

# CLEVIDIPINO

Cleviprex® 0,5 mg/ml emulsión iny 50 ml c/10 PVL: 900 € Laboratorio: The Medicines Company

Solicitado por: ----- (Anestesia)

Fecha solicitud: 20/04/2015

para: Reducción rápida de la presión arterial en el entorno perioperatorio.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 15/12/2015

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH

**Comentario:** Se incluye para el control de crisis hipertensivas en el entorno perioperatorio en pacientes de cirugía neurovascular, debido a su perfil farmacocinético con un inicio de acción más rápido y duración de acción más corta que nicardipino debido a su hidrólisis por esterases no específicas.

## GENERALIDADES<sup>1-3</sup>

Clevidipino es un bloqueante de los canales del calcio del grupo de las dihidropiridinas, que reduce la presión arterial al reducir la resistencia vascular periférica. Se administra en infusión intravenosa continua y está formulado en emulsión lipídica ya que clevidipino es prácticamente insoluble en agua. Contiene 10 g de aceite de soja en cada vial de 50 mL (composición similar a Intralipid® 20%). No se debe diluir y es necesario conservar entre 2 y 8 °C.

La indicación terapéutica autorizada es reducción rápida de la presión arterial en el entorno perioperatorio. La dosis inicial es de 2 mg/h, pudiendo duplicar la dosis cada 90 segundos hasta alcanzar la presión arterial deseada. La mayoría de los pacientes alcanzan respuesta terapéutica con dosis de 4-6 mg/h. La dosis máxima recomendada es de 32 mg/h. Se recomienda no administrar más de 1.000 mL (500 mg) en las primeras 24 horas debido a la carga de lípidos asociada. La experiencia es limitada con perfusiones >72 h. Se debe monitorizar la presión arterial y frecuencia cardiaca de forma continua durante la infusión. Los pacientes que reciben perfusiones prolongadas de clevidipino y que no han cambiado a otras terapias antihipertensoras, deben ser monitorizados durante al menos 8 horas tras finalizar la perfusión por la posibilidad de presentar una hipertensión de rebote.

Clevidipino se metaboliza mediante hidrólisis por esterases no específicas. Se elimina de forma bifásica, con una semivida inicial de 1 minuto y una semivida terminal de 15 minutos. En los primeros 2-4 minutos se produce una reducción del 4-5% de la TAS. Tras suspender la infusión, la duración de acción es de 5 a 15 minutos.

En el hospital se dispone de otra dihidropiridina intravenosa para el tratamiento de la hipertensión: nicardipino. Está indicado para el tratamiento de la hipertensión aguda potencialmente mortal e hipertensión postoperatoria. Se administra en infusión continua a una dosis inicial de 3-5 mg/h durante 15 minutos, que se pueden incrementar en 0,5-1 mg/h cada 15 minutos hasta un máximo de 15 mg/h. En pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática se recomienda titular la dosis más lentamente, con incrementos de 0,5 mg/h cada 30 minutos. La FDA recomienda una dosis inicial de 5 mg/h con incrementos de dosis de 2,5 mg/h cada 5 minutos para titulación rápida o cada 15 minutos para titulación gradual. El metabolismo es hepático a través del CYP3A4 y se elimina por orina y heces, con una semivida inicial de 6,4 minutos, intermedia de 1,5 horas y terminal de 7,9 horas. Su acción disminuye un 50% a los 30 minutos de finalizar la infusión.

Otros hipotensores intravenosos disponibles en el hospital son hidralazina, nitroprusiato sódico, nitroglicerina, esmolol, labetalol y urapidilo. El fármaco más utilizado actualmente en la indicación propuesta por el Servicio de Anestesia es urapidilo, antagonista alfa1 adrenérgico, que se pauta con un bolo inicial de 25 mg, si a los 5 minutos la reducción de TA es insuficiente, se administra otro bolo de 25 mg. Si la reducción sigue siendo insuficiente, se administra un nuevo bolo de 50 mg. Una vez alcanzada la TA deseada, se administra infusión continua de 60-180 mg/h.

