroorganismen fördern kann.

Cleviprex darf nicht angewendet werden, wenn Kontaminationsverdacht besteht. Nach Punktion des Stopfens muss das Arzneimittel innerhalb von 12 Stunden verwendet werden; nicht gebrauchte Teile müssen verworfen werden.

Cleviprex ist eine sterile, weiße opake Emulsion. Sie muss vor Gebrauch einer Sichtprüfung auf Schwebeteilchen und Verfärbungen unterzogen werden. Verfärbte oder Schwebeteilchen enthaltende Lösungen dürfen nicht verwendet werden.

Vor Verabreichung muss die Durchstechflasche vorsichtig umgeschwenkt werden, um eine gleichmäßige Emulsion sicherzustellen.

Clevidipin sollte mithilfe eines belüfteten Anstechdorns und einer Infusionsvorrichtung verabreicht werden.

Clevidipin kann auch mit einer Spritze oder volumetrischen Pumpe verabreicht werden. Zur Verabreichung der Infusionslösung können handelsübliche Standardkanülen aus Plastik verwendet werden. Clevidipin kann über einen zentralen Zugang oder einen peripheren Zugang verabreicht werden.

Clevidipin darf nicht in derselben Infusionsleitung verabreicht werden wie andere Medikamente.

Leberinsuffizienz

Es liegen nur begrenzt Daten über das Dosierungsschema bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor und dies wurde nicht speziell untersucht. In klinischen Studien wurden 78 (6,0 %) Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5 ULN, AST/SGOT, und/oder ALT/SGPT > 2 ULN für nicht-chirurgische Patienten und > 3 ULN für chirurgische Patienten) mit Clevidipin behandelt. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Niereninsuffizienz

Es liegen nur begrenzt Daten über das Dosierungsschema bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor und dies wurde nicht speziell

untersucht. In klinischen Studien wurden 121 (9,2 %) Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz mit Clevidipin behandelt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Pädiatrische Population

Sicherheit und Wirksamkeit von Clevidipin bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren wurden noch nicht untersucht. Es liegen keine entsprechenden Daten vor.

Patienten unter anderen Therapien auf Lipidbasis

Cleviprex enthält ca. 0,2 g Lipid pro ml (8,4 kJ/2,0 kcal). Bei Patienten mit Einschränkungen hinsichtlich der Lipidbelastung muss die Menge der gleichzeitig verabreichten Lipide eventuell angepasst werden, um die als Teil der Clevidipin-Formulierung verabreichte Lipidmenge zu kompensieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Sojabohnen, raffiniertem Sojaöl (Ph. Eur.), Sojaprodukten, Erdnüssen, Eiern oder Eiprodukten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Clevidipin darf Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels, z. B. mit pathologischer Hyperlipidämie, Lipoidnephrose oder akuter Pankreatitis, die von Hyperlipidämie begleitet werden, nicht verabreicht werden.

Clevidipin darf bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose nicht verabreicht werden, weil eine übermäßige Reduktion der Nachlast die Sauerstoffzufuhr zum Myokard verringern kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es muss auf strenges aseptisches Arbeiten geachtet werden und jedes nicht gebrauchte Präparat muss innerhalb von 12 Stunden nach Punktion des Stopfens verworfen werden. Bei Nichtbeachtung der entsprechenden aseptischen Technik kann es zu Verunreinigung des verabreichten Präparats und zu einer möglichen systemischen Infektion kommen.

Hypotonie und Reflextachykardie

Rasche pharmakologische Blutdrucksenkungen können systemische Hypotonie und Reflextachykardie auslösen. Bei Auftreten einer dieser Manifestationen unter Clevidipin sollte die Dosis um die Hälfte reduziert oder die Infusion abgebrochen werden.

Patienten mit Aortenklappenstenose, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Mitralklappenstenose, Aortendissektion oder Phäochromozytom wurden in klinischen Studien mit Clevidipin nicht untersucht.

