

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cisatracurium Noridem 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 2,5 ml ampull innehåller 5 mg cisatracurium.

En 5 ml ampull innehåller 10 mg cisatracurium.

En 10 ml ampull innehåller 20 mg cisatracurium.

En ml innehåller cisatracuriumbesilat motsvarande 2 mg cisatracurium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Färglös till blekgul eller gröngul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cisatracurium Noridem är ett icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel med medellång effektduration för intravenös administrering.

Cisatracurium Noridem är avsedd för användning vid kirurgiska och andra ingrepp hos vuxna och barn som är en månad eller äldre. Cisatracurium Noridem är också avsedd för användning hos vuxna som behöver intensivvård. Cisatracurium Noridem kan användas som adjuvans till generell anestesi eller sedering vid intensivvård för att relaxera skelettmuskulatur och möjliggöra trakeal intubering och mekanisk ventilation.

4.2 Dosering och administreringssätt

Cisatracurium Noridem ska endast administreras av eller under överinseende av en anestesilog eller en läkare med erfarenhet av användning och effekter av neuromuskulärt blockerande medel. Utrustning för trakeal intubering och upprätthållande av lungventilation och adekvat arteriell syrsättning ska finnas tillgänglig.

Observera att Cisatracurium Noridem inte ska blandas i samma spruta eller ges samtidigt via samma nål som propofolemulsion för injektion eller alkaliska lösningar som tiopentalnatrium). (se avsnitt 6.2).

Cisatracurium Noridem innehåller inget antimikrobiellt konserveringsmedel och är avsett för en enda patient.

Övervakning

Liksom vid användning av andra neuromuskulärt blockerande medel rekommenderas även vid användning av Cisatracurium Noridem övervakning av den neuromuskulära funktionen så att dosbehovet kan individanpassas.

Intravenös bolusinjektion

Vuxna:

Trakeal intubering. Rekommenderad intuberingsdos av Cisatracurium Noridem för vuxna är 0,15 mg/kg. Denna dos ger goda till utmärkta betingelser för trakeal intubering 120 sekunder efter administrering av Cisatracurium Noridem, efter induktion av anestesi med propofol.

Högre doser ger snabbare tillslag av neuromuskulär blockad.

Tabell 1 sammanfattar den genomsnittliga farmakodynamiska datan vid administrering av Cisatracurium Noridem i dosintervallet 0,1–0,4 mg/kg (kroppsvikt) till friska vuxna under opioid- (tiopental/fentanyl/midazolam) eller propofolanestesi.

Tabell 1: Genomsnittliga farmakodynamiska data vid olika doser av cisatracurium

Initial dos av Cisatracurium Noridem mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90 % T1*-blockad (minuter)	Tid till maximal T1*-blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T1*-återhämtning (minuter)
0,1	Opioid	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioid	2,4	2,9	65
0,4	Opioid	1,5	1,9	91

* T₁ En muskelkontraktion (Single Twitch) samt första komponenten av TOF-respons (train-of-four) hos adductor pollicismuskeln efter supramaximal elektrisk stimulering av ulnarnerven. Enfluran- eller isoflurananestesi kan ge upp till 15 % längre kliniskt adekvat effektduration av en initial dos av Cisatracurium Noridem.

Underhåll. Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdoser av Cisatracurium Noridem. En dos om 0,03 mg/kg (kroppsvikt) förlänger den kliniskt adekvata neuromuskulära blockaden med cirka 20 minuter under opioid- eller propofolanestesi.

Upprepade underhållsdoser ger inte progressiv förlängning av effekten.

Spontan återhämtning. Så snart spontan återhämtning från den neuromuskulära blockaden påbörjats är hastigheten oberoende av den givna dosen av Cisatracurium Noridem. Under opioid- och propofolanestesi är genomsnittstiderna från 25 till 75 % och från 5 till 95 % återhämtning, cirka 13 respektive 30 minuter.

