

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrCLEVIPREX™

Injection de clévidipine

Émulsion pour perfusion intraveineuse

0,5 mg/ml

Dérivé de la dihydropyridine

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
Parma, Italie 43122
www.chiesi.com

Date d'autorisation initiale :
15 avril 2011

Date de révision :
22 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258197

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	13
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	13
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	14
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	14

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action	15
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	18
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
14	ÉTUDES CLINIQUES	20
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études	20
14.2	Résultats des études.....	21
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CLEVIPREX (clévidipine) est indiqué pour :

- gérer une élévation aiguë de la tension artérielle dans les situations périopératoires.

1.1 Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de CLEVIPREX chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans):

Sur les 1 406 sujets traités par CLEVIPREX durant les études cliniques (1 307 hypertendus), 620 avaient 65 ans ou plus et 232 avaient 75 ans ou plus. Il n'a pas été observé de différences générales en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

2 CONTRE-INDICATIONS

CLEVIPREX est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Une allergie à la clévidipine, aux graines de soja, à l'huile de soja ou aux produits à base de soja, aux œufs ou aux produits à base d'œufs, ou aux arachides.
- Des anomalies du métabolisme lipidique telles qu'une hyperlipidémie pathologique, une glomérulonéphrite à lésions minimales ou une pancréatite aiguë associée à une hyperlipidémie.
- Une sténose aortique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent faire l'objet d'une surveillance en continu pendant et après la perfusion jusqu'à ce que les signes vitaux soient stabilisés. On surveillera les patients ayant subi une perfusion prolongée pendant au moins 8 heures après la fin de la perfusion pour détecter une éventuelle hypertension de rebond.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

CLEVIPREX est destiné uniquement à l'administration par voie intraveineuse. La dose doit être ajustée pour l'obtention de la réduction souhaitée de la tension artérielle. La dose doit être adaptée individuellement en fonction de la tension artérielle visée et de la réponse du patient.

Dose initiale : Commencer la perfusion intraveineuse de CLEVIPREX à un débit de 1 à 2 mg/h.

Ajustement de la dose : La dose peut être doublée à brefs intervalles (90 secondes) jusqu'à ce que la tension artérielle cible soit sur le point d'être atteinte. Continuer d'ajuster la dose jusqu'à ce que la fourchette de tension artérielle cible soit atteinte en augmentant la dose par paliers plus petits et à

intervalles plus longs (5 à 10 minutes). Une augmentation du débit de 1 à 2 mg/h produit généralement une réduction supplémentaire de la tension systolique de 2 à 4 mm Hg.

Dose d'entretien : Chez la plupart des patients, la réponse thérapeutique voulue se produit à des doses de 4 à 6 mg/h. Des doses pouvant atteindre 32 mg/h peuvent être nécessaires chez certains patients, mais l'expérience à une telle dose est limitée.

Dose maximale : La dose maximale est de 32 mg/h, mais la majorité des patients ont été traités par des doses de 16 mg/h ou moins. Pour éviter une surcharge potentielle en lipides, il est recommandé de ne pas administrer plus de 1 000 ml de CLEVIPREX au cours des 24 premières heures. L'expérience concernant les durées de perfusion de plus de 72 heures pour les différentes doses est limitée.

Passage à un traitement antihypertenseur par voie orale : L'administration de CLEVIPREX doit être arrêtée immédiatement ou progressivement pendant l'instauration d'un traitement approprié par voie orale. Lors de l'instauration d'un tel traitement oral, il faut tenir compte du délai de prise d'effet du traitement. Continuer de surveiller la tension artérielle jusqu'à ce que l'effet souhaité ait été obtenu.

Insuffisance hépatique ou rénale : L'expérience acquise durant les essais cliniques avec les patients présentant des insuffisances de la fonction hépatique ou de la fonction rénale est limitée. Il y a eu, dans tous les essais cliniques, 78 patients présentant des anomalies de la fonction hépatique et 121 patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave. Il n'a pas été nécessaire d'ajuster la posologie chez ces patients.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants.

On trouvera au [tableau 1](#) un guide de la conversion des doses pour les exprimer soit en mg/h soit en ml/h.

Tableau 1 – Conversion des doses de CLEVIPREX de mg/h en ml/h

Dose (mg/h)	Dose (ml/h)
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

4.4 Administration

Utiliser une technique aseptique stricte durant la manipulation de CLEVIPREX. CLEVIPREX est un produit parentéral à usage unique contenant 0,005 % d'EDTA de disodium pour inhiber la croissance de micro-organismes pendant une durée pouvant atteindre 12 heures en cas de contamination accidentelle. Néanmoins, CLEVIPREX peut favoriser la croissance de micro-organismes et n'est pas un produit contenant un agent de conservation antimicrobien selon les normes de la Pharmacopée des États-Unis (USP). Ne pas l'utiliser si l'on soupçonne une contamination. Une fois que le bouchon du flacon a été ponctionné, utiliser CLEVIPREX dans les 12 heures et mettre le résidu non utilisé au rebut (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

CLEVIPREX est fourni en flacons stériles, à usage unique, prêts à l'emploi, de 50 ml ou 100 ml. Retourner délicatement le flacon plusieurs fois avant l'administration de manière à assurer l'homogénéité de l'émulsion. Inspecter visuellement les médicaments parentéraux avant l'administration pour s'assurer qu'ils ne contiennent pas de particules et ne présentent pas d'altération de couleur. Jeter les produits dont la couleur est altérée ou qui contiennent des particules. Administrer

CLEVIPREX au moyen d'un dispositif de perfusion à débit réglable. Les canules standards disponibles sur le marché sont utilisables pour effectuer la perfusion. Administrer CLEVIPREX par une voie soit centrale, soit périphérique.

Des filtres à lipides avec des pores de 1,2 micron peuvent être utilisés pour l'administration de CLEVIPREX.

CLEVIPREX ne doit pas être administré par la même tubulure que d'autres médicaments.

CLEVIPREX ne doit pas être dilué mais peut être administré en même temps que l'une des solutions suivantes :

- Eau pour préparations injectables, USP
- Injection de chlorure de sodium (0,9 %), USP
- Injection de chlorure de sodium (0,45 %)
- Injection de dextrose (5 %), USP
- Injection de dextrose (5 %) dans une solution de chlorure de sodium (0,9 %), USP
- Injection de dextrose (5 %) dans une solution de Ringer lactate, USP
- Injection de Ringer lactate, USP
- 40 mEq de chlorure de potassium dilués dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %
- Solution d'acides aminés à 10 %

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'est survenu dans les essais cliniques chez l'homme.

Dans les essais cliniques, il a été administré une dose supérieure à la limite normale recommandée (106 mg/h) à un (1) sujet en bonne santé, qui a présenté de légères bouffées vasomotrices et une légère augmentation passagère de la créatinine sérique.