Hypoxie

Clevidipin darf nicht bei Patienten mit unbehandelter kritischer Aortenklappenstenose verwendet werden, weil eine übermäßige Reduktion der Nachlast die Sauerstoffzufuhr zum Myokard verringern kann. Bei Patienten, die zur Linderung der Stenose operiert werden und eine Klappenprothese erhalten, kann Clevidipin in der postoperativen Phase nützlich sein, wenn die Fähigkeit

Cleviprex 0,5 mg/ml Emulsion zur Injektion

zur Kompensation von Blutdrucksenkungen wiederhergestellt ist.

Auch bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Mitralklappenstenose kann ein Risiko verringerter Sauerstoffzufuhr bestehen.

Clevidipin sollte bei Patienten, die zur Kompensation des verringerten Blutdrucks ihre Herzfrequenz nicht ausreichend erhöhen können, d. h. Patienten mit Linksschenkelblock oder primärem Ventrikelpacing, unter Vorsicht angewendet werden.

Zur Verwendung von Clevidipin bei akutem Myokardinfarkt oder akutem Koronarsyndrom liegen nur begrenzte Daten vor.

Cleviprex enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt, weil pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich sind, da Clevidipin in vivo durch Hydrolyse metabolisiert wird.

Eine Hemmung der CYP-Isoformen wurde in Studien in vitro bei Konzentrationen nachgewiesen, die mindestens dem 10-fachen der Höchstkonzentration, die typischerweise im klinischen Gebrauch zum Einsatz kommt, entsprechen. Bei den empfohlenen Dosierungen haben Clevidipin und sein Hauptmetabolit Dihydropyridin kein Potential zur Hemmung oder Induktion eines CYP-Enzyms.

Patienten, die während der Behandlung mit Clevidipin orale oder intravenöse Antihypertonika erhalten, einschließlich Betablocker, müssen engmaschig auf verstärkte antihypertensive Wirkungen beobachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Clevidipin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben Wirkungen auf die embryo-/fötale Entwicklung und auf die Entbindung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Cleviprex sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Clevidipin in die menschliche Muttermilch übergeht. Der Übergang von Clevidipin in die Muttermilch wurde in Tierstudien nicht untersucht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cleviprex verzichtet werden soll / die Behandlung mit Cleviprex zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Clevidipin hatte keine nachteiligen Wirkungen auf die Fertilität oder das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Bei weiblichen Ratten wurden Pseudoschwangerschaften und Veränderungen des Östruszyklus beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cleviprex hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Clevidipin kann Schwindel hervorrufen, der die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte; Patienten, die mit Cleviprex behandelt werden, bleiben für die Dauer der Behandlung jedoch im Krankenhaus.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Clevidipin wurde bei 1423 hypertensiven Patienten untersucht. Die Infusionsrate wurde bei 1326 Patienten untersucht, von denen 6 % mit der mittleren Dosis von > 32 ml/h (16 mg/h) und bis zur empfohlenen therapeutischen Höchstdosis von 64 ml/h (32 mg/h) behandelt wurden. Die Dauerinfusion wurde bei 1380 Patienten untersucht, von denen 20 % eine Dauerinfusion von 15 Stunden bis 72 Stunden Dauer erhielten. Die Inzidenz von Nebenwirkungen zeigte keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter, Rasse oder ethnischer Gruppe.

Vorhofflimmern, Sinustachykardie und Hypotonie waren häufig beobachtete Nebenwirkungen bei perioperativen Patienten. Diese Ereignisse können auch mit den durchgeführten chirurgischen Eingriffen in Zusammenhang stehen und nicht auf die medikamentöse Behandlung zurückzuführen sein.

In klinischen Studien kam es bei insgesamt 2,5 % der Patienten unter Clevidipin zu einer Abnahme der Sauerstoffsättigung (als Hypoxie berichtet), im Vergleich zu Raten von 1,5 % für Nitroglycerin (NTG) und 5,1 %

für Natriumnitroprussid (SNP) und 5,7 % für Nicardipin (NIC).

