Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

Novartis Pharma **Navoban® 5 mg/5 ml**
Navoban® 5 mg

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Navoban® 5 mg/5 ml, Injektionslösung
Navoban® 5 mg, Hartkapseln

Wirkstoff: Tropisetron (als Hydrochlorid)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält: 5,64 mg Tropisetronhydrochlorid (entsprechend 5 mg Tropisetron)

Navoban 5 mg Hartkapseln

1 Hartkapsel enthält: 5,64 mg Tropisetronhydrochlorid (entsprechend 5 mg Tropisetron)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos bis sehr schwach bräunlich-gelb.

Navoban 5 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 3,
Unterteil weiß mit rotem Aufdruck „EN 5 mg“,
Oberteil gelb mit rotem Aufdruck „NVR“

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Als Therapieschema wird empfohlen, Navoban in Einzeldosen von je 5 mg Tropisetron/Tag über 6 Tage zu geben. Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums werden initial 5 mg Tropisetron (1 Ampulle Navoban 5 mg/5 ml) langsam intravenös injiziert bzw. nach vorgeschriebener Verdünnung infundiert. Die Behandlung wird bis zu weiteren 5 Tagen oral fortgesetzt mit 5 mg Tropisetron (1 Hartkapsel Navoban 5 mg) einmal täglich.

Kinder

Die empfohlene Dosis für Kinder über 2 Jahre beträgt täglich einmal 0,2 mg Tropisetron/kg Körpergewicht bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 5 mg über 6 Tage. Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums werden initial 0,2 mg Tropisetron/kg Körpergewicht bis zu maximal 5 mg (1 Ampulle Navoban 5 mg/5 ml) langsam intravenös injiziert bzw. nach vorgeschriebener Verdünnung infundiert. Die Behandlung wird bis zu weiteren 5 Tagen oral fortgesetzt. Dazu werden 0,2 ml Injektionslösung/kg Körpergewicht (entspricht 0,2 mg Tropisetron/kg Körpergewicht) bis zu maximal 5 ml (1 Ampulle Navoban 5 mg/5 ml) mit

Orangensaft oder Colagetränken gemischt getrunken (siehe unten). Zur Einnahme einer täglichen Dosis von 5 mg Tropisetron kann auch 1 Hartkapsel Navoban 5 mg geschluckt werden.

Anwendung bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung
Bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung ist keine Reduktion der Dosierung von 5 mg erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion
Bei diesen Patienten ist eine Reduktion der Dosierung nicht erforderlich, wenn die empfohlene Dosis von 5 mg verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei älteren Patienten
Es gibt keine Hinweise, dass ältere Patienten eine andere Dosierung benötigen als jüngere Patienten.

Anwendung bei Patienten mit Bluthochdruck
Bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck sollte die Tagesdosis nicht mehr als 10 mg betragen, um eine weitere Erhöhung des Blutdrucks zu vermeiden.

Art der Anwendung

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung
Die Lösung kann auch oral gegeben werden. Sie ist mischbar mit Orangensaft oder Colagetränken und sollte morgens unmittelbar nach dem Aufstehen, eine Stunde vor dem Frühstück, eingenommen werden.

Navoban 5 mg/5 ml ist mit den folgenden gebräuchlichen Infusionslösungen mischbar (1 mg Tropisetron auf 20 ml Lösung):

Glucoselösung	5 %
Mannitollösung	10 %
Ringerlösung	
Kochsalzlösung	0,9 %
Kaliumchloridlösung	0,3 %
Fructoselösung	5 %

Die zubereiteten Lösungen sind sowohl mit Glas- und PVC-Behältnissen der Infusionslösungen als auch mit den üblicherweise für Infusionssets verwendeten Materialien kompatibel.

Bei Trübung der Lösung oder Bildung eines Niederschlags ist das Arzneimittel zu vernichten.

Navoban 5 mg Hartkapseln
Die Hartkapseln sind morgens unmittelbar nach dem Aufstehen, eine Stunde vor dem Frühstück, mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Hinweis
Die antiemetogene Wirkung von Navoban kann bei hochemetogener Chemotherapie durch die intravenöse Gabe von 20 mg Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie und die orale Gabe von bis zu 10 mg Dexamethason an den Folgetagen gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Navoban darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten oder einen der anderen Inhaltsstoffe (siehe Abschnitt 6.1).

Während der Schwangerschaft darf Navoban nicht angewendet werden