Reversering. Den neuromuskulära blockaden efter administrering av Cisatracurium Noridem kan lätt hävas med standarddoserna av kolinesterashämmare. Genomsnittstiden från 25 till 75 % återhämtning och till fullständig klinisk återhämtning ($T_4:T_1 \geq 0,7$) är cirka 4 respektive 9 minuter efter administrering av reverserande läkemedel vid ett medelvärde på 10 % T₁-återhämtning.

Dosering till barn:

Trakeal intubering (barn från 1 månad–12 år): Liksom för vuxna är den rekommenderade dosen Cisatracurium Noridem för intubering 0,15 mg/kg (kroppsvikt), snabbt administrerad som injektion under 5–10 sekunder. Denna dos ger goda till utmärkta betingelser för trakeal intubering 120 sekunder efter administrering av Cisatracurium Noridem. Farmakodynamiska data för denna dos återges i tabell 2, 3 och 4.

Cisatracurium Noridem har inte studerats med avseende på intubering av barn i ASA-klass III–IV. Det finns begränsade data från användning av Cisatracurium Noridem till barn under 2 år som genomgår långvarig eller stor operation.

Hos barn i åldern 1 månad till 12 år har Cisatracurium Noridem kortare kliniskt adekvat effektduration och snabbare spontan återhämtningsprofil än hos vuxna under motsvarande anestesiförhållanden. Små skillnader i den farmakodynamiska profilen sågs mellan åldersgrupperna 1–11 månader och 1–12 år; dessa sammanfattas i tabellerna 2 och 3.

Tabell 2: Barn 1–11 månader

Dos av Cisatracurium Noridem i mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T1 återhämtning
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabell 3: Barn 1–12 år

Dos av Cisatracurium Noridem i mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T1 återhämtning
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Om Cisatracurium Noridem inte behövs vid intubering: En lägre dos än 0,15 mg/kg kan ges. Farmakodynamiska data för doserna 0,08 och 0,1 mg/kg till barn i åldern 2–12 år återges i tabell 4.

Tabell 4: Barn 2–12 år

Dos av Cisatracurium Noridem i mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T1 återhämtning
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Administrering av Cisatracurium Noridem efter suxameton har inte studerats på barn (se avsnitt 4.5). Halotan kan förväntas förlänga klinisk effektduration av Cisatracurium Noridem med upp till 20 %. Information saknas om användning av Cisatracurium Noridem till barn under anestesi med andra halogenerade fluorkarbon-anestetika, men dessa medel kan också förväntas förlänga den kliniska effektdurationen av en dos av Cisatracurium Noridem.

Underhållsdosering (barn 2–12 år). Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdoser av Cisatracurium Noridem. Hos barn i åldern 2–12 år ger en dos om 0,02 mg/kg ca 9 minuters förlängning av kliniskt effektiv neuromuskulär blockad under halotananestesi. Upprepade underhållsdoser ger inte progressiv förlängning av effekten.

Data är otillräckliga för att ge en specifik rekommendation för underhållsdosering till barn under 2 år. Dock tyder ytterst begränsade data från kliniska prövningar med barn under 2 år på att en underhållsdos på 0,03 mg/kg kan förlänga klinisk effektiv neuromuskulär blockad med upp till 25 minuter under opioidanestesi.

Spontan återhämtning. Så snart återhämtning från den neuromuskulära blockaden kommit igång är återhämtningstakten oberoende av den givna dosen av Cisatracurium Noridem. Under opioid- eller halotananestesi är genomsnittstiden från 25 till 75 % och 5 till 95 % återhämtning ca 11 respektive 28 minuter.

Reversering. Den neuromuskulära blockaden efter administrering av Cisatracurium Noridem kan lätt hävas med standarddoser av kolinesterashämmare. Genomsnittstiden från 25 till 75 % återhämtning och till fullständig klinisk återhämtning ($T_4:T_1 \geq 0,7$) är cirka 2 respektive 5 minuter efter administrering av reverserande läkemedel vid ett medelvärde av 13 % T_1 -återhämtning.