In allen klinischen Phase-III-Studien an chirurgischen Herzpatienten betrug die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten unter Cleviprex im Vergleich zu den aktiven Vergleichspräparaten und Placebo 32,8 %, 32,9 % bzw. 12,0 %; davon wurden 3,9 %, 2,5 % bzw. 0,0 % als behandlungsbedingt angesehen. Die Inzidenz von Sinustachykardie bei perioperativen Patienten, die mit Cleviprex behandelt wurden, im Vergleich zu den aktiven Vergleichspräparaten und Placebo betrug 25,5 %, 30,5 % bzw. 0,0 %; davon wurden 1,3 %, 1,2 % bzw. 0,0 % als behandlungsbedingt angesehen. Die Inzidenz von Hypotonie bei perioperativen Patienten, die mit Cleviprex behandelt wurden, im Vergleich zu den aktiven Vergleichspräparaten und Placebo betrug 15,1 %, 14,9 % bzw. 1,0 %; davon wurden 2,5 %, 2,5 % bzw. 0,0 % als behandlungsbedingt angesehen.

Nebenwirkungen (Tabelle 1: Perioperative Hypertonie), die in kontrollierten klinischen Studien übermäßig (> 0,5 %) bei Patienten unter Placebo und bei mehr als nur in einzelnen Fällen unter Clevidipin berichtet wurden, sind unten mit den MedDRA bevorzugten Definitionen nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt.

In klinischen Studien mit Patienten im nicht-perioperativen Umfeld (n = 294) wurden folgende weitere unerwünschte Reaktionen bei mit Clevidipin behandelten Patienten beobachtet: Überempfindlichkeit (gelegentlich), Hitzewallungen (häufig), Hitzegefühl (häufig) und Polyurie (häufig).

Raffiniertes Sojaöl (Ph. Eur.) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei perioperativen Patienten mit Hypertonie

Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Schwindel, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	
Häufig:	Vorhofflimmern, Sinustachykardie
Gelegentlich:	Vorhofflattern, Tachykardie, kongestive Herzinsuffizienz, Bradykardie, kompletter atrioventrikulärer Block, Schenkelblock
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Hypoxie
Gelegentlich:	Lungenstauung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
Selten:	Ileus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Akute Nierenschädigung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Ödem, Brustschmerzen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 64 ml/h (32 mg/h). In klinischen Studien erhielt ein gesunder Proband bis zu 212 ml/h (106 mg/h) Cleviprex; bei diesem Patienten kam es zu leichten Hitzewallungen und einem leichten vorübergehenden Anstieg der Serumkreatininwerte.

Auf Basis eines gewichtsbasierten Regimes erhielten 49 Patienten eine maximale Rate über 64 ml/h (32 mg/h) ohne klinische Unterschiede im Hinblick auf die Nebenwirkungsraten im Vergleich zu Patienten, die 64 ml/h (32 mg/h) oder weniger erhielten. Die durchschnittliche Dosis bei diesen Patienten betrug 82 ml/h (41 mg/h) und die Höchstdosis lag bei 120 ml/h (60 mg/h). Ein chirurgischer Herzpatient erhielt vor einer Aortenkanülierung eine Bolusdosis von Cleviprex und entwickelte eine Hypotonie.

Eine Überdosis von Cleviprex kann zu Tachykardie oder einer übermäßigen Blutdrucksenkung führen. Bei Auftreten einer dieser Manifestationen unter Cleviprex sollte die Dosis um die Hälfte reduziert oder die Infusion abgebrochen werden. Das Absetzen von Cleviprex führt innerhalb von 5 bis 15 Minuten zu einer Verringerung der antihypertensiven Wirkungen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Dihydropyridin-Derivate

ATC-Code: C08CA16

Wirkmechanismus: Cleviprex ist ein Dihydropyridin Calcium-Antagonist des L-Typ-Calciumkanals. Die Calciumkanäle vom L-Typ vermitteln den Einstrom von Calcium in die glatte Arterienmuskulatur während der Depolarisation. Versuche an narkotisierten Ratten und Hunden zeigen, dass Cleviprex den mittleren arteriellen Blutdruck durch Verringerung des systemischen Gefäßwiderstands senkt. Cleviprex verringert nicht den kardialen Füllungsdruck (Vorlast), was bestätigt, dass es keine Wirkungen auf die venösen Kapazitätsgefäße hat.