No hay una definición consensuada de hipertensión perioperatoria. Si se considera como TA>160/90 mmHg, la incidencia es del 40-80% en cirugía cardíaca, del 29% en cirugía vascular periférica y del 8% en procedimientos abdominales o torácicos, no obstante sería más adecuado considerar cifras como TA>180/110. La hipertensión puede ocurrir en el periodo preoperatorio, intraoperatorio o postoperatorio, como un episodio aislado o una exacerbación de una patología crónica. Hay múltiples factores que afectan la TA intraoperatoria, como tipo de cirugía, profundidad de anestesia, volemia o comorbilidades. Hay estudios que sugieren para las complicaciones cardíacas perioperatorias están más asociadas con la falta de estabilidad hemodinámica intraoperatoria que con la hipertensión. Algunos autores han propuesto el tratamiento intraoperatorio de pacientes con incrementos de tensión media superior a 20 mmHg o al 20% sobre la basal. La hipertensión postoperatoria suele aparecer de 10-20 min tras la cirugía, y puede durar hasta 4 horas. Incrementos de más del 20% de la TAS o valores de TAD superiores a 110 mmHg son indicativos de hipertensión postoperatoria.

### **ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

Nicardipino ampollas 5 mg/5 ml

Urapidilo ampollas 50 mg/10 ml

Otros hipotensores de acción rápida y corta duración: nitroprusiato sódico, nitroglicerina y esmolol.

### **ESTUDIOS COMPARATIVOS**

#### **Eficacia**

Para la comercialización de clevidipino, se han presentado 7 ensayos clínicos en fase III<sup>4</sup>. Los ensayos pivotaes son cinco ensayos controlados en reducción de tensión arterial perioperatoria: dos doble ciego frente a placebo (ESCAPE 1 y 2)<sup>5-6</sup> y tres ensayos abiertos controlados con comparador activo (nitroglicerina, nitroprusiato o nicardipino) agrupados en el estudio ECLIPSE<sup>7</sup>. Además hay dos ensayos no controlados, uno en pacientes con hipertensión grave (VELOCITY)<sup>4</sup> y otro en pacientes con hemorragia intracerebral y aumento agudo de tensión arterial (ACCELERATE)<sup>8</sup>. Posteriormente se han publicado otros dos ensayos controlados, uno frente a nitroglicerina en cirugía cardíaca<sup>9</sup> y otro frente al tratamiento habitual en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>10</sup>.

#### **Reducción presión arterial perioperatoria**

Los ensayos doble ciego frente a placebo incluyen a pacientes de cirugía cardíaca, el ESCAPE 1 en uso preoperatorio, (N=105) y el ESCAPE 2 en uso postoperatorio (N= 110)<sup>4-6</sup>. Se incluyeron a pacientes con TS≥160 mmHg en el ESCAPE 1 y TS≥140 mmHg en el ESCAPE 2. La variable principal fue la necesidad de rescate a los 30 minutos de comenzar la infusión, definido como fracaso en reducir la TS≥15% o discontinuación de la infusión por cualquier otra razón y como variable secundaria se valoró el tiempo en alcanzar respuesta (↓TS≥15%). Las TA medias de inicio fueron de 178/77 en el ESCAPE 1 y del 150/71 en el ESCAPE2. La necesidad de rescate para clevidipino y placebo fueron, respectivamente, del 7,5% y 82,7% en el ESCAPE1 y del 8,2% y 79,6% en el ESCAPE2. La mediana de tiempo para alcanzar el objetivo con clevidipino fue de 6 minutos en el ESCAPE1 y de 5,3 minutos en el ESCAPE2. Las dosis medias administradas fueron de 15,3 mg/h y de 5,1 mg/h en el ESCAPE1 y ESCAPE2 respectivamente.