Administrering som intravenös infusion

Dosering till vuxna och barn 2–12 år

Den neuromuskulära blockaden kan upprätthållas med infusion av Cisatracurium Noridem. En initial infusionshastighet om 3 mikrogram/kg (kroppsvikt)/min (0,18 mg/kg/h) rekommenderas för att återställa en 89 till 99 % T_1 -blockad efter övervakning av tecken på spontan återhämtning. När den neuromuskulära blockaden har stabiliserats bör en infusionshastighet om 1–2 mikrogram/kg (kroppsvikt)/min (0,06–0,12 mg/kg/h) räcka till för att upprätthålla blockaden på denna nivå hos de flesta patienter.

Minskning av infusionshastigheten med upp till 40 % kan krävas när Cisatracurium Noridem ges under isofluran- eller enflurananestesi (se avsnitt 4.5).

Infusionshastigheten är beroende av koncentrationen av cisatracurium i infusionslösningen, önskad grad av neuromuskulär blockad samt patientens kroppsvikt. Tabell 5 ger riktlinjer för dosering av outspädd Cisatracurium Noridem.

Tabell 5: Cisatracurium Noridem 2 mg/ml infusionshastighet

Patientens kroppsvikt (kg)	Dos (mikrogram/kg/min)				Infusionshastighet
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

Kontinuerlig infusion av Cisatracurium Noridem med konstant hastighet leder varken till progressiv ökning eller minskning av neuromuskulär blockad.

Spontan återhämtning från neuromuskulär blockad efter avslutad infusion av Cisatracurium Noridem sker inom samma tid som efter en enstaka bolusinjektion.

Dosering till nyfödda barn (under 1 månad)

Behandling av nyfödda med Cisatracurium Noridem rekommenderas inte eftersom inga undersökningar har gjorts i denna patientpopulation.

Dosering till äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Den farmakodynamiska profilen för Cisatracurium Noridem hos dessa patienter är likartad den hos yngre vuxna patienter, men i likhet med andra neuromuskulärt blockerande medel kan effekten sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Den farmakodynamiska profilen för Cisatracurium Noridem hos dessa patienter är likartad den hos patienter med normal njurfunktion, men effekten kan sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Den farmakodynamiska profilen för Cisatracurium Noridem hos dessa patienter är densamma som den hos patienter med normal leverfunktion, men effekten kan sätta in snabbare.

Dosering till patienter med kardiovaskulär sjukdom

När Cisatracurium Noridem har getts som snabb bolusinjektion (under 5–10 sekunder) till vuxna patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom (New York Heart Association klass I–III) vid bypassoperation av koronarkärlen har detta inte medfört kardiovaskulära effekter av klinisk betydelse vid någon av de undersökta doserna (upp till och med 0,4 mg/kg [8 x ED₉₅]). Erfarenheten är dock begränsad för doser över 0,3 mg/kg till dessa patienter.

Cisatracurium Noridem har inte undersökts på barn vid hjärtkirurgi.

Dosering till intensivvårdspatienter

Cisatracurium Noridem kan ges både som bolus och/eller infusion till vuxna intensivvårdspatienter.

En initial infusionshastighet av Cisatracurium Noridem på 3 mikrogram/kg (kroppsvikt)/min (0,18 mg/kg/h) rekommenderas för vuxna intensivvårdspatienter. Olika patienters dosbehov kan variera mycket och kan öka eller minska över tid. I kliniska prövningar var den genomsnittliga infusionshastigheten 3 mikrogram/kg (kroppsvikt)/min (intervall: 0,5–10,2 mikrogram/kg/min [0,03–0,6 mg/kg/h]).

Mediantiden till fullständig spontan återhämtning efter långtidsinfusion (upp till 6 dagar) av Cisatracurium Noridem hos patienter på intensivvårdsavdelning var cirka 50 minuter.

Återhämtningsprofilen efter infusion av Cisatracurium Noridem till intensivvårdspatienter är oberoende av infusionens duration.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Cisatracurium Noridem är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot cisatrakurium, atrakurium eller bensensulfonsyra.