Pharmakodynamische Wirkungen: Cleviprex wird titriert, bis die gewünschte Blutdrucksenkung erreicht ist.

Tabelle 2: Primäre Endpunktdaten für die ECLIPSE Studien

	Cleviprex (N = 752)	Alle aktiven Vergleichspräparate (N = 754)
Tod	20/719 (2,8%)	28/729 (3,8%)
Schlaganfall	8/700 (1,1%)	12/705 (1,7%)
Myokardinfarkt	16/700 (2,3%)	17/707 (2,4%)
Nierenfunktionsstörung	56/712 (7,9%)	56/710 (7,9%)

Bei perioperativen Patienten führt Cleviprex zu einer 4–5%igen Reduktion des systolischen Blutdrucks (SBP) innerhalb von 2–4 Minuten nach Beginn einer Infusion von 0,4 mcg/kg/min (ca. 2–4 ml/h [1–2 mg/h]). In Studien mit einer bis zu 72-stündigen Dauerinfusion fanden sich keine Hinweise auf eine Toleranzentwicklung.

Bei den meisten Patienten hat sich der Blutdruck 5–15 Minuten nach Infusionsende wieder vollständig erholt. In Studien mit einer bis zu 72-stündigen Dauerinfusion lagen bei Patienten, die nicht auf andere antihypertensive Therapien umgestellt wurden, nach Absetzen von Cleviprex einige Hinweise auf eine Rebound-Hypertonie vor.

Hämodynamik: Cleviprex verursacht eine dosisabhängige Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands.

Ein Anstieg der Herzfrequenz kann eine normale Reaktion auf schnelle Blutdrucksenkungen sein; bei einigen Patienten kann die Herzfrequenzreaktion ausgeprägt sein.

Die Wirkung von Cleviprex auf die zentrale Hämodynamik, den myokardialen Blutfluss und den Stoffwechsel wurde bei narkotisierten Patienten, die einer Herzoperation unterzogen wurden, untersucht. Bei diesen Patienten stiegen Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen um 10%. Da die Dosis von Cleviprex gesteigert wurde, sank die myokardiale Sauerstoffextraktion signifikant, was darauf hinweist, dass die Myokardperfusion erhalten bleibt und ein direkter koronarer vasodilatatorischer Effekt vorliegt. Es wurde kein Anstieg der Netto-Laktatproduktion im Koronarsinusblut beobachtet; dies bestätigt das Fehlen einer Myokardischämie aufgrund eines koronaren Steal-Syndroms.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Perioperative Patienten

Cleviprex wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studien an 105 bzw. 110 chirurgischen Herzpatienten (ESCAPE-1, präoperativ, und ESCAPE-2, postoperativ) mit perioperativer Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg bzw. systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg) untersucht. Die mittlere Dauer der kontinuierlichen Infusion betrug 30 Minuten (mindestens 4 Minuten, maximal 1 Stunde).

Der primäre Endpunkt war „Bailout“, definiert als vorzeitiges und permanentes Absetzen des Prüfpräparats, wobei die Patienten dann eine alternative offene Therapie erhielten.

Bei mehr als 90% der mit Cleviprex behandelten Patienten wurde der Blutdruck innerhalb von 30 Minuten um $\geq 15\%$ ge-

senkt. Die Bailout-Raten in ESCAPE-1 betragen 7,5% für Cleviprex vs. 82,7% für Placebo. Analog betragen die Bailout-Raten in ESCAPE-2 8,2% für Cleviprex vs. 79,6% für Placebo.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Cleviprex wurde innerhalb von 2 Minuten beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des angestrebten systolischen Blutdrucks (SBP) betrug 6 Minuten bzw. 5,3 Minuten in ESCAPE-1 Studie und ESCAPE-2 Studie.