Frente a tratamiento activo hay tres ensayos aleatorizados abiertos integrados en el estudio ECLIPSE y un ensayo doble ciego frente a nitroglicerina. En el estudio abierto ECLIPSE se incluye a un total de 1.512 pacientes de cirugía cardíaca, en tres comparaciones paralelas 1:1 de clevidipino frente a nitroglicerina (N=546), frente a nitroprusiato (N= 579) ó frente a nicardipino (N= 381)<sup>7</sup>. El ensayo frente a nicardipino fue solo en el ámbito postoperatorio, mientras que en los otros dos fue en el ámbito perioperatorio. La necesidad del tratamiento antihipertensivo y dosis de los comparadores se definieron según práctica clínica de cada centro. La variable principal fue una variable de seguridad (incidencia de muerte, ictus, infarto de miocardio y disfunción renal) desde el inicio de la infusión hasta 30 días de la cirugía. Se definió también una variable de eficacia como el área bajo la curva de excursiones de TA más allá de los límites predefinidos (de 65-135 mmHg en el periodo intraoperatorio y de 75-145 en periodos pre y postoperatorio) normalizado por hora (AUC<sub>SBP-D</sub>). No se detectaron diferencias en la variable principal combinada en ninguna de las tres comparaciones, aunque se observó mayor mortalidad en el grupo de nitroprusiato que en el de clevidipino, sin significación estadística tras hacer un análisis de regresión logística. Respecto a la variable de eficacia (mediana de AUC<sub>SBP-D</sub>), se observaron diferencias significativas de clevidipino frente a nitroglicerina (4,14 vs 8,87 mmHg x min/h), frente a nitroprusiato (4,37 vs 10,5 mm Hg x min/h), pero no

## Centro de Información de Medicamentos (C.I.M.)

Servicio de Farmacia. Hospital Univ. del Río Hortega

frente a nicardipino (1,76 vs 1,67 mmHg x min/h). Se desconoce la relevancia clínica de las diferencias de esta variable en los grupos de nitroglicerina y nitroprusiato.

En el ensayo doble ciego se evalúa la no inferioridad de clevidipino frente a nitroglicerina en 100 pacientes con cirugía de revascularización coronaria, con el objetivo de mantener la presión arterial media en un margen predefinido<sup>8</sup>. La variable principal fue la mediana geométrica del  $AUC_{MAP-D}$  y el criterio de no inferioridad un ratio  $<1,5$ . No se observaron diferencias entre ambos tratamientos (283 mmHg x min/h para clevidipino y 292 mmHg x min/h para nitroglicerina), y se cumplió el criterio de no inferioridad (ratio 0,97; IC95%: 0,74-1,27).

### Hipertensión

El ensayo VELOCITY, no controlado, evalúa el efecto de clevidipino en 126 pacientes con hipertensión severa ( $TA > 180/115$ )<sup>4</sup>. La mediana de la dosis hasta alcanzar la TA diana fue de 8 mg/h y la duración media de la perfusión fue de 21 horas. La reducción media de la TAS fue del 21,1% en el 89% de los pacientes en los primeros 30 minutos, con una mediana del tiempo hasta alcanzar la TAS diana de 10,9 minutos.

El ensayo ACCELERATE, no controlado, evalúa el efecto de clevidipino en 33 pacientes con hemorragia intracerebral y aumento agudo de la tensión arterial<sup>9</sup>. En los 30 minutos siguientes al inicio de la perfusión, la tensión arterial sistólica disminuyó a los límites objetivos (entre 140 y 160 mmHg) en una mediana de tiempo de 5,5 minutos. La tensión arterial sistólica disminuyó a  $\leq 160$  mmHg en los primeros 30 minutos tras iniciar la perfusión de clevidipino en el 97 % de los pacientes (32/33).

El ensayo abierto PRONTO, evalúa el efecto de clevidipino frente a terapia hipotensora intravenosa estándar (SOC) en 104 pacientes que acuden a urgencias con insuficiencia cardiaca aguda,  $TAS > 160$  mmHg y disnea  $\geq 50$  en escala analógica visual de 100<sup>10</sup>. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la TA preestablecida a los 30 minutos fue superior en el grupo con clevidipino que con SOC (71% vs 31%) y la respuesta fue más rápida. A los 45 minutos la mejoría media de disnea medida fue superior (-37 vs -28 mm), aunque el diseño abierto resta validez a estos resultados subjetivos. La SOC utilizada mayoritariamente fue nitroglicerina (30/53 pacientes), seguida de nicardipino (16/53 pacientes). La variación de TAS individual de estos dos comparadores sólo se presenta de forma gráfica, y se observa que la curva de nicardipino se superpone prácticamente a la de clevidipino, mientras que la de nitroglicerina disminuye la TAS en menor proporción.

