

Información para prescribir amplia



 **Lexicomp®**
Clevidipino

Reg. No. 220M2023 SSA



Información para prescribir amplia

LEXICOMP®

ClevidipinoEmulsión
(0.5 mg/mL)

Injectable

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

LEXICOMP®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clevidipino



III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Emulsión**Consideración de uso:** Injectable**Formulación:** Cada mL de emulsión contiene 0.5 mg de **Clevidipino**

Frasco ampula de 50 mL

El frasco ampula contiene:

Clevidipino..... 25 mg

Vehículo c.b.p 50 mL

Frasco ampula de 100 mL

El frasco ampula contiene:

Clevidipino..... 50 mg

Vehículo c.b.p 100 mL

Clevidipino es prácticamente insoluble en agua ya que está formulada como una emulsión aceite-en-agua lista para utilizar a un pH de 6.0 a 8.0, por lo que contiene además:

	25 mg/50mL	50mg/100mL
Aceite de soya refinado	100 mg/mL	200 mg/mL
Glicerol	11.3 mg/mL	22.5 mg/mL
Fosfolípidos de huevo	6 mg/mL	12 mg/mL
Ácido oléico	0.3 mg/mL	0.3 mg/mL
Edetato disódico	0.025 mg/mL	0.05 mg/mL
Hidróxido de Sodio (para ajustar el pH)	0.015 mg/mL	0.03 mg/mL

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Clevidipino es un bloqueador de los canales de calcio indicado para la reducción de la presión arterial en pacientes a partir de 18 años, cuando la terapia oral no es factible o no es deseable.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución: **Clevidipino** se une en >99.5% a las proteínas plasmáticas a 37°C. El volumen de distribución en estado estacionario es de 0.17 l/kg en la sangre arterial.

Metabolismo y eliminación: **Clevidipino** se metaboliza con rapidez mediante hidrólisis de la unión éster, principalmente por las esterasas en la sangre y los tejidos extravasculares, lo que hace poco probable que su eliminación se vea afectada por insuficiencia hepática o renal. Los metabolitos principales son el ácido carboxílico y el formaldehído formados por la hidrólisis del grupo éster. El metabolito ácido carboxílico es inactivo como antihipertensor. Este metabolito se metaboliza adicionalmente mediante glucuronidación u oxidación al derivado de piridina correspondiente. El aclaramiento del metabolito principal de dihidropiridina es de 0.03 l/h/kg y la semivida terminal es de aproximadamente 9 horas.

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

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

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la dihidropiridina.

Código ATC: C08CA16.

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

Debe ajustarse la dosis de **Clevidipino** hasta conseguir la reducción deseada de la presión arterial. El efecto de **Clevidipino** se estabiliza aproximadamente al 25% de la presión sistólica basal. La tasa de infusión a la cual se observa la media del efecto máximo es 10mg/hr aproximadamente.

Inicio del efecto: En la población de pacientes en perioperatorio, **Clevidipino** produce una reducción del 4-5% en la presión arterial sistólica (TAS), 2-4 minutos después de iniciar una infusión intravenosa de 0.4 microgramos/kg/min (aproximadamente 2-4 ml/hr [1-2 mg/hr]).

Mantenimiento del efecto: en los estudios hasta 72 horas de infusión continua, no hubo indicios de tolerancia ni de histéresis.

Efecto de compensación: en la mayoría de los pacientes, se consigue una recuperación completa de la presión arterial 5-15 minutos tras finalizar la infusión intravenosa.

En los estudios de hasta 72 horas de infusión intravenosa continua, en pacientes en que no se realizó el cambio a otras terapias antihipertensivas, hubo algunos indicios de hipertensión por rebote tras la suspensión de **Clevidipino**.

Hemodinamia: **Clevidipino** produce una reducción de la resistencia vascular sistémica dosis-dependiente. Se ha estudiado el efecto de **Clevidipino** en la hemodinamia central, el flujo de sangre miocárdico y el metabolismo de pacientes anestesiados sometidos a cirugía cardíaca. En estos pacientes, el gasto cardíaco y el volumen sistólico aumentaron en un 10%. A medida que se incrementaba la dosis de **Clevidipino**, la extracción de oxígeno miocárdica disminuía de forma significativa, lo que indica la conservación de la perfusión miocárdica y un efecto vasodilatador coronario directo. No se observó ningún aumento en la producción neta de lactato en sangre del seno coronario, lo que confirma la ausencia de isquemia miocárdica debido al robo de flujo coronario.

Efecto en frecuencia cardíaca (FC): el aumento de la FC es una respuesta normal a las reducciones rápidas de la presión arterial y a la vasodilatación; en algunos pacientes la respuesta de la FC puede ser pronunciada (ver VII Precauciones Generales).

Efectos electrofisiológicos: en voluntarios sanos, **Clevidipino** o su metabolito ácido carboxílico activo a concentraciones terapéuticas y subterapéuticas (aprox 2.8 veces la basal), no prolongan la repolarización miocárdica.

Estudios preclínicos sobre seguridad

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

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

Estudios clínicos de eficacia y seguridad

El plan de desarrollo clínico de **LEXICOMP®** incluyó 19 estudios con 99 sujetos sanos y 1324 sujetos hipertensos que recibieron por lo menos 1 dosis de **Clevidipino** (para un total de 1423 sujetos expuestos). Dentro de los estudios con pacientes hipertensos, se incluyeron 1099 pacientes con hipertensión perioperatoria, 61 con hipertensión esencial y 126 con hipertensión severa.

Hipertensión perioperatoria (pre y postoperatorio)

Se realizaron 2 estudios fase III controlados, aleatorizados, doble ciego con control placebo y **Clevidipino** en pacientes con hipertensión perioperatoria, sometidos a cirugía cardíaca (ESCAPE-1 en el perioperatorio (N=105) y ESCAPE-2 en el postoperatorio (N=110)) con Presión Arterial Sistólica (PAS) ≥ 160 mmHg y PAS ≥ 140 mmHg, respectivamente. La duración media de la infusión intravenosa continua fue de 30 minutos (min: 4 minutos; máx: 1 hora). En ambos estudios, el objetivo primario fue determinar la eficacia de **Clevidipino** en comparación a placebo, mediante la incidencia de “necesidad de rescate”, definido como la necesidad de suspender el medicamento cegado del estudio e iniciar una terapia abierta alternativa para el control de la PAS.

En ambos estudios, la infusión de **Clevidipino** se inició a una dosis de 1-2 mg/hr y se ajustó al alza, según la tolerancia, en incrementos del doble de la dosis cada 90 segundos hasta una velocidad de infusión de 16 mg/hr para lograr el efecto deseado de reducción de la presión arterial. A dosis superiores a 16 mg/hr, los incrementos fueron de 7 mg/hr. La tasa de infusión promedio de **Clevidipino** en ESCAPE-1 fue de 15.3 mg/hr y en ESCAPE-2 fue de 5.1 mg/hr. La duración media de la exposición en los mismos estudios ESCAPE fue de 30 minutos para los pacientes tratados con **Clevidipino**. Aproximadamente el 4 % de los sujetos tratados con **Clevidipino** en ESCAPE-1 y el 41% en ESCAPE-2 recibieron vasodilatadores concomitantes durante los primeros 30 minutos de la administración de **Clevidipino**.

En más del 90% de los pacientes tratados con **Clevidipino**, la PAS disminuyó $\geq 15\%$ dentro de los primeros 30 minutos a partir del inicio de la infusión. Los índices de rescate en ESCAPE-1 fueron del 7.5% con **Clevidipino** frente al 82.7% con placebo. De forma similar, los índices de rescate en ESCAPE-2 fueron del 8.2% con **Clevidipino** frente a 79.6% con placebo.

El efecto reductor de la presión arterial con **Clevidipino** se observó entre los 2-4 minutos. La media del tiempo hasta alcanzar la PAS objetivo fue de 6 y 5.3 minutos en ESCAPE-1 y ESCAPE-2, respectivamente.

No hubo reacciones adversas emergentes del tratamiento en el estudio ESCAPE-1. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ESCAPE-2 fueron fibrilación auricular (**Clevidipino**: 1.6%; placebo: 0%) e insomnio (**Clevidipino**: 1.6%; placebo: 0.0%).

También se realizaron 3 estudios clínicos fase III abiertos (estudios ECLIPSE). En ellos se aleatorizó a 1506 pacientes con hipertensión perioperatoria sometidos a cirugía cardíaca, cada uno con un brazo comparador distinto como sigue: **Clevidipino** (n=752), nitroglicerina (n=278), nitroprusiato sódico (n= 283) o nicardipino (n=193). La duración media de la infusión intravenosa continua fue de 4 horas (min: 1 minuto; máx: 127 horas).

El desenlace principal de seguridad fue la comparación de incidencia de eventos clínicamente significativos: muerte, infarto de miocardio (IM), isquemia cerebral e insuficiencia renal en el postoperatorio (30 días después de la cirugía). El criterio de valoración principal de la eficacia fue el control de la presión arterial, definido como el Área Bajo la Curva (ABC) que captaba la magnitud y la duración de las desviaciones de presión arterial fuera de unos límites predefinidos.

Los datos del criterio de valoración principal de la seguridad se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos del criterio de valoración principal en los estudios ECLIPSE

	Clevidipino (N=752)	Todos los comparados activos (N=754)
Muerte	20/719 (2.8%)	28/729 (3.8%)
Isquemia cerebral	8/700 (1.1%)	12/705 (1.7%)
IM	16/700 (2.3%)	17/707 (7.9%)
Insuficiencia renal	56/712 (7.9%)	56/710 (7.9%)

La exposición media en los estudios ECLIPSE fue de 8 horas a 4.5 mg/hora para los 752 pacientes que fueron tratados con **Clevidipino**. El control de la presión arterial se evaluó midiendo la magnitud y la duración de las excursiones de la PAS fuera del rango predefinido pre y postoperatorio objetivo de la PAS de 75-145 mmHg y el rango predefinido de la PAS intraoperatoria de 65-135 mmHg. **Clevidipino** proporcionó un mejor control de la presión arterial en comparación con la nitroglicerina (media ABC_{PAS} 4.14 vs 8.87 mmHg/min/h, respectivamente, p=0.0006) y con el nitroprusiato sódico (media 4.37 frente a 10.50 mmHg/min/h, respectivamente, p=0.0027).

LEXICOMP® no mostró superioridad frente a nicardipino en cuanto al control de la presión arterial en el entorno postoperatorio (mediana 1.76 frente a 1.69 mmHg x min/h, respectivamente, p=0.8508), manteniendo una media ABC_{PAS} muy similar, sin diferencia estadística significativa y con un perfil de seguridad similar.

Las reacciones adversas observadas durante el período de infusión intravenosa (IV) del tratamiento y hasta 1 hr después de finalizar la infusión IV fueron similares en los pacientes que recibieron **Clevidipino** y en los que recibieron los medicamentos comparadores. La incidencia de reacciones adversas que dieron lugar al retiro del medicamento de estudio en los pacientes con hipertensión perioperatoria que recibieron **Clevidipino** fue del 5.9% en comparación con el 3.2% con todos los comparadores activos. Para todos los pacientes, tanto recibiendo **Clevidipino** como los comparadores, la incidencia de eventos adversos durante la primera hora de infusión fue similar.

Hipertensión esencial

LEXICOMP® se evaluó en un estudio aleatorizado, controlado con placebo de ciego simple, de infusión continua de 72 horas en 61 hipertensos esenciales de leves a moderados. La presión arterial media inicial fue de 151/86 mmHg. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir placebo o 2, 4, 8 o 16 mg/hr. Las dosis superiores a 2 mg/hr se iniciaron a 2 mg/hr y se tituló en incrementos de 2 veces la dosis anterior a intervalos de 3 minutos. Se midieron la presión arterial, la FC y los niveles sanguíneos de **Clevidipino** durante el periodo de infusión.

Los niveles séricos de **Clevidipino** se estabilizaron 1 hora después de interrumpir la infusión. Se controlaron la PA y la FC durante 8 horas y también a las 96 horas después de terminar la infusión. Se determinó la relación farmacodinámica entre el **Clevidipino** y la presión arterial, demostrando que el aclaramiento del **Clevidipino** era alto, inducía reducciones dosis-dependientes en la PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM), y presentaba una relación lineal entre la concentración y la respuesta de la PA, estabilizándose a concentraciones medidas más altas, con el efecto máximo estimado en el 25% de la PAS inicial. La tasa de infusión estimada necesaria para lograr la mitad de este efecto máximo fue de aproximadamente 10 mg/hr.

Hipertensión severa

Se estudió el efecto del **Clevidipino** en la hipertensión severa (PA >180/115) en un estudio abierto no controlado con 126 pacientes (VELOCITY). La infusión de **Clevidipino** se inició a 2 mg/hr y se tituló cada 3 minutos, duplicándose hasta una dosis máxima de 32 mg/hora según fuera necesario para alcanzar un rango de PA objetivo preespecificado en 30 minutos (variable principal). La transición a la terapia antihipertensiva oral se evaluó hasta 6 horas después del cese de la infusión de **Clevidipino**. La duración media de la infusión IV fue de 21 horas. Se consiguió una reducción media de la PAS del 21.1% en el 89% de los pacientes en los primeros 30 minutos; la media del tiempo hasta alcanzar la PAS objetivo fue de 10.9 minutos; la dosis media hasta alcanzar la PA objetivo fue de 8 mg/h.

La terapia antihipertensiva oral se inició 1 hora antes del cese de la infusión de **Clevidipino**. La transición a la terapia antihipertensiva oral dentro de las 6 horas posteriores a la interrupción de la infusión de **Clevidipino** fue exitosa en el 91% (115/126) de los pacientes. Ningún paciente requirió el reinicio de la terapia antihipertensiva IV luego de la transición a la terapia oral.

Hipertensión aguda con hemorragia intracerebral aguda

Se estudió el uso de **LEXICOMP®** en 33 pacientes con hemorragia intracerebral e incremento agudo de la PA en un estudio clínico abierto (ACCELERATE). En los 30 minutos siguientes al inicio de la infusión intravenosa de **Clevidipino**, la PAS disminuyó dentro de los límites objetivo (≥ 140 mmHg a ≤ 160 mmHg) en una media de tiempo de 5.5 minutos. La PAS disminuyó a ≤ 160 mmHg en los primeros 30 minutos tras iniciar la infusión IV de **Clevidipino** en el 97% de los pacientes (32/33).

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo y/o a alguno de los componentes

Este medicamento contiene aceite de soya por lo que no debe utilizarse en caso de alergia conocida a la soya y/o sus derivados. También contiene fosfolípidos de huevo por lo que no debe utilizarse en caso de alergia a las proteínas del huevo.

Defectos del metabolismo de lípidos

LEXICOMP® no debe utilizarse en pacientes con defectos en el metabolismo de los lípidos como hiperlipidemia patológica, nefrosis lipoide o pancreatitis aguda si se acompaña de hiperlipidemia.

Estenosis aórtica severa

Clevidipino no debe utilizarse en pacientes con estenosis aórtica grave porque la reducción excesiva de la poscarga puede reducir el suministro de oxígeno al miocardio en estos pacientes.

Embarazo y lactancia

Pacientes menores de 18 años

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Manejo con técnica aséptica estricta

Se debe utilizar una técnica aséptica estricta y desechar el resto de producto no utilizado en el plazo de 12 hrs

una vez perforado el tapón. Si no se utiliza una técnica aséptica adecuada, se puede producir contaminación del producto perfundido y una posible infección sistémica.

Efecto inotrópico negativo

Los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos pueden producir efectos inotrópicos negativos y exacerbar la insuficiencia cardíaca. Controle atentamente a los pacientes con insuficiencia cardíaca mediante monitoreo continuo.

Hipotensión y taquicardia refleja

Las reducciones farmacológicas rápidas de la presión arterial pueden producir hipotensión sistémica y taquicardia refleja. Si se produce cualquiera de estos fenómenos con **Clevidipino**, se debe considerar reducir la dosis a la mitad o suspender la infusión intravenosa.

No se han estudiado pacientes con estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis mitral, disección aórtica o feocromocitoma en estudios clínicos con **Clevidipino**.

Hipoxia

LEXICOMP® no se debe utilizar en pacientes con estenosis aórtica crítica no corregida, ya que una reducción excesiva de la poscarga puede reducir el suministro de oxígeno al miocardio. En los pacientes que se someten a cirugía para mitigar la estenosis con una prótesis valvular, **Clevidipino** puede resultar útil durante el periodo postoperatorio si se ha restaurado la capacidad de compensar las reducciones de la presión arterial. Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis mitral pueden correr también el riesgo de reducción de suministro de oxígeno.

LEXICOMP® se debe utilizar con precaución en pacientes que no pueden aumentar de forma adecuada la FC para compensar la reducción de la PA, por ejemplo, pacientes con bloqueo de la rama izquierda del haz de His o con un marcapasos ventricular primario. Los datos relativos al uso de **Clevidipino** en el infarto agudo de miocardio o el síndrome coronario agudo son limitados.

Ingesta de lípidos

Clevidipino contiene aproximadamente 0.2 g de lípidos por ml (2.0 kcal). Las restricciones en la ingesta de lípidos pueden ser necesarias para pacientes con trastornos significativos del metabolismo de los lípidos. Para estos pacientes, puede ser necesaria una reducción en la cantidad de lípidos administrados simultáneamente para compensar la cantidad de lípidos infundidos como parte de la formulación de **Clevidipino**.

LEXICOMP® contiene sodio

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

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de **Clevidipino** en mujeres embarazadas.

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

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

Las ratas que recibieron **Clevidipino** durante la última etapa de la gestación y la lactancia presentaron incremento de mortalidad dosis-dependiente y parto prolongado.

LEXICOMP® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

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

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

Las reacciones adversas observadas con frecuencia en población en perioperatoria fueron fibrilación auricular, taquicardia sinusal e hipotensión. Estas reacciones también podrían estar relacionadas con los procedimientos quirúrgicos realizados en vez de con el tratamiento farmacológico. En los estudios clínicos, el 2.5% de los pacientes que recibieron **Clevidipino** presentaron una reducción de la saturación de oxígeno (notificada como hipoxia) en comparación con el 1.5% que recibió nitroglicerina (NTG), el 5.1% que recibió nitroprusiato sódico (NPS) y el 5.7% que recibió nicardipina (NIC).

En todos los estudios clínicos de fase III en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la incidencia de fibrilación auricular en los pacientes tratados con **Clevidipino** en comparación con los pacientes tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 32.8%, 32.9% y 12.0%, respectivamente, de las que el 3.9%, 2.5%, y 0.0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de taquicardia sinusal en pacientes perioperatorios tratados con **Clevidipino** en comparación con los tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 25.5%, 30.5% y 0.0%, respectivamente, de las que el 1.3%, 1.2% y 0.0% se consideraron

estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de hipotensión en pacientes perioperatorios tratados con **Clevidipino** en comparación con los tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 15.1%, 14.9% y 1.0%, respectivamente, de las que el 2.5%, 2.5% y 0.0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. Las reacciones adversas (Tabla 2: Hipertensión perioperatoria) notificadas con mayor frecuencia (>0.5%) que en los pacientes que recibieron el placebo y en más que un caso aislado en las pacientes que recibieron **Clevidipino** en los estudios clínicos controlados se enumeran a continuación de acuerdo al término preferente de MedDRA de la clasificación de órganos del sistema y a la frecuencia absoluta.

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

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con hipertensión perioperatoria

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencias
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular, taquicardia sinusal	Frecuente
	Aleteo auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama del haz de His	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoxia	Frecuentes
	Congestión pulmonar	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náusea, vómito	Poco frecuente
	Íleo	Raro
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema, dolor torácico	Frecuente

En los estudios clínicos en pacientes fuera del perioperatorio (n = 294) se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes tratados con **Clevidipino**: hipersensibilidad (poco frecuente), sensación de falta de aire (frecuente), sensación de calor (frecuente) y poliuria (frecuente).

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

Los pacientes que reciben antihipertensivos orales o intravenosos, y entre ellos los betabloqueadores, mientras reciben **Clevidipino**, deben ser monitoreados por si presentan un aumento de los efectos antihipertensores.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado a la fecha.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

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

Fertilidad

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

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa

Instrucciones de uso

Se debe utilizar técnica aséptica estricta mientras se está manipulando LEXICOMP®. **Clevidipino** es un producto parenteral de un solo uso que contiene fosfolípidos y puede producirse el crecimiento de microorganismos si no se maneja adecuadamente. No utilizar si hay sospecha de contaminación. Una vez perforado el tapón, se debe utilizar en el plazo de 12 horas y deberá desechar el sobrante no utilizado. **Clevidipino** es una emulsión blanca, opaca y estéril lista para utilizar. Antes del uso, se debe inspeccionar visualmente el frasco por si hubiese partículas o estuviese decolorada. Las soluciones decoloradas o que contengan partículas no deben utilizarse.

Previo a la administración deberá seguir los siguientes pasos:

1. Extraiga el frasco ampula de la caja de cartón
2. Invertir suavemente el frasco ampula varias veces, para garantizar la uniformidad de la emulsión.
3. Inspeccione el frasco ampula en busca de partículas y decoloración
4. Calcule la dosis inicial que debe administrar al paciente, a continuación verá la tabla de conversión de mg/hora a mL/hora

mg/hora	mL/hora
1	2
2	4
4	8
6	12
8	16
10	20
12	24
14	28
16	32
18	36
20	40
22	44
24	48
26	52
28	56
30	60
32	64

5. Extraiga la dosis necesaria del frasco ampula mediante el uso de una jeringa estéril
6. Asegúrese de utilizar una vía central o una vía periférica exclusiva para la administración de **Clevidipino**. Puede utilizar catéteres venosos y/o arteriales de plástico estándar estériles.
7. Administre **Clevidipino** utilizando un dispositivo de infusión que permita tasas de infusión calibradas (bomba de infusión). **Clevidipino** también puede administrarse directamente de la jeringa al catéter mediante administraciones repetidas sin el uso de una bomba de infusión.
8. Una vez iniciada la administración de **Clevidipino**, deberá mantener el monitoreo continuo de signos vitales del paciente.

LEXICOMP® no debe ser diluido, pero puede ser administrado con:

- Solución inyectable estéril
- Solución de Cloruro de Sodio (0.9%)

- Solución dextrosa (5%)
- Dextrosa 5% en solución de Cloruro de Sodio al 9%
- Dextrosa 5% en solución Ringer lactato
- Solución Ringer Lactado
- Aminoácido 10%

Adultos/Pacientes geriátricos

LEXICOMP® está indicado para el uso mediante infusión intravenosa en pacientes a partir de 18 años de edad.

Ajuste la dosis del medicamento para alcanzar la reducción deseada de la presión arterial. Personalice la dosis en función de la presión arterial a obtener y la respuesta del paciente. Se deben monitorear la presión arterial y frecuencia cardíaca de forma continua durante la infusión intravenosa y posteriormente hasta que se estabilicen los signos vitales. Los pacientes que reciben perfusiones prolongadas de **Clevidipino** y que no han cambiado a otras terapias antihipertensoras, deben ser monitoreados durante al menos 8 horas tras finalizar la infusión intravenosa ante la posibilidad de presentar hipertensión de rebote.

De los 1423 sujetos (1324 con hipertensión) tratados con **Clevidipino** en estudios clínicos, 620 tenían ≥ 65 años y 232 tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos y los pacientes más jóvenes por lo que no requiere ajuste de dosis.

Dosis inicial

Inicie la infusión intravenosa de **Clevidipino** a 4 ml/hr (1-2 mg/hr)

Incremento escalonado de la dosis

Al inicio, se puede duplicar la dosis cada 90 segundos. A medida que la presión arterial se acerca al objetivo, el aumento de las dosis debe ser menos del doble de la dosis anterior y el tiempo entre los ajustes de dosis debe prolongarse a cada 5-10 minutos. Un aumento de aproximadamente 1-2 mg/hr generalmente producirá una disminución adicional de 2-4 mmHg en la presión sistólica.

Dosis de mantenimiento

La mayoría de los pacientes alcanzan la respuesta terapéutica deseada con dosis de 8-12 ml/hr (4-6 mg/hr). Los pacientes con hipertensión severa pueden requerir dosis de hasta 32 mg/hr, pero la experiencia con esta dosis es limitada.

Dosis máxima

En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con dosis de 32 ml/hr (16 mg/hr) o inferiores. La dosis máxima recomendada es de 64 ml/hr (32 mg/hr). La experiencia clínica es limitada con dosis superiores a 64 ml/hr (32 mg/hr). No se recomienda administrar más de 1000 ml de **Clevidipino** para infusión intravenosa cada 24 horas debido a la carga de lípidos asociada.

La experiencia clínica es limitada con perfusiones de **Clevidipino** que duren más de 72 hrs con cualquier dosis.

Transición a un antihipertensivo oral

Se debe suspender **Clevidipino** o reducir gradualmente la dosis mientras se establece la terapia oral adecuada. Al instaurar un antihipertensivo oral, se debe tener en cuenta el lapso de tiempo hasta que el antihipertensivo oral surta efecto. Debe continuar el monitoreo de la presión arterial hasta alcanzar el efecto deseado.

La reducción del efecto antihipertensor de **Clevidipino** ocurre 5 a 15 minutos después de suspender la infusión.

Insuficiencia hepática

Los datos relativos al régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia hepática son limitados y no han sido estudiados de forma específica. En los estudios clínicos, 78 (6.0%) pacientes con función hepática anormal (definida como bilirrubina total >1.5 del Límite Superior de la Normalidad (LSN), ASAT/TGO, y/o ALAT/TGP >2 LSN en pacientes no quirúrgicos y >3 LSN en pacientes quirúrgicos) recibieron tratamiento con **Clevidipino**. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Los datos relativos al régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia renal son limitados y no han sido estudiados de forma específica. En los estudios clínicos, 121 (9.2%) pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave fueron tratados con **Clevidipino**. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **Clevidipino** en niños de 0 a 17 años 11 meses. No se dispone de datos.

Pacientes que reciben otras terapias lipídicas

Clevidipino contiene aproximadamente 0.2 g de lípidos por ml (8.4 kJ/2.0 kcal). En pacientes con restricciones de la carga de lípidos, puede ser necesario ajustar la cantidad de lípidos administrados de forma concomitante para compensar la cantidad de lípido perfundido como parte de la formulación de **Clevidipino**.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La dosis máxima recomendada es de 64 ml/hr (32 mg/hr). En los estudios clínicos, 1 sujeto sano recibió una dosis de **Clevidipino** de hasta 212 ml/h (106 mg/hr) y presentó disnea leve y un ligero aumento transitorio de la creatinina sérica.

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

Un paciente sometido a cirugía cardíaca recibió una dosis intravenosa rápida de **Clevidipino** antes de una canulación aórtica y presentó hipotensión.

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

XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampula con 25 mg/50 mL de **Clevidipino** e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampula con 50 mg/100 mL de **Clevidipino** e instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

No congelar¹

Conservar el frasco ampula en la caja bien cerrada para protegerlo de la luz. No se requiere protección de la luz durante la administración.

Requiere manejo con técnica aséptica.

Perforar el tapón inmediatamente antes del uso y cualquier resto de producto se debe desechar después de 12 horas. Contiene edetato disódico al 0.005 % para inhibir la tasa de crecimiento de microorganismos, hasta por 12 horas, en caso de contaminación accidental.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

¹El punto de congelación de **Clevidipino** está entre -1°C y 0°C.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo. Exclusivo para Profesionales de la salud.

Almacenar el frasco ampula en la caja cerrada en refrigeración (2-8°C).

Protéjase de la luz.

No se congele.

Medicamento para uso intrahospitalario bajo supervisión de un Profesional de la Salud.

Su venta requiere receta médica.

No se administre si la emulsión contiene partículas o presenta decoloración.

No se administre si el cierre ha sido violado.

No utilizar si hay sospecha de contaminación.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre en menores de 18 años.

No se use durante el embarazo o lactancia.

Este medicamento contiene aceite de soya y fosfolípidos de huevo (lecitina) que pueden producir reacciones e hipersensibilidad.

Reporte las sospechas de reacciones adversas al correo **farmacovigilancia@cofepris.gob.mx** y al correo **farmacovigilancia.mx@chiesi.com**

XVIII. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Representante Legal e Importador en México:

Chiesi México, S.A. de C.V.

Av. Coyoacán 1622, Edificio 2, Piso 1 208 A,
Col. Del Valle, Benito Juárez, C.P.03100
Ciudad de México, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No: 220M2023 SSA IV



Lexicomp[®]

Clevidipino

Reg. No. 220M2023 SSA



LEXICOMP[®] Clevidipino
Injectable
Reg. No. 220M2023 SSA IV

Fecha: 1 Agosto 2023/ Versión 02 CHMX
Material exclusivo para el profesional de la salud
Aviso de Publicidad No. 2515142002C00054