In der ESCAPE-1 Studie fanden sich keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen in der ESCAPE-2 Studie waren Vorhofflimmern (Cleviprex –1,6%; Placebo –0%) und Schlaflosigkeit (Cleviprex –1,6%; Placebo –0,0%).

In drei offenen aktiv-kontrollierten klinischen Studien der Phase III (ECLIPSE) wurden 1506 Patienten randomisiert und erhielten Cleviprex (n = 752), Nitroglycerin (perioperativ, n = 278), Natriumnitroprussid (perioperativ, n = 283) oder Nicardipin (postoperativ, n = 193). Die mittlere kontinuierliche Infusionsdauer betrug 4 Stunden (mindestens 1 Minute, maximal 127 Stunden). Der primäre Sicherheitsendpunkt war ein Vergleich der klinischen Ereignisse Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Nierenfunktionsstörung 30 Tage nach der Operation. Der primäre Wirksamkeitendpunkt war die Blutdruckkontrolle, definiert als Fläche unter der Kurve (AUC) mit Erfassung des Umfangs und der Dauer der Blutdruckausschläge außerhalb eines vorab festgelegten Bereichs.

Die Daten für den primären Sicherheitsendpunkt sind in Tabelle 2 dargestellt.

Im Hinblick auf die Wirksamkeit führte Cleviprex zu einer besseren Blutdruckkontrolle als Nitroglycerin (AUC_{SBP} median 4,14 vs. 8,87 mmHg \times min/h, $p = 0,0006$) und als Natriumnitroprussid (AUC_{SBP} median 4,37 vs. 10,50 mmHg \times min/h, $p = 0,0027$). Cleviprex war Nicardipin im Hinblick auf die Blutdruckkontrolle in postoperativen Situationen nicht überlegen (AUC_{SBP} median 1,76 vs. 1,69 mmHg \times min/h, $p = 0,8508$).

Die während der Infusionsdauer und bis zu 1 Stunde nach Infusionsende beobachteten Nebenwirkungen waren bei den Patienten, die Cleviprex erhielten, und den Patienten, die mit den Vergleichspräparaten behandelt wurden, ähnlich. Die Inzidenz von Nebenwirkungen, die bei Patienten mit perioperativer Hypertonie unter Cleviprex zum Absetzen des Prüfpräparats führten, betrug 5,9% vs. 3,2% für alle aktiven Vergleichspräparate.

Cleviprex 0,5 mg/ml Emulsion zur Injektion

Sonstige Studien

Weitere vorläufige Studien wurden bei Patienten mit essentieller Hypertonie und schwerer Hypertonie sowie bei Patienten mit akutem erhöhtem Blutdruck und akuter intrazerebraler Blutung durchgeführt.

Die pharmakodynamische Beziehung zwischen Clevidipin und Blutdruck wurde in einer randomisierten, placebo-kontrollierten, einfachblinden Studie mit 61 Patienten mit leichter bis mäßiger essentieller Hypertonie (mittlerer Blutdruck 151/86 mmHg) gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass Clevidipin eine hohe Clearance aufwies, dosisabhängige Reduktionen des systolischen Blutdrucks (SBP), des diastolischen Blutdrucks (DBP) und des mittleren arteriellen Drucks (MAP) hervorrief und eine lineare Beziehung zwischen Konzentration und Blutdruckreaktion zeigte.