### Seguridad

La seguridad se ha evaluado en 1.423 pacientes hipertensos. La mayoría (75%) se han tratado con dosis  $\leq 16$  mg/h y en 80 pacientes se administró hasta un máximo de 32 mg/h. La duración de la infusión fue en la mayoría de los pacientes inferior a 24 h, excepto en 93 pacientes con una duración de infusión entre 24 y 72 horas.

La incidencia de reacciones adversas que motivaron la discontinuación del tratamiento en la población perioperatoria fue del 5,9% con clevidipino y del 3,2% con los comparadores activos. Las reacciones adversas observadas con frecuencia en esta población fueron fibrilación auricular, taquicardia sinusal e hipotensión, que también podrían estar relacionadas con los procedimientos quirúrgicos realizados. En todos los ensayos clínicos de fase III en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, 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 los que el 3,9%, 2,5%, y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de taquicardia sinusal con clevidipino en comparación con comparador activo y con placebo fue del 25,5%, 30,5% y 0,0%, respectivamente, de los que el 1,3%, 1,2% y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de hipotensión con clevidipino en comparación con comparador activo y con placebo fue del 15,1%, 14,9% y 1,0%, respectivamente, de los que el 2,5%, 2,5% y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento.

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, el 5,1% que recibió nitroprusiato sódico y el 5,7% que recibió nicardipina.

En estudios en pacientes no perioperatorios, se han descrito además como reacciones frecuentes dolor de cabeza, sofocos, sensación de calor y poliuria y como poco frecuente reacciones de hipersensibilidad.

## COSTE

En la tabla siguiente se presenta el coste neto comparativo de clevidipino frente a nicardipino, urapidilo (la alternativa utilizada ahora en hipertensión perioperatoria) y otros anit hipertensivos de acción rápida y duración corta (nitroglicicina, nitroprusiato y esmolol). Se presenta el coste neto de cada presentación, así como el rango de dosis autorizado y el coste neto por hora de infusión.

Fármaco	Presentación		Rango dosis (mg/h)	Coste neto/h	Diferencia	
	Dosis	Coste neto			Absoluta	Relativa (x veces)
Clevidipino	50 mg	-----	2-32 mg/h	-----	---	---
Nicardipino	5 mg	-----	3-15 mg/h	-----	-----	-----
Urapidilo	50 mg	-----	60-180 mg/h	-----	-----	-----
Nitroprusiato	50 mg	-----	0,3 – 10 mcg/Kg/min *	-----	-----	-----
Nitroglicerina	50 mg	-----	10-200 mcg/min	-----	-----	----- <sup>0</sup>
Esmolol	100 mg	-----	150-300 mcg/kg/min *	-----	-----	-----

\*Calculado para un paciente de 70 kg

El coste mínimo por cada paciente tratado con clevidipino sería de ----- €, que corresponde al coste de cada vial, un coste muy superior al del resto de las presentaciones de los hipotensores disponibles. Aunque clevidipino no necesita un suero para su dilución, para infusiones de corta duración el incremento de coste sería muy superior al de los otros hipotensores. Así, dependiendo de la duración de la infusión, el coste de clevidipino se incrementaría en múltiplos de ----- €.

La comparativa del coste por hora de infusión y rango de dosis, sería más teórica, ya que no se tiene en cuenta el tamaño de las presentaciones. En este caso, y considerando el amplio margen de dosis, el coste sería superior al de las alternativas, excepto para esmolol.

En el ensayo ECLIPSE, para los distintos grupos de clevidipino, la mediana de dosis fue de 6,2 a 7,9 mg/h y la duración de la infusión de entre 6,4 y 7,1 horas, por lo que se podría estimar una mediana de coste teórica por paciente de entre ---- € y ---- €, o más real de entre ----- € y ----- € (1 ó 2 viales). Desafortunadamente, no se puede estimar el coste comparativo respecto a nitroprusiato, nitroglicerina o nicardipino, ya que en el ensayo no se especifica las dosis utilizadas de los comparadores.