Les principaux effets à attendre d'un surdosage sont l'hypotension et la tachycardie réflexe.

L'arrêt de l'administration de CLEVIPREX entraîne un retour à la tension artérielle de référence aux valeurs de prétraitement en l'espace de 5 à 15 minutes (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie](#)). Dans les cas où l'on soupçonne un surdosage, il convient de cesser l'administration de CLEVIPREX immédiatement ainsi que de maintenir et de surveiller la tension artérielle.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Émulsion pour perfusion intraveineuse Clévidipine à 0,5 mg/ml	EDTA de disodium, glycérine, acide oléique, phospholipides purifiés de jaune d'œuf, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), huile de soja, eau pour injection

CLEVIPREX (clévidipine) Émulsion pour perfusion intraveineuse 0,5 mg/ml est fourni sous forme d'émulsion stérile, d'un blanc laiteux, huile dans eau, pour administration par voie intraveineuse.

Présentations :

- Flacon de verre à usage unique de 50 ml contenant 0,5 mg/ml de clévidipine
 - Chaque flacon est présenté sous emballage individuel.
 - Offert en boîtes de 10 flacons.
- Flacon de verre à usage unique de 100 ml contenant 0,5 mg/ml de clévidipine
 - Chaque flacon est présenté sous emballage individuel.
 - Offert en boîtes de 10 flacons.

Les flacons sont fermés hermétiquement au moyen d'un bouchon de 32 mm en bromobutyle gris recouvert d'une capsule amovible en aluminium qui maintient le bouchon en place dans le col du flacon.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CLEVIPREX est un produit parentéral à usage unique contenant des phospholipides et pouvant favoriser une croissance microbienne. Il faut utiliser une technique aseptique stricte durant sa manipulation. Une fois que le bouchon du flacon a été ponctionné, utiliser CLEVIPREX dans les 12 heures et mettre le résidu non utilisé au rebut.

CLEVIPREX ne doit pas être administré par la même tubulure que d'autres médicaments et ne doit pas être dilué (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Appareil cardiovasculaire

Les inhibiteurs des canaux calciques du groupe des dihydropyridines peuvent avoir des effets inotropes négatifs et aggraver une insuffisance cardiaque. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Une réduction pharmacologique rapide de la tension artérielle peut déclencher une hypotension et une tachycardie réflexe. Si cela se produit sous CLEVIPREX, il faut réduire la dose.

CLEVIPREX est contre-indiqué chez les patients présentant une sténose aortique critique, étant donné

qu'une réduction excessive de la postcharge peut réduire chez eux l'apport d'oxygène au myocarde.

Aucun indice d'hypertension de rebond notable n'a été observé après l'arrêt de la perfusion de CLEVIPREX. Les patients ayant été sous CLEVIPREX durant une période prolongée ou ayant reçu de fortes doses de CLEVIPREX doivent être surveillés pendant au moins 8 heures.

Il n'existe aucune information pouvant guider l'emploi de CLEVIPREX dans le traitement de l'hypertension associée à un phéochromocytome.

Systeme endocrinien et métabolisme

CLEVIPREX est contre-indiqué chez les patients présentant une anomalie du métabolisme lipidique telle qu'une hyperlipidémie pathologique, une glomérulonéphrite à lésions minimales ou une pancréatite aiguë associée à une hyperlipidémie.

Patients recevant un autre traitement à base de lipides

CLEVIPREX contient approximativement 0,2 g de lipides par millilitre (8,4 kJ/2,0 kcal). Pour les patients chez qui la charge en lipides doit être restreinte, la quantité de lipides administrée en concomitance pourrait devoir être ajustée pour compenser la quantité de lipides perfusée avec la préparation de clévidipine.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les patients porteurs de pathologies hépatiques, biliaires ou pancréatiques n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Les essais cliniques ont inclus 78 patients présentant des taux élevés de bilirubine sérique, d'ASAT/SGOT et/ou d'ALAT/SGPT. Étant donné que la clévidipine est métabolisée rapidement dans le sang et les tissus extravasculaires, il est peu probable que son élimination soit affectée par un dysfonctionnement hépatique et il n'y a donc pas lieu de procéder à des ajustements posologiques (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent faire l'objet d'une surveillance en continu pendant et après la perfusion jusqu'à ce que les signes vitaux soient stabilisés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction rénale

Les patients porteurs de pathologies rénales n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Les essais cliniques ont inclus 121 patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ont été traités par CLEVIPREX. Aucune différence ni aucun signaux d'alarme importants sur le plan clinique n'ont été observés. Étant donné qu'il est improbable que l'élimination de la clévidipine soit affectée par un dysfonctionnement rénal, il n'y a pas lieu de procéder à des ajustements posologiques (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Aucun effet néfaste n'a été observé sur la fertilité ou le comportement d'accouplement du rat mâle à des doses de clévidipine allant jusqu'à 55 mg/kg/jour. À des doses aussi faibles que 13 mg/kg/jour des rats femelles ont présenté une pseudogestation et des changements du cycle de chaleurs; toutefois, à des doses allant jusqu'à 55 mg/kg/jour, il n'a pas été observé d'effet sur l'accouplement ou la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Chez des rates gravides auxquelles a été administré de la clévidipine en fin de gestation et au début

de la période de lactation (jusqu'au jour 4 du post-partum), on a constaté des augmentations liées à la dose de mortalité, de durée de gestation et de parturition prolongée à des doses aussi faibles que 13 mg/kg/jour. À l'accouplement, la progéniture de ces mères a eu un taux de conception inférieur à celui des animaux témoins. La clévidipine traverse la membrane placentaire de cette espèce, et des doses de 35 mg/kg/jour ou plus administrées durant l'organogenèse ont eu des effets négatifs sur la survie des fœtus. La survie des fœtus a de même subi des effets négatifs lorsque l'on a administré au cours de l'organogenèse à des lapines gravides des doses de 55 mg/kg/jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude sur l'utilisation de CLEVIPREX chez la femme enceinte n'a été menée. CLEVIPREX ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

L'innocuité et l'efficacité de CLEVIPREX lors du travail obstétrical et de l'accouchement n'ont pas été établies. On sait que d'autres inhibiteurs des canaux calciques inhibent les contractions utérines chez la femme. On a observé un accroissement du taux de parturition prolongée chez des rates traitées par la clévidipine en fin de gestation (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la clévidipine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, tenir compte de l'exposition possible du nourrisson lors de l'administration de CLEVIPREX à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité réelle de CLEVIPREX chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

L'expérience limitée de l'utilisation de CLEVIPREX chez les patients âgés ne montre aucune différence dans la réponse clinique entre les patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

CLEVIPREX (clévidipine) a été administré à 1 099 patients hypertendus dans un cadre périopératoire. L'incidence de réactions indésirables n'a pas présenté de corrélation avec le sexe, l'âge, la race ou l'origine ethnique de ces patients.

Bien que la perfusion de produits contenant des lipides puisse être liée à des augmentations des taux de triglycérides, il n'a pas été constaté d'augmentation régulière de ces taux avec CLEVIPREX.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Il est survenu de nombreux événements indésirables associés à la procédure chirurgicale, mais relativement peu qui pourraient être liés de manière plausible aux antihypertenseurs. De ce fait, la possibilité de différencier le profil des événements indésirables des divers traitements est limitée. L'incidence d'événements indésirables ayant mené à l'arrêt de l'administration du médicament étudié a été de 5,9 % des patients traités par CLEVIPREX et de 3,2 % pour tous les agents de comparaison. Les réactions indésirables les plus communes ayant mené à l'arrêt de l'administration du médicament étudié dans tous les groupes ont été l'hypertension et, en association avec un bêtabloquant, l'hypotension. L'incidence d'événements indésirables graves et les taux d'arrêt de l'administration dans l'heure suivant l'instauration de la perfusion étaient semblables chez les patients traités par CLEVIPREX et par tous les agents de comparaison.

Études périopératoires contrôlées par placebo

Les études contrôlées par placebo menées sur CLEVIPREX dans le cadre périopératoire ont été de petite envergure et brèves (environ 30 minutes). Le [tableau 3](#) énumère les événements indésirables survenus au cours du traitement et comprend la catégorie « Tout événement indésirable commun » pour les études ESCAPE-1 et ESCAPE-2 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 3 – Événements indésirables communs dans les études périopératoires contrôlées par placebo

Événement indésirable	ESCAPE-1		ESCAPE-2	
	CLEVIPREX N = 53 n (%)	Placebo N = 51 n (%)	CLEVIPREX N = 61 n (%)	Placebo N = 49 n (%)
Tout événement indésirable commun ¹	27 (51 %)	21 (41 %)	32 (53 %)	24 (49 %)
Troubles cardiaques				
Fibrillation auriculaire	7 (13 %)	6 (12 %)	13 (21 %)	6 (12 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	3 (6 %)	5 (10 %)	13 (21 %)	6 (12 %)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration				
Pyrexie	11 (19 %)	7 (14 %)	3 (5 %)	3 (6 %)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	NS ²	NS ²	7 (12 %)	3 (6 %)
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale aiguë	5 (9 %)	1 (2 %)	4 (7 %)	4 (8 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Atélectasie	3 (6 %)	0 (0 %)	NS ²	NS ²

¹ Pour lequel le taux sous CLEVIPREX dépassait le taux sous placebo d'au moins 5 % dans l'un des deux essais.

² Non signalé.

Études cliniques périopératoires avec agents de comparaison

Dans trois études dénommées ECLIPSE, CLEVIPREX a été comparé à trois témoins actifs : la nitroglycérine, le nitroprussiate de sodium et la nicardipine (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Dans ces études, l'exposition au médicament était plus longue, la dose maximum moyenne combinée étant de 10 mg/h et la durée moyenne de traitement de 8 heures. Les événements indésirables observés dans un délai d'une heure après l'arrêt de la perfusion étaient similaires chez tous les patients traités par CLEVIPREX et ceux traités par les agents de comparaison.

L'hypertension de rebond a été mesurée en tant qu'augmentation maximale de la tension artérielle systolique (TAS) par rapport à la dernière mesure sous le médicament étudié à une heure après la fin de l'administration. Pour CLEVIPREX et pour les médicaments de comparaison, 10,7 % à 12 % des patients ont présenté une augmentation de TAS supérieure à 30 %.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité et l'efficacité réelle de CLEVIPREX chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables survenus plus fréquemment chez les patients traités par CLEVIPREX que chez ceux recevant le placebo lors des études ESCAPE-1 ou ESCAPE-2 comprenaient les suivants :

Troubles du système sanguin et lymphatique : anémie, coagulopathie, leucocytose

Troubles cardiaques : bloc de branche droit, péricardite, bradycardie sinusale, tachycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie, bigéminie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire

Troubles gastro-intestinaux : bruits intestinaux anormaux, constipation, diarrhée

Troubles généraux et atteintes au point d'administration : anasarque, réaction au point d'injection, asthénie, gêne thoracique, douleur thoracique, œdème périphérique, induration, nodule, écoulement de sécrétions

Infections et infestations : bactériémie, infection bactérienne, bronchite, cellulite, candidose buccale, pneumonie, infection des voies urinaires, infection de plaie

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention : anémie postopératoire, complication au point d'incision, complication liée à un dispositif médical, iléus postopératoire, hémorragie post-chirurgicale

Examens : gazométrie anormale, diminution du débit cardiaque, complexe QRS de l'électrocardiogramme anormal, résultats positifs à la coloration de Gram, augmentation du rapport international normalisé, résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, augmentation du taux de troponine

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose, diabète, hyperglycémie, hyponatrémie, malnutrition, acidose métabolique

Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs : dorsalgie, spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, étourdissements, céphalées

Troubles psychiatriques : comportement anormal, agitation, anxiété, état confusionnel, délirium, dépression, désorientation, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : incontinence, oligurie, néphrolithiase, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de détresse respiratoire aiguë, toux, paralysie du diaphragme, dyspnée, hypoxie, hémorragie médiastinale, congestion nasale, épanchement pleural, œdème pulmonaire, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire, serrement de la gorge, respiration sifflante

Troubles cutanés et sous-cutanés : ulcère de décubitus, hyperhidrose, emphysème sous-cutané

Interventions chirurgicales et médicales : drainage des sinus nasaux

Troubles vasculaires : hémorragie, hypertension, hypotension, thrombophlébite

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité et l'efficacité réelle de CLEVIPREX chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Des analyses de laboratoire ont été effectuées en tant que composantes de toutes les études cliniques. Il est survenu des anomalies en hématologie et en chimie clinique distinctes chez < 0,5 % de tous les patients.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

CLEVIPREX a été mis sur le marché en septembre 2008 (aux États-Unis). Les événements indésirables signalés globalement depuis sa mise sur le marché sont les suivants : tachycardie, troubles des échanges gazeux respiratoires (non-concordance ventilation-perfusion et diminution de la saturation en oxygène), iléus, hypersensibilité et réactions locales au point de perfusion. Les données recueillies après la mise sur le marché sont souvent insuffisantes pour permettre une estimation de l'incidence ou pour établir fermement les causes des réactions.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique n'a été formellement effectuée sur les interactions avec d'autres médicaments. Les interactions pharmacocinétiques avec la clévidipine sont peu probables, étant donné que celle-ci est métabolisée par hydrolyse. La clévidipine et son métabolite principal, la dihydropyridine, n'agissent pas en tant qu'inhibiteurs ou inducteurs des enzymes du CYP lorsque le produit est utilisé dans la gamme de la posologie thérapeutique.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions en ce qui concerne les risques comportementaux n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Au cours des essais cliniques, 801 des 866 patients traités par CLEVIPREX en situation périopératoire recevaient des bêtabloquants de divers types. Parmi les autres médicaments utilisés concomitamment chez ces patients figuraient les alcaloïdes naturels de l'opium, les dérivés des benzodiazépines et les sulfonamides. Chez les patients porteurs d'une hypertension sévère, les catégories de médicaments les plus fréquemment utilisés concomitamment étaient les agonistes des récepteurs aux imidazolines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les bêtabloquants sélectifs. Il n'est pas apparu d'accroissement systématique des événements indésirables en présence de traitement concomitant par ces agents (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Dans les études de phase III menées dans un contexte périopératoire, durant la perfusion de CLEVIPREX, 12,3 % des patients traités concomitamment par un bêtabloquant ont eu une incidence d'hypotension ou de tension artérielle instable, soit une incidence comparable à celle de patients non traités par bêtabloquant (15,4 %). Seul un patient gravement hypertendu (2,2 %) traité concomitamment par un bêtabloquant a présenté de l'hypotension.

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ingrédient actif de CLEVIPREX est la clévidipine, une 1,4-dihydropyridine inhibitrice des canaux calciques de type lent, qui réduit la tension artérielle en diminuant la résistance vasculaire systémique principalement par son action sur les artères.

Les expériences effectuées sous anesthésie chez le rat et le chien ont montré que la clévidipine réduit la tension artérielle moyenne en diminuant la résistance vasculaire systémique. La clévidipine ne réduit pas la pression de remplissage du cœur (précharge), ce qui confirme l'absence d'effets sur les vaisseaux capacitifs veineux.

In vitro

Des expériences au moyen de la technique du patch clamp sur cellules entières effectuées sur des cellules ventriculaires isolées de lapin ont démontré que le principal mécanisme d'action de clévidipine est l'inhibition des courants calciques dans les canaux de calcium de type L. Dans des expériences en bains d'organes isolés, la clévidipine a réduit la contraction des muscles lisses de la veine porte et des muscles papillaires du cœur de manière dépendante de la concentration, mais cette action était plus puissante sur les tissus vasculaires avec un rapport de sélectivité d'environ 50.

In vivo

La clévidipine a eu des effets hypotenseurs dépendants de la dose chez le rat et le chien. Chez les animaux conscients mais pas chez les animaux anesthésiés, la clévidipine a également produit une augmentation de la fréquence cardiaque dépendante de la dose. Chez les rats génétiquement hypertendus anesthésiés, les deux énantiomères de la clévidipine ont eu un pouvoir hypotenseur et une durée d'effet semblables à ceux de la clévidipine racémique. On a constaté que la clévidipine formulée était plus puissante que la nitroglycérine. La puissance du nitroprussiate de sodium était semblable à celle de la nicardipine et inférieure à celles de la félodipine et de l'isradipine. En outre, la clévidipine était d'une durée d'action plus brève que le dernier de ces trois agents, semblable à celle de la nitroglycérine et légèrement plus longue que le nitroprussiate de sodium.

Chez des beagles anesthésiés, la clévidipine a provoqué une relaxation des muscles lisses vasculaires, qui a produit une réduction de 40 % de la résistance périphérique totale à la dose la plus élevée de 24,84 mg/kg/min et qui a causé un accroissement du débit cardiaque dû à un accroissement du volume d'éjection systolique. Toutefois, la clévidipine n'a pas eu d'effets inotropes, chronotropes ou dromotropes négatifs et n'a pas provoqué de dilatation veineuse chez le chien anesthésié. Ces résultats ont confirmé les constats posés *in vitro* selon lesquels la clévidipine a une sélectivité vasculaire supérieure à sa sélectivité myocardique; elle possède également une forte sélectivité artérielle par

comparaison à sa sélectivité veineuse.

10.2 Pharmacodynamie

CLEVIPREX a un délai d'action et un délai de cessation d'action rapides, ce qui permet d'ajuster la tension artérielle. L'effet de CLEVIPREX semble parvenir à un plateau à environ 25 % de la tension artérielle systolique de référence. Le débit de perfusion auquel on a observé la moitié de l'effet maximal est d'environ 10 mg/h.

Délai d'action : Dans la population de patients dans un contexte périopératoire, CLEVIPREX a produit une réduction de 4 à 5 % de la tension artérielle systolique dans un délai de 2 à 4 minutes après l'instauration d'une perfusion à 0,4 µg/kg/min (environ 2 mg/h).

Maintien de l'effet : Dans les études d'administration par perfusion continue allant jusqu'à 72 heures, il n'a pas été constaté de tachyphylaxie ni d'hystérésis.

Fin de l'action : La plupart des patients sont revenus aux valeurs de référence de prétraitement en l'espace de 5 à 15 minutes après l'arrêt de la perfusion.

Hémodynamique : CLEVIPREX provoque une réduction dépendante de la dose de la résistance vasculaire systémique. Il a un effet favorable sur les paramètres hémodynamiques cardiaques dû à son effet sélectif sur les artères, qui réduit la résistance vasculaire systémique sans induire de changements du tonus veineux.

Fréquence cardiaque : Une augmentation réflexe de la fréquence cardiaque constitue une réaction prévisible à une baisse de la tension artérielle. Cette augmentation de la fréquence cardiaque peut être prononcée chez certains patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Effets électrophysiologiques : Chez des volontaires en bonne santé, à des concentrations thérapeutiques et supratherapeutiques, ni la clévidipine ni son principal métabolite l'acide carboxylique n'ont prolongé la repolarisation cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clévidipine chez des patients en bonne santé et des patients présentant une hypertension périopératoire

	T_½ (phase initiale) (min)	T_½ (terminale) (min)	Cl (L/min/kg)	Vd (L/kg)
Hommes en bonne santé (veineuse)	1	12	0,14	0,5 à 0,6
Cas d'hypertension (artérielle) périopératoire	0,4	15	0,05	0,2
Cas d'hypertension (veineuse) périopératoire	0,9	5,4	0,081	0,14
Cas d'hypertension (artérielle) périopératoire	0,5	3,4	0,045	0,03

Abréviations : Cl = clairance; T_{1/2} = demi-vie d'élimination; Vd = volume de distribution

La clévidipine est distribuée et métabolisée rapidement, ce qui entraîne une très courte demi-vie. La concentration dans le sang artériel baisse de façon multiphasique après la fin de la perfusion. La demi-vie en phase initiale est d'environ une (1) minute, ce qui correspond à une élimination de 85 à 90 % de la clévidipine. La demi-vie terminale est d'environ 15 minutes.

Absorption

Après son administration par voie intraveineuse, la biodisponibilité de la clévidipine est de 100 %.

Distribution

À une température de 37 °C, la clévidipine est liée à > 99,5 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution à l'état stationnaire se situe à 0,17 L/kg dans le sang artériel.

Métabolisme

La clévidipine est rapidement métabolisée par hydrolyse de la liaison ester, essentiellement par des estérases du sang et des tissus extravasculaires. Il est donc improbable que ce mécanisme soit affecté par une insuffisance rénale ou hépatique. Les métabolites primaires sont l'acide carboxylique et le formaldéhyde obtenus par hydrolyse de la liaison ester. Le métabolite acide carboxylique n'a pas d'effet antihypertenseur. Il est transformé par glucuroconjugaison ou oxydation en dérivé pyridinique correspondant.

Des études *in vitro* montrent que la clévidipine et ses métabolites ne provoquent aucune inhibition ou induction des enzymes du CYP aux concentrations utilisées dans la pratique clinique.

Élimination

La clairance du métabolite primaire dihydropyridine est de 0,03 L/kg/h et la demi-vie terminale est d'environ 9 heures.

Dans une étude clinique réalisée avec de la clévidipine radiomarquée, 83 % de la substance ont été éliminés dans l'urine et les selles, dont la majeure partie, 63 à 74 %, dans l'urine et 7 à 22 % dans les selles. Plus de 90 % de la valeur initiale de radioactivité (taux de récupération) ont été éliminés dans les 72 premières heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées** : Aucune association significative sur le plan de la pharmacocinétique n'a été établie entre la clévidipine et l'âge.
- **Sexe** : Aucune association significative sur le plan de la pharmacocinétique n'a été établie entre la clévidipine et le sexe.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : La pharmacocinétique de la clévidipine n'a pas été évaluée chez les femmes enceintes ni chez les femmes qui allaitent.
- **Polymorphisme génétique** : Aucune association significative sur le plan de la pharmacocinétique n'a été établie entre la clévidipine et le polymorphisme génétique.
- **Origine ethnique** : Aucune association significative sur le plan de la pharmacocinétique n'a été établie entre la clévidipine et l'origine ethnique.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune association significative sur le plan de la pharmacocinétique n'a été établie entre la clévidipine et la fonction hépatique. La clévidipine n'est pas éliminée par la voie hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Aucune association significative sur le plan de la pharmacocinétique n'a été établie entre la clévidipine et la fonction rénale. La clévidipine n'est pas éliminée par la voie rénale. Le principal métabolite de la clévidipine est éliminé par les reins, mais il n'a aucune activité pharmacologique.
- **Obésité** : La pharmacocinétique de la clévidipine n'a pas été évaluée chez les patients obèses.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

La durée de conservation de CLEVIPREX est de 30 mois lorsqu'il est entreposé à une température de 2 à 8 °C dans son conditionnement commercial en flacons de verre de 100 ml ou 50 ml fermés hermétiquement par un bouchon en bromobutyl gris recouvert d'une capsule de surbouchage en aluminium. Chaque flacon est contenu dans un emballage en carton pour le protéger de la lumière jusqu'à l'administration. Ne pas congeler.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Les flacons peuvent être transférés dans leur emballage dans un milieu à 25 °C (température ambiante contrôlée selon l'USP) pour y être conservés pendant deux (2) mois au maximum. Une fois placés à température ambiante, on portera sur les flacons contenus dans leur emballage la mention suivante : « Ce médicament a été retiré du réfrigérateur le ___/___/___ . Il doit être utilisé dans un délai de deux (2) mois à compter de cette date ou être mis au rebut une fois ce délai écoulé ou après la date de péremption indiquée sur l'étiquette (selon la première de ces deux dates) ». Ne pas remettre le médicament au réfrigérateur après l'avoir entreposé à température ambiante.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

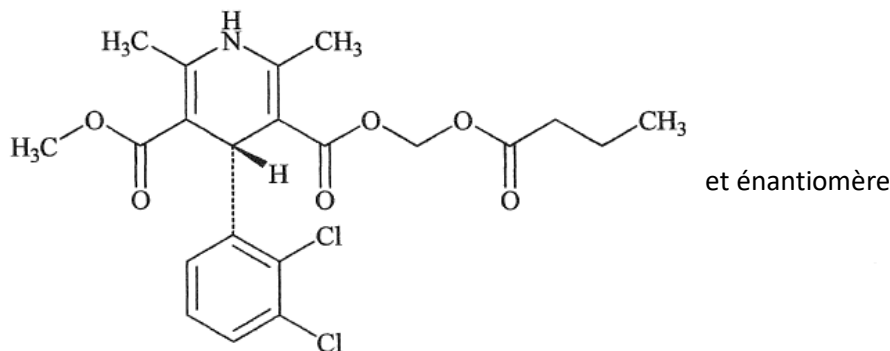
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : clévidipine

Nom chimique : (butanoyloxy)méthyle méthyle (4RS)-4-(2,3-dichlorophényle)-2,6-diméthyle-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{23}Cl_2NO_6$, 456,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Solide blanc à blanc cassé pratiquement insoluble dans l'eau, à peine soluble dans l'éthanol à 99,5 % et légèrement soluble dans l'huile de graine de soja.

Se présente sous deux formes polymorphes. Le polymorphe A, prédominant, fond à 138 °C.

La clévidipine est un conglomérat racémique d'énantiomères (+)-S et (-)-R

pH de la formule en émulsion huile dans eau : 6,0 à 8,0

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur [indication particulière]

N ^o d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
ESCAPE-1	Étude multicentrique, randomisée, parallèle, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients subissant une chirurgie cardiaque – stade préopératoire	Débit de perfusion i.v. initial de 0,4 mcg/kg/min, augmenté, compte tenu de la tolérance, en doublant l'augmentation environ toutes les 90 secondes jusqu'à atteindre un débit de 3,2 mcg/kg/min pendant 30 à 60 minutes	105 Groupe clévidipine : 53 Groupe placebo : 52	Groupe clévidipine : 68,0 (43-82) Groupe placebo : 61,0 (40-82)	Groupe clévidipine : 16 femmes, 37 hommes Groupe placebo : 16 femmes, 36 hommes
ESCAPE-2	Étude multicentrique, randomisée, parallèle, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients subissant une chirurgie cardiaque – stade postopératoire	Débit de perfusion i.v. initial de 0,4 mcg/kg/min, augmenté, compte tenu de la tolérance, en doublant l'augmentation environ toutes les 90 secondes jusqu'à atteindre un débit de 3,2 mcg/kg/min pendant 30 à 60 minutes	110 Groupe clévidipine : 61 Groupe placebo : 49	Groupe clévidipine : 66,0 (27-83) Groupe placebo : 62,0 (40-83)	Groupe clévidipine : 14 femmes, 47 hommes Groupe placebo : 11 femmes, 38 hommes

CLEVIPREX a été évalué dans deux études multicentriques, randomisées, parallèles, à double insu et contrôlées par placebo, menées auprès de patients subissant une opération du cœur : 105 patients au stade préopératoire dans l'étude ESCAPE-1 et 110 patients au stade postopératoire dans l'étude ESCAPE-2. Les interventions consistaient en un pontage aortocoronarien avec ou sans remplacement valvulaire. Le critère d'inclusion dans l'étude ESCAPE-1 était une tension artérielle systolique ≥ 160 mm Hg et, dans l'étude ESCAPE-2, une tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg dans les 4 heures suivant la fin de l'intervention. La tension artérielle moyenne de référence était de 178/77 mm Hg dans l'étude ESCAPE-1 et de 150/71 mm Hg dans l'étude ESCAPE-2. Dans les deux études, la population comprenait 27 % de femmes et 47 % de patients de plus de 65 ans.

Dans l'étude ESCAPE-1, CLEVIPREX a été perfusé pendant 30 minutes en phase préopératoire, jusqu'à l'échec du traitement ou l'induction de l'anesthésie, selon celui de ces événements qui est survenu le premier. Dans l'étude ESCAPE-2, CLEVIPREX a été perfusé pendant un minimum de 30 minutes à moins qu'un autre traitement n'ait été nécessaire. La durée maximum de perfusion autorisée dans les études ESCAPE était de 60 minutes.

Dans les deux études, la perfusion de CLEVIPREX a été démarrée à une dose de 1 à 2 mg/h puis augmentée, compte tenu de la tolérance, en doublant l'augmentation toutes les 90 secondes jusqu'à une dose de 16 mg/h afin d'obtenir la baisse de tension artérielle désirée. Aux doses supérieures à 16 mg/h, les augmentations étaient de 7 mg/h. La dose moyenne de perfusion de CLEVIPREX était de 15,3 mg/h dans l'étude ESCAPE-1 et de 5,1 mg/h dans l'étude ESCAPE-2. La durée moyenne de l'exposition dans les études ESCAPE était de 30 minutes chez les patients traités par CLEVIPREX.

Environ 4 % des sujets traités par CLEVIPREX dans l'étude ESCAPE-1 et 41 % de ceux de l'étude ESCAPE-2 ont pris concomitamment des vasodilatateurs au cours des 30 premières minutes d'administration de CLEVIPREX.

14.2 Résultats des études

CLEVIPREX a réduit la tension artérielle en l'espace de 2 à 4 minutes. Les changements de tension artérielle sur 30 minutes pour l'étude ESCAPE-1 (phase préopératoire) et l'étude ESCAPE-2 (phase postopératoire) sont présentés à la [figure 1](#) et à la [figure 2](#) respectivement.

Figure 1. Changement moyen de tension artérielle systolique (en mm Hg) au cours d'une perfusion de 30 minutes dans l'étude ESCAPE-1 (phase préopératoire)

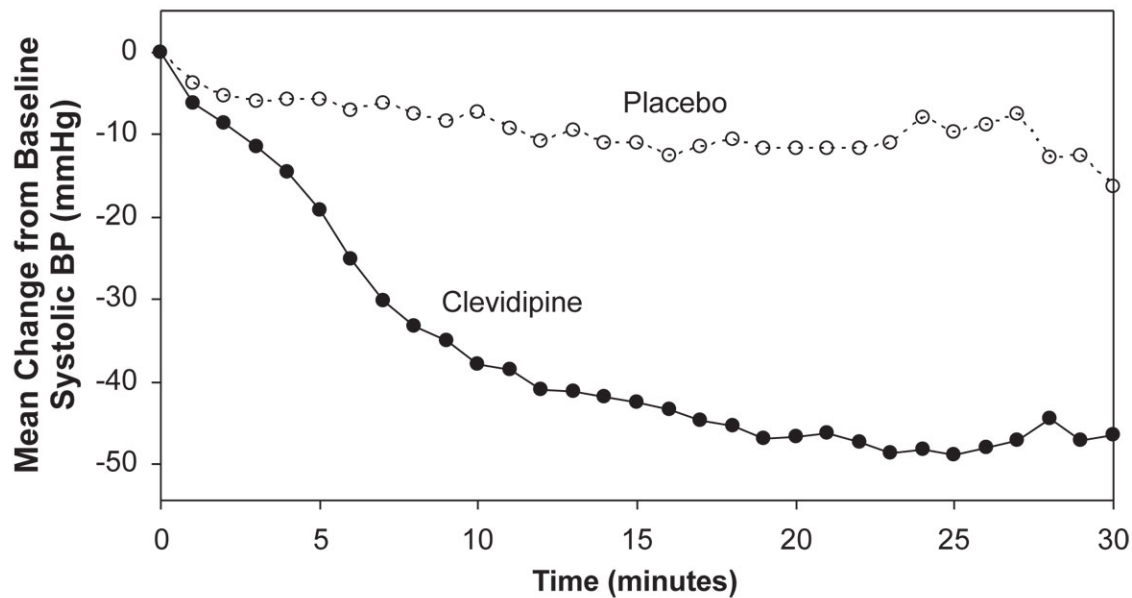
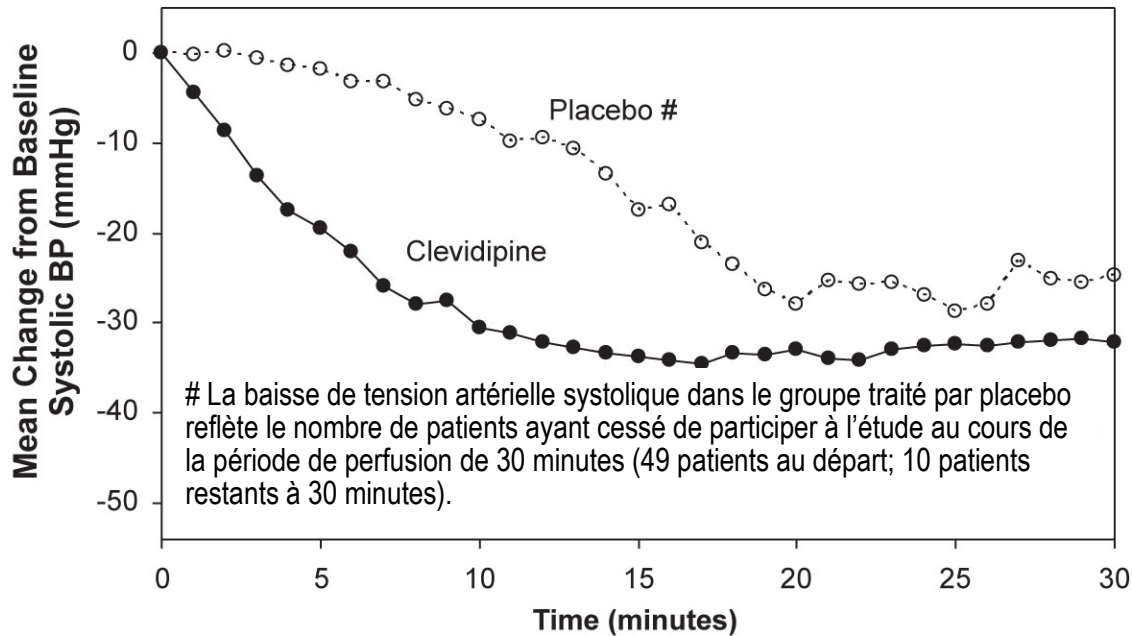


Figure 2. Changement moyen de tension artérielle systolique (en mm Hg) au cours d'une perfusion de 30 minutes dans l'étude ESCAPE-2 (phase postopératoire)



Clevidipine = Clévidipine Time (minutes) = Temps (en minutes)

Changement moyen par rapport à la tension artérielle systolique de référence (en mm Hg)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Lors d'une étude de 4 semaines chez le rat, la clévidipine a été perfusée de façon continue à des doses quotidiennes de 23, 39 et 66 mg/kg. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 23 mg/kg/jour administrés à un débit de perfusion de 0,92 ml/kg/h, ce qui équivaut approximativement à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 504 mg/jour (21 mg/h x 24 heures; 8,4 mg/kg/jour pour un patient pesant 60 kg) compte tenu de la surface corporelle. Les changements associés à la clévidipine ont été l'augmentation de la consommation d'eau et du volume urinaire, de même qu'une augmentation du poids des glandes surrénales (chez les mâles) et des ovaires aux doses de 39 et 66 mg/kg/jour. Les changements de poids des organes n'ont pas été accompagnés d'altérations histopathologiques corrélées et ont été réversibles chez les femelles en voie de rétablissement. Lors d'une étude de 4 semaines chez le chien, la clévidipine a été perfusée pendant 12 heures par jour à des doses quotidiennes de 16, 32 et 66 mg/kg. La DSENO a été de 16 mg/kg/jour à un débit de perfusion de 1,32 mg/kg/h, soit l'équivalent approximatif de la DMRH compte tenu de la surface corporelle. Des augmentations de la fréquence cardiaque liées au médicament ont été observées à toutes les doses, et ces augmentations ont été accompagnées d'une diminution des intervalles PR et QT aux doses les plus élevées (32 et 66 mg/kg/jour). Cet effet était plus important après la première dose qu'à la fin de l'étude et il a été attribué à la réaction hypotensive induite par la

clévidipine chez les chiens normaux. Le poids moyen des testicules était faible à toutes les doses, mais aucune altération microscopique indiquant un effet toxique sur les testicules n'a été notée. Le poids de la rate était plus élevé aux doses de 32 et 66 mg/kg/jour alors que celui des surrénales était plus élevé à la dose de 66 mg/kg/jour. Une augmentation marginale de la fréquence des réactions au point d'injection, telles qu'une thrombose ou une phlébite, a semblé liée à la clévidipine.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme n'a été menée pour évaluer le potentiel de cancérogénicité de la clévidipine en raison de la brièveté de la durée de son usage prévu chez l'homme.

Génotoxicité : S'agissant du potentiel de génotoxicité, la clévidipine a donné des résultats positifs *in vitro* au test d'Ames, à l'épreuve de locus de la thymidine kinase des lymphomes de souris et au test d'aberration chromosomique, mais pas au test *in vivo* du micronoyau de la souris. Le formaldéhyde, un métabolite de la clévidipine, agent génotoxique *in vitro* connu et cancérogène probable pour l'homme, semble être au moins en partie responsable des résultats positifs *in vitro*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucun effet néfaste n'a été observé sur la fertilité ou le comportement d'accouplement du rat mâle à des doses de clévidipine allant jusqu'à 55 mg/kg/jour, soit l'équivalent approximatif de la DMRH de 504 mg/jour (21 mg/h x 24 heures) compte tenu de la surface corporelle. À des doses aussi faibles que 13 mg/kg/jour (soit environ 1/4 de la DMRH) des rats femelles ont présenté une pseudogestation et des changements du cycle de chaleurs; toutefois, à des doses allant jusqu'à 55 mg/kg/jour, il n'a pas été observé d'effet sur l'accouplement ou la fertilité.

Chez des rates gravides auxquelles a été administré de la clévidipine en fin de gestation et au début de la période de lactation (jusqu'au jour 4 du post-partum), on a constaté des augmentations liées à la dose de mortalité, de durée de gestation et de parturition prolongée à des doses aussi faibles que 13 mg/kg/jour, soit environ 1/4 de la DMRH de 504 mg/jour (21 mg/h x 24 heures) compte tenu de la surface corporelle. À l'accouplement, la progéniture de ces mères a eu un taux de conception inférieur à celui des animaux témoins. La clévidipine traverse la membrane placentaire de cette espèce et des doses of 35 mg/kg/jour (soit environ 0,7 fois la MRHD) ou plus administrée durant l'organogenèse ont eu des effets négatifs sur la survie des fœtus. La survie des fœtus a de même subi des effets négatifs lorsque l'on a administré au cours de l'organogenèse à des lapines gravides des doses de 55 mg/kg/jour (soit environ deux fois la DMRH) compte tenu de la surface corporelle.

Une augmentation du nombre de pertes d'embryon après l'implantation et une diminution de l'ossification liée à la dose ont été observées tant chez le rat que chez le lapin. Chez le rat, on a noté une ossification réduite des pattes, qui incluait une ossification partielle des métacarpiens, des métatarses et des phalanges évoquant un retard de développement. Une dilatation pyélique a également été observée. Des cas de rotation anormale d'un membre postérieur ont en outre été notés, mais ils n'ont pas été considérés comme liés aux altérations squelettiques.

Les lapins ont présenté une diminution de l'ossification de l'os supraoccipital et des sternèbres ainsi qu'une absence d'ossification de la tête des os longs des membres. Une augmentation du nombre de cas de fusion et/ou de mauvais alignement des sternèbres a également été observée. Ces effets sont comparables aux changements associés à d'autres inhibiteurs calciques.

Toxicité chez les jeunes animaux : Aucun effet nocif sur la maturation sexuelle et sur la capacité de reproduction des femelles et des mâles n'a été observé chez des rats ayant reçu des doses de 10, 20 ou 40 mg/kg de clévidipine administrées par injection intrapéritonéale pendant 5 jours consécutifs durant les phases du développement correspondant aux jours 10 à 14, 16 à 20, 21 à 25 et 26 à 30 de la période postnatale, ou par perfusion intraveineuse de 2 heures chez des rats plus âgés et plus avancés sur le plan du développement (jours 32 à 36 de la période postnatale). Après une période sans traitement

s'étendant approximativement jusqu'à l'âge de 85 jours, les animaux ont été appariés pour l'accouplement. La croissance, la survie et l'état clinique des rats de la génération F1 n'ont pas été affectés par l'administration du produit à l'étude aux rats F0 aux mêmes doses et durant les mêmes phases de développement. Une petite tumeur bilatérale des testicules et des épидидymes a été observée chez un mâle du groupe ayant reçu 20 mg/kg aux jours 16 à 20 de la période postnatale et chez 2 mâles du groupe ayant reçu 40 mg/kg aux jours 21 à 25 de la période postnatale. La DSENP pour la toxicité générale et la toxicité sur la fonction reproductrice était de 10 mg/kg.

Lors d'une autre étude de toxicité chez les jeunes animaux, aucun effet indésirable n'a été noté chez de jeunes rats mâles ayant reçu 10, 20 ou 40 mg/kg de clévidipine par injection intrapéritonéale pendant les jours 21 à 25 de la période postnatale. Aucun effet sur les paramètres de la spermatogenèse ni aucune altération microscopique des testicules liés au produit à l'étude n'ont été observés. La DSENP pour la toxicité générale et les paramètres de la spermatogenèse était de 40 mg/kg/jour.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr CLEVIPREX

Injection de clévidipine

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir **CLEVIPREX**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CLEVIPREX** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on CLEVIPREX?

CLEVIPREX est utilisé chez les adultes pour gérer l'élévation de la tension artérielle au cours d'une intervention chirurgicale.

Comment CLEVIPREX agit-il?

CLEVIPREX appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs des canaux calciques » ou « antagonistes calciques ». Ce médicament dilate les artères pour permettre au sang d'y circuler librement et ainsi aider à abaisser la tension artérielle.

Quels sont les ingrédients de CLEVIPREX?

Ingrédient médicinal : clévidipine

Ingrédients non médicinaux : EDTA de disodium, glycérine, acide oléique, phospholipides purifiés de jaune d'œuf, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), huile de soja et eau pour injection

CLEVIPREX se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Émulsion injectable : 0,5 mg/ml

N'utilisez pas CLEVIPREX dans les cas suivants :

- si vous présentez une allergie à la clévidipine ou à toute substance entrant dans la composition de CLEVIPREX ou de son contenant, y compris les graines de soja, l'huile de soja ou les produits à base de soja, les œufs ou les produits à base d'œufs, les arachides ou les produits à base d'arachides;
- si vous présentez un taux très élevé de graisses dans le sang (p. ex., hyperlipidémie pathologique, néphrose lipoïdique ou pancréatite aiguë associée à une hyperlipidémie);
- si vous souffrez d'une sténose aortique grave (rétrécissement de la plus grosse artère de l'organisme).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir CLEVIPREX, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous souffrez ou avez souffert d'insuffisance cardiaque ou de basse tension artérielle, étant donné que CLEVIPREX peut aggraver ces affections;

- vous avez une tumeur sur une des glandes situées au-dessus des reins (glandes surrénales) qui cause une tension artérielle élevée (phéochromocytome).

Autres mises en garde à connaître :

CLEVIPREX peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- **Hypotension** (tension artérielle basse);
- **Tachycardie** (fréquence cardiaque anormalement élevée).

Consultez le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les effets susmentionnés ainsi que d'autres effets secondaires graves.

Grossesse : On ne sait pas si CLEVIPREX peut nuire à un enfant en gestation. Avant votre traitement par CLEVIPREX, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si vous devriez recevoir CLEVIPREX pendant votre grossesse.

Allaitement : On ne sait pas si CLEVIPREX peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé. Informez votre professionnel de la santé que vous allaitez.

Surveillance et examens : Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pendant et après votre traitement par CLEVIPREX, notamment en vérifiant votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les interactions de ce médicament avec d'autres médicaments sont peu probables en raison du mécanisme selon lequel CLEVIPREX est assimilé par l'organisme.

Comment CLEVIPREX s'administre-t-il?

CLEVIPREX vous sera administré par un professionnel de la santé dans un centre hospitalier ou une clinique médicale. Il sera injecté dans une de vos veines.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de médicament qui vous sera administrée et la durée du traitement. Ces paramètres seront établis en fonction de votre tension artérielle et de votre réponse à CLEVIPREX.

Surdose

Les symptômes d'une surdose de CLEVIPREX comprennent ce qui suit :

- légère rougeur de la peau;
- tension artérielle basse;
- fréquence cardiaque anormalement élevée.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de CLEVIPREX, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CLEVIPREX?

Lorsque vous prenez ou recevez CLEVIPREX, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir :

- maux de tête;
- étourdissements;
- difficulté à dormir ou à rester endormi;
- nausées;
- fièvre.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, vertiges, vision floue, nausées, vomissement, fatigue (peuvent survenir lorsque CLEVIPREX est pris en association avec des médicaments appelés bêta-bloquants)		√	
Tachycardie (fréquence cardiaque anormalement élevée)		√	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou oppression thoracique, gonflement des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, battements cardiaques rapides ou palpitations cardiaques		√	
PEU FRÉQUENT			
Insuffisance rénale aiguë (troubles rénaux graves) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, bouffissure du visage et des mains, gonflement des pieds ou des chevilles, réduction ou absence de production d'urine, gain de poids		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fibrillation auriculaire (anomalie de la fréquence cardiaque, qui est rapide et irrégulière) : malaise thoracique accompagné de la sensation désagréable de ressentir les battements cardiaques, évanouissement, essoufflement, faiblesse		√	
Atélectasie (affaissement partiel ou complet d'un poumon) : essoufflement, respiration rapide et peu profonde, respiration sifflante, toux, douleur thoracique, bleuissement de la peau et des lèvres		√	
FRÉQUENCE INCONNUE		√	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, mal de cœur et vomissements, urticaire, éruption cutanée ou gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Entreposer les flacons dans leur boîte à une température de 2 à 8 °C. Les flacons se trouvant dans leur boîte peuvent être entreposés pendant une période maximale de 2 mois à température ambiante (25 °C). Ne pas congeler ou remettre au réfrigérateur. Conserver les flacons dans leur boîte pour les protéger de la lumière jusqu'à leur utilisation.
- Les flacons doivent être jetés 2 mois après la date à laquelle ils ont été retirés du réfrigérateur ou la date de péremption (selon la première éventualité).

Pour en savoir plus sur CLEVIPREX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant à l'importateur, Methapharm Inc., au 1-800-287-7686, poste 7804.

Le présent feuillet a été rédigé par Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italie

Dernière révision : 22 juin 2022