Die Wirkung von Clevidipin bei schwerer Hypertonie (Blutdruck > 180/115 mmHg) wurde in einer offenen Studie mit 126 Patienten untersucht (VELOCITY). Die mittlere Infusionsdauer betrug 21 Stunden; eine mittlere Abnahme des systolischen Blutdrucks von 21,1 % wurde bei 89 % der Patienten innerhalb der ersten 30 Minuten erzielt; die mediane Zeit bis zum Erreichen des angestrebten systolischen Blutdrucks betrug 10,9 Minuten; die mediane Dosis zum Erreichen des Zielblutdrucks betrug 8 mg/h.

Die Verwendung von Clevidipin bei 33 Patienten mit intrazerebraler Blutung und akutem erhöhtem Blutdruck wurde in einer offenen klinischen Studie (ACCELERATE) untersucht. Innerhalb von 30 Minuten nach Einleitung der Clevidipin-Infusion wurde der systolische Blutdruck innerhalb einer Durchschnittszeit von 5,5 Minuten auf den Zielbereich (≥ 140 mmHg bis ≤ 160 mmHg) gesenkt. Bei 97 % der Patienten (32/33) wurde der systolische Blutdruck innerhalb der ersten 30 Minuten nach Einleitung der Clevidipin-Infusion auf ≤ 160 mmHg gesenkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Clevidipin wird rasch verteilt und metabolisiert. Die arterielle Blutkonzentration von Clevidipin nimmt nach Infusionsende in einem multiphasischen Muster ab. Die anfängliche Phasenhalfwertzeit beträgt ca. 1 Minute und macht ca. 85–90 % der Ausscheidung von Clevidipin aus. Die terminale Halfwertzeit beträgt ca. 15 Minuten.

Verteilung: Clevidipin ist bei 37°C zu > 99,5 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 0,17 l/kg in arteriellem Blut.

Biotransformation und Elimination: Clevidipin wird durch Hydrolyse der Esterverknüpfung rasch metabolisiert, primär über Esterasen im Blut und extravaskulären Geweben, so dass es unwahrscheinlich ist, dass seine Ausscheidung durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung beeinträchtigt wird. Die primären Metaboliten sind der Carbonsäuremetabolit und Formaldehyd, das durch Hydrolyse der Estergruppe gebildet wird. Der Carbonsäuremetabolit hat keine antihypertensive Wirkung. Dieser Metabolit wird durch Glucuronidierung oder Oxidierung zum entsprechenden Pyridin-

Derivat weiter metabolisiert. Die Clearance des primären Dihydropyridin-Metaboliten beträgt 0,03 l/h/kg und die terminale Halfwertzeit liegt bei ca. 9 Stunden.

In-vitro-Studien zeigen, dass Clevidipin und sein Metabolit bei den in der klinischen Praxis erreichten Konzentrationen kein CYP-Enzym hemmen oder induzieren.

In einer klinischen Studie mit radioaktiv markiertem Clevidipin wurden 83 % des Arzneimittels mit dem Urin und Fäzes ausgeschieden. Die Hauptfraktion, 63–74 % wird mit dem Urin ausgeschieden, 7–22 % mit den Fäzes. Über 90 % der wiedergefundenen Radioaktivität wird innerhalb der ersten 72 Stunden nach Sammlung ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Befunde in den Studien mit wiederholter Gabe standen im Allgemeinen mit der Pharmakologie von Clevidipin und/oder der Verabreichung hoher Mengen des Lipidträgers in Zusammenhang. Diesen Wirkungen wird nur geringe Relevanz für die kurzfristige klinische Anwendung beigemessen.

Clevidipin zeigte ein positives genotoxisches Potential in In-vitro-Assays (Ames-Test, Mäuse-Lymphom-Thymidinkinase-Locus-Assay, chromosomaler Aberrations-Assay), aber nicht in vivo im Mikronukleus-Test an Mäusen. Die positiven Ergebnisse in vitro entsprechen der Bildung von Formaldehyd, einem Neben-Metaboliten von Clevidipin, der in vitro genotoxisch ist und ein wahrscheinliches Karzinogen für den Menschen darstellt. Die Exposition von Menschen gegenüber Formaldehyd in vivo bei der klinischen Höchstdosis von Clevidipin (64 ml/h [32 mg/h]) liegt aber mindestens um das 100-fache unter der normalen täglichen endogenen Formaldehydproduktion und ist daher klinisch nicht relevant.