## CONCLUSIONES

- Los ensayos clínicos para controlar la tensión arterial en cirugía cardiaca no han demostrado diferencias clínicamente relevantes de eficacia frente a nitroglicerina o nicardipino. Las diferencias de mortalidad observadas frente a nitroprusiato no parecen debidas al tratamiento. No hay ensayos clínicos comparativos frente a urapidilo. En un ensayo en pacientes con hipertensión severa (TA>180/115), se alcanzó la TA diana en una mediana de 10,9 minutos con una mediana de dosis de 8 mg/h.
- Respecto a la seguridad, el elemento diferenciador de clevidipino es el excipiente lipídico, que podría producir sobrecarga lipídica o reacciones de hipersensibilidad en personas alérgicas a la soja, cacahuetes o al huevo. Según los datos de los ensayos no se han detectado diferencias de seguridad relevantes en las variables estudiadas y su perfil de seguridad debería ser similar al de nicardipino. La incidencia de reacciones adversas que motivaron la retirada del tratamiento en los ensayos abiertos perioperatorios fue del 5,9% con clevidipino frente al 3,2% con los comparadores activos.

## Centro de Información de Medicamentos (C.I.M.)

Servicio de Farmacia. Hospital Univ. del Río Hortega

- El coste por vial es muy superior al de las alternativas terapéuticas. Dentro del amplio rango de dosis, el coste por hora de infusión sería superior, excepto para esmolol.
- En el hospital se dispone de una amplia variedad de hipotensores intravenosos con diferente mecanismo de acción. La diferencia frente al fármaco más similar, nicardipino, sería su liposolubilidad y diferente perfil farmacocinético, con un inicio de acción más rápido y duración de acción más corta debido a su hidrólisis por esterasas no específicas.

## REFERENCIAS

1. Cleviprex®. Ficha técnica.
2. Vasonase®. Ficha técnica.
3. Lien S, Bisognano J. Perioperative hypertension: defining at-risk patients and their management. *Curr Hypertens Rep* 2012; 41:432-441.
4. MHRA. Public Assessment Report Decentralised Procedure. Cleviprex 0,5 mg/ml emulsion for inyection. En: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con140845.pdf>
5. Levy JH, Mancao MY, Gitter R, Kereiakes DJ, Grigore AM, Aronson S, Newman MF. Clevidipine effectively and rapidly controls blood pressure preoperatively in cardiac surgery patients: the results of the randomized, placebo-controlled efficacy study of clevidipine assessing its preoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-1. *Anesth Analg*. 2007 Oct;105(4):918-25, table of contents. PubMed PMID: 17898366.
6. Singla N, Warltier DC, Gandhi SD, Lumb PD, Sladen RN, Aronson S, Newman MF, Corwin HL; ESCAPE-2 Study Group. Treatment of acute postoperative hypertension in cardiac surgery patients: an efficacy study of clevidipine assessing its postoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-2 (ESCAPE-2), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):59-67. doi: 10.1213/ane.0b013e3181732e53. PubMed PMID: 18635468
7. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD, Kereiakes DJ, Newman MF. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 2008 Oct;107(4):1110-21. doi: 10.1213/ane.0b013e31818240db. PubMed PMID: 18806012.
8. Merry AF, Avery EG, Nussmeier NA, Playford HR, Warman GR, Wang Y, Sladen RN. Clevidipine compared with nitroglycerin for blood pressure control in coronary artery bypass grafting: a randomized double-blind study. *Can J Anaesth*. 2014 May;61(5):398-406. doi: 10.1007/s12630-014-0131-z. Epub 2014 Apr 4. PubMed PMID: 24700403.
9. Graffagnino C, Bergese S, Love J, Schneider D, Lazaridis C, LaPointe M, Lee K, Lynch G, Hu MY, Williams GC. Clevidipine rapidly and safely reduces blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: the ACCELERATE trial. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(3):173-80. doi: 10.1159/000351149. Epub 2013 Oct 12. PubMed PMID:24135526.
10. Peacock WF, Chandra A, Char D, Collins S, Der Sahakian G, Ding L, Dunbar L, Fermann G, Fonarow GC, Garrison N, Hu MY, Jourdain P, Laribi S, Levy P, Möckel M, Mueller C, Ray P, Singer A, Ventura H, Weiss M, Mebazaa A. Clevidipine in acute heart failure: Results of the A Study of Blood Pressure Control in Acute Heart Failure-A Pilot Study (PRONTO). *Am Heart J*. 2014 Apr;167(4):529-36. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.023. Epub 2014 Jan 15. PubMed PMID: 24655702.