4.4 Varningar och försiktighet

Produktspecifika egenskaper

Cisatrakurium förlamar andningsmuskulatur liksom annan skelettmuskulatur, men har ingen känd effekt på medvetandenivå eller smärtröskel. Cisatracurium Noridem ska endast administreras av eller under överinseende av en anestesilog eller annan läkare med god kännedom om neuromuskulärt blockerande

medel. Utrustning för trakeal intubering och upprätthållande av lungventilation och adekvat arteriell syrsättning ska finnas tillgänglig.

Försiktighet ska iakttas när Cisatrakurium Noridem ges till patienter med påvisad överkänslighet mot andra neuromuskulärt blockerande medel eftersom allergiska korsreaktioner ofta har förekommit (hos mer än 50 %) (se avsnitt 4.3).

Cisatrakurium har ingen påtaglig vagolytisk eller ganglieblockerande effekt. Således har Cisatrakurium Noridem inte någon kliniskt betydelsefull effekt på hjärtfrekvensen och motverkar därför inte den bradykardi som orsakas av många anestetika och vagusstimulering under kirurgi.

Patienter med myasthenia gravis eller någon annan neuromuskulär sjukdom är märkbart känsligare för icke-depolariserande blockerande medel. En initialdos om högst 0,02 mg/kg rekommenderas för dessa patienter.

Svåra syra-bas- och/eller elektrolytrubbningar kan öka eller minska patientens känslighet för neuromuskulärt blockerande medel.

Information om användning av Cisatrakurium Noridem till nyfödda barn under 1 månad saknas eftersom det inte har undersökts i denna patientgrupp.

Cisatrakurium Noridem har inte studerats hos patienter som har haft malign hypertermi. Hos svin med känslighet för malign hypertermi har cisatrakurium inte utlöst detta syndrom.

Cisatrakurium har inte undersökts hos patienter som opereras under hypotermi (25–28 °C). Liksom med andra neuromuskulärt blockerande medel antas det att en lägre infusionshastighet krävs under dessa förhållanden för att upprätthålla adekvat relaxation för kirurgi.

Cisatrakurium har inte undersökts hos brännskadade patienter, men i likhet med andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel ska det beaktas att högre doser kan behövas och att effektdurationen kan vara kortare vid administrering av Cisatrakurium Noridem.

Cisatrakurium Noridem är hypotont och får inte ges via samma infartsväg som blodtransfusion.

Intensivvårdspatienter:

Vid administrering av höga doser till laboratoriedjur har laudanosin, en metabolit till cisatrakurium och atrakurium, associerats med övergående hypotension och hos en del djurarter med cerebrala excitatoriska effekter. Hos de känsligaste djurarterna uppträdde dessa effekter vid plasmakoncentrationer av laudanosin som motsvarar de koncentrationer som uppmäts hos vissa intensivvårdspatienter efter långvarig infusion av atrakurium.

Eftersom cisatrakurium kräver lägre infusionshastighet, är plasmakoncentrationen av laudanosin cirka en tredjedel av den koncentration som uppnås efter infusion med atrakurium.

Det finns enstaka rapporter om kramper hos intensivvårdspatienter som har fått atrakurium och andra läkemedel. Dessa patienter har vanligen haft ett eller flera medicinska problem som predisponerar för kramper (t.ex. kraniellt trauma, hypoxisk encefalopati, hjärnödem, virusencefalit eller uremi). Något orsakssamband med laudanosin har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Många läkemedel har visat sig inverka på graden av och/eller durationen av effekt hos icke-depolariserande neuromuskulära blockerare, bl.a. följande:

Förstärkt effekt:

Anestetika såsom enfluran, isofluran, halotan (se avsnitt 4.2) och ketamin; med andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel eller andra läkemedel såsom antibiotika

(aminoglykosider, polymyxiner, spektinomycin, tetracykliner, linkomycin och klindamycin), antiarytmika (propranolol, kalciumantagonister, lidokain, prokainamid och kinidin), diuretika (furosemid och möjligen även tiazider, mannitol och acetazolamid), magnesium- och litiumsalter samt ganglieblockerande medel (trimetafan, hexametonium).

I sällsynta fall kan vissa läkemedel förvärra eller utlösa latent myasthenia gravis eller direkt utlösa ett myasteniskt syndrom och detta kan leda till ökad känslighet för icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel. Sådana läkemedel innefattar olika antibiotika, betablockerare (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, kinidin), antireumatika (klorokin, D-penicillamin), trimetafan, klorpromazin, steroider, fenytoin och litium.

Administrering av suxameton för att förlänga effekten av icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel kan leda till en långvarig komplex blockad som kan vara svår att reversera med kolinesterashämmare.

Minskad effekt:

Minskad effekt ses vid föregående kronisk administrering av fenytoin eller karbamazepin.

Behandling med kolinesterashämmare, t.ex. donepezil som ofta används vid behandling av Alzheimers sjukdom, kan förkorta effektdurationen och sänka graden av neuromuskulär blockad med cisatrakurium.

Ingen effekt:

Föregående administrering av suxameton påverkar inte durationen av neuromuskulär blockad av bolusinjektion med Cisatracurium Noridem och inte heller krävs någon justering av infusionshastigheten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data om behandling med Cisatracurium Noridem under graviditet är otillräckliga. Data från djurstudier är ofullständiga med avseende på effekter under graviditet, fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Cisatracurium Noridem ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om cisatrakurium eller någon av dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

Risker för barn som ammas kan inte uteslutas. På grund av den korta halveringstiden förväntas dock inga effekter på barn som ammas om amningen återupptas efter att läkemedlets effekter har försvunnit. För säkerhets skull ska amning avbrytas under behandlingen och det rekommenderas att amning avstås under fem halveringstider för cisatrakurium, eller cirka 3 timmar efter avslutad infusion med cisatrakurium.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Denna varning är inte relevant för användning av Cisatracurium Noridem. Cisatracurium Noridem används alltid som adjuvans till allmän anestesi och därför gäller sedvanliga försiktighetsåtgärder för allmän anestesi.

4.8 Biverkningar

Samlade kliniska prövningar har använts för att bestämma frekvenserna av mycket vanliga till mindre vanliga biverkningar.

Frekvensintervallen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Kliniska försöksdata

<u>Hjärtat</u>		
	Vanliga	Bradykardi
<u>Blodkärlet</u>		
	Vanliga	Hypotension
	Mindre vanliga	Hudrodnad
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>		
	Mindre vanliga	Bronkospasm
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		
	Mindre vanliga	Utslag
<i>Information efter marknadsintroduktion</i>		
<u>Immunsystemet</u>		
	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock
Anafylaktiska reaktioner av varierande svårighetsgrad, även anafylaktisk chock, har observerats efter tillförsel av läkemedel för neuromuskulär blockad. Svåra anafylaktiska reaktioner har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått cisatrakurium i kombination med ett eller flera anestetika.		
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>		
	Mycket sällsynta	Myopati, muskelsvaghet
Muskelsvaghet och/eller myopati efter långvarig användning av muskelavslappnande medel har rapporterats hos svårt sjuka intensivvårdspatienter. De flesta av dessa patienter fick samtidig behandling med kortikosteroider. Dessa biverkningar har rapporterats med cisatrakurium endast i sällsynta fall och något kausalsamband har inte fastställts.		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Långvarig muskelparalys och dess konsekvenser är förväntade symtom på överdosering av Cisatrakurium Noridem.

Behandling

Det är viktigt att upprätthålla lungventilation och arteriell syresättning tills adekvat spontanandning återkommer. Fullständig sederings krävs eftersom medvetandet inte påverkas av Cisatrakurium Noridem. Återhämtningen kan påskyndas genom administrering av kolinesterashämmare så snart tecken på spontan återhämtning blir märkbara.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Perifert verkande muskelavslappnande medel, ATC-kod: M03AC11.

Verkningsmekanism

Cisatrakurium är ett icke-depolariserande muskelavslappnande medel av bensylisokinolintyp med medellång effektduration.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska prövningar har visat att användning av cisatrakurium inte ger upphov till dosberoende histaminfrisättning i doser upp till 8 x ED₉₅.

Cisatrakurium binder till kolinerga receptorer på den motoriska ändplattan, vilket antagoniserar effekten av acetylkolin och resulterar i en kompetitiv blockad av neuromuskulär impulsöverföring. Denna effekt kan lätt reverseras av kolinesterashämmande medel såsom neostigmin eller edrofonium.

ED₉₅ (den dos som krävs för att uppnå 95 % hämning av muskelryckning i adductor pollicis vid stimulering av ulnarnerven) för cisatrakurium uppskattas vara cirka 0,05 mg/kg under opioidanestesi (tiopental, fentanyl, midazolam).

ED₉₅ för cisatrakurium hos barn under halotananestesi är 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metabolism/eliminering

Nedbrytningen av cisatrakurium i kroppen sker vid fysiologisk pH och temperatur genom Hofmannelimination (en kemisk process) varvid laudanosin och den monokvartära akrylatmetaboliten bildas. Den monokvartära akrylatmetaboliten hydrolyseras genom inverkan av ospecifika plasmaesteraser till en monokvartär alkoholmetabolit. Elimineringen av cisatrakurium är i huvudsak oberoende av organfunktion men lever och njurar är primära eliminationsvägar för metaboliterna.

Dessa metaboliter saknar neuromuskulärt blockerande aktivitet.

Farmakokinetik hos vuxna patienter

Farmakokinetiken för cisatrakurium är oberoende av dosen inom det undersökta intervallet (0,1–0,2 mg/kg, dvs. 2–4 gånger ED₉₅).

Farmakokinetiska populationsundersökningar bekräftar dessa resultat och utvidgar dem till dosen 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Farmakokinetiska parametrar efter doser om 0,1 och 0,2 mg/kg administrerade till friska vuxna kirurgpatienter sammanfattas i nedanstående tabell.

Parameter	Medelvärdesintervall
Clearance	4,7–5,7 ml/min/kg
Distributionsvolym vid steady state	121–161 ml/kg
Halveringstid för eliminering	22–29 min

Farmakokinetik hos äldre patienter

Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för cisatrakurium mellan äldre och yngre vuxna patienter. Även återhämtningsprofilen är densamma.

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för cisatrakurium mellan patienter med svår njur- eller leversvikt och friska vuxna patienter. Även återhämtningsprofilerna är densamma.

Farmakokinetik vid infusion

Farmakokinetiken för cisatrakurium vid infusioner med cisatrakurium är likartad den efter enstaka bolusinjektioner. Återhämtningsprofilen efter infusion av cisatrakurium är oberoende av infusionens duration och likartad den efter en enstaka bolusinjektion.

Farmakokinetik hos intensivvårdspatienter

Farmakokinetiken för cisatrakurium hos intensivvårdspatienter som behandlas med infusioner under lång tid är likartad den hos friska vuxna kirurgipatienter som får infusion eller bolusinjektion. Återhämtningsprofilen efter infusion av cisatrakurium till intensivvårdspatienter är oberoende av infusionens duration.

Koncentrationen av metaboliter är högre hos intensivvårdspatienter med onormal njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). Dessa metaboliter bidrar inte till neuromuskulär blockad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Meningsfulla studier avseende akut toxicitet med cisatrakurium har inte varit möjliga att genomföra. Beträffande symtom, se avsnitt 4.9.

Subakut toxicitet

Studier med upprepad administrering av cisatrakurium till hundar och apor under tre veckor påvisade inga substansrelaterade toxiska fynd.

Mutagenicitet

Cisatrakurium var inte mutagent i ett mikrobiellt *in vitro*-test i koncentrationer upp till 5 000 mikrogram/platta.

I en cytogenetisk *in vivo*-studie på råttor sågs inga väsentliga kromosomavvikelser vid subkutana doser upp till 4 mg/kg.

Cisatrakurium var mutagent i ett mutagenicitetstest *in vitro* på muslymfomceller vid koncentrationer om 40 mikrogram/ml och däröver.

Ett enstaka mutagent resultat med ett läkemedel som används sällan och/eller under en kort tid torde inte vara kliniskt signifikant.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

Reproduktionstoxicitet

Fertilitetsstudier har inte utförts. Reproduktionsstudier på råttor har inte visat på någon negativ effekt av cisatrakurium på fosterutveckling.

Lokal tolerans

En intraarteriell studie på kaniner visade att cisatrakurium tolereras väl och inga läkemedelsrelaterade förändringar sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensensulfonsyralösning 32 % vikt/volym (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

Eftersom Cisatrakurium Noridem är stabilt endast i sura lösningar ska det inte blandas i samma spruta eller administreras samtidigt eller genom samma nål som alkaliska lösningar, som t.ex. tiopentalnatrium. Cisatrakurium Noridem är inte kompatibelt med ketorolak-trometamol eller propofolemulsion för injektion.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före spädning: 2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats i minst 24 timmar vid förvaring vid 5 °C och 25 °C (se avsnitt 6.6).

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2–8 °C om inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml i typ I, klar, neutral glasampull: förpackning med 5 st

10 ml i typ I, klar, neutral glasampull: förpackning med 1 st

5 ml i typ I, klar, neutral glasampull: förpackning med 5 st

5 ml i typ I, klar, neutral glasampull: förpackning med 1 st

2,5 ml i typ I, klar, neutral glasampull: förpackning med 5 st

2,5 ml i typ I, klar, neutral glasampull: förpackning med 1 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten är avsedd för engångsbruk. Använd endast klar och nästan färglös till svagt gul/gulgrön lösning. Produkten ska kontrolleras visuellt före användning. Om lösningens utseende har förändrats eller ampullen är skadad ska den kasseras.

Utspädd Cisatracurium Noridem är fysikaliskt och kemiskt stabilt i åtminstone 24 timmar vid 5 och 25 °C i koncentrationer på 0,1–1 mg/ml i följande infusionsvätskor i polypropylenbehållare:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % vikt/volym) infusionsvätska, lösning.

Glukos 50 mg/ml (5 % vikt/volym) infusionsvätska, lösning.

Natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 % vikt/volym) och glukos 40 mg/ml (4 % vikt/volym) infusionsvätska, lösning.

Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 % vikt/volym) och glukos 25 mg/ml (2,5 % vikt/volym) infusionsvätska, lösning.

Eftersom produkten inte innehåller antimikrobiella konserveringsmedel ska spädning ske omedelbart före bruk, men om detta inte är möjligt kan den utspädda lösningen förvaras enligt föreskrifterna i avsnitt 6.3.

Cisatracurium Noridem har visats vara kompatibelt med följande i kirurgiska sammanhang vanliga läkemedel, när det blandats med dessa läkemedel vid förhållanden som simulerar administrering till en pågående intravenös infusion via en Y-port: fentanylcitrat och midazolamhydroklorid. När andra läkemedel ges via samma venkateter eller kanyl som Cisatracurium Noridem rekommenderas spolning med lämplig intravenös infusionslösning i adekvat mängd, t.ex. natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % vikt/volym), mellan respektive läkemedel.

Liksom för andra intravenösa läkemedel, och då en liten ven valts till injektionsställe ska Cisatracurium Noridem sköljas genom venen med lämplig intravenös infusionslösning, t.ex. natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % vikt/volym) infusionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instruktioner för att öppna ampullerna

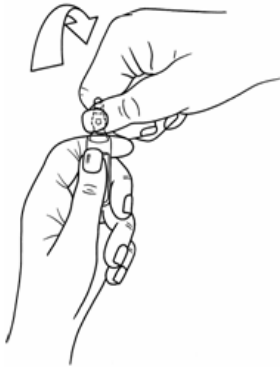
Ampullerna har s.k. OPC (One Point Cut) öppningsmekanism och ska öppnas på följande sätt:

- Fatta tag med ena handen om nedre delen av ampullen (bild 1).
- Placera andra handen på ampullens översta del med tummen över den färgade punkten och bryt ampullens hals (bild 2).



Bild 1

Bild 2



7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cyprus

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67811

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-02-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-13