Studien zur Entwicklung und Reproduktionstoxizität zeigten keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder das Paarungsverhalten von männlichen Ratten; bei weiblichen Ratten wurden Pseudoschwangerschaften und Veränderungen des Östruszyklus beobachtet.

Sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen wurden vermehrte Postimplantationsverluste und dosisabhängige Verringerungen der Ossifikation beobachtet. Bei Ratten wurde eine Verringerung der Ossifikation in den Pfoten beobachtet; dazu zählten teilweise ossifizierte Metakarpalgelenke, Metatarsalgelenke und Phalanxgelenke, was auf eine Entwicklungsverzögerung hinweist. Auch Nierenbeckenkavitation wurde beobachtet. Darüber hinaus wurden Fehldrehungen eines Hinterlaufs beobachtet, bei denen aber kein Zusammenhang mit skelettalen Veränderungen gesehen wurde.

Kaninchen zeigten verringerte Ossifikation in supraokzipitalen Knochen und Sternebrae sowie nicht ossifizierte Köpfe der Röhren-

knochen in den Extremitäten. Ferner wurde eine Zunahme verschmolzener und/oder falsch ausgerichteter Sternebrae beobachtet. Diese Wirkungen ähneln den Veränderungen, die im Zusammenhang mit anderen Calciumkanalantagonisten berichtet wurden.

Bei Ratten, die Clevidipin in der späten Gestationsphase und während der Laktation erhielten, kam es zu dosisbedingtem Anstieg von Mortalität und Gestationslänge und zu verzögertem Geburtsvorgang.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sojaöl (Ph. Eur.)
Glycerol
Phospholipide (aus Hühnerei)
Natriumedetat
Ölsäure
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid-Lösung (4 %)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate im Kühlschrank (2–8°C).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Stopfen unmittelbar vor Anwendung punktiert werden und Produktreste sollten nach 12 Stunden verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gekühlt lagern und transportieren (2°C–8°C). Nicht einfrieren¹.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

¹ Der Gefrierpunkt von Cleviprex liegt zwischen –1°C und 0°C.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vorgemischte 50 ml und 100 ml Typ-I-Glasdurchstechflaschen zum einmaligen Gebrauch, verschlossen mit einem grauen Bromobutyl-Gummistopfen und mit einer Kappe mit Flipoff-Aluminiumsiegel versehen.

Packungsgrößen: 10 × 50 ml Durchstechflaschen oder 10 × 100 ml Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Durchstechflaschengrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Zur Verabreichung von Cleviprex können Lipidfilter mit einer Porengröße von 1,2 Mikron verwendet werden.

Cleviprex darf nicht verdünnt werden.

Cleviprex darf nicht in derselben Infusionsleitung verabreicht werden wie andere Arzneimittel, es kann aber zusammen mit den folgenden Lösungen verabreicht werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid (0,9 %) zur Injektion
- Natriumchlorid (0,45 %) zur Injektion
- 5 % Glucoselösung
- 5 % Glucoselösung in Natriumchlorid (0,9%) zur Injektion
- 5 % Glucoselösung in Ringer-Laktat-Lösung zur Injektion
- Ringer-Laktat-Lösung zur Injektion
- 40 mEq Kaliumchlorid in 0,9% Natriumchlorid
- 10 % Aminosäure

Die Kompatibilität kann zwischen Produkten aus verschiedenen Quellen schwanken; medizinischen Fachkräften wird deshalb geraten, entsprechende Prüfungen durchzuführen, wenn die Cleviprex-Emulsion zur Injektion mit anderen parenteralen Lösungen gemischt wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi GmbH
Gasstraße 6
22761 Hamburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

77979.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. April 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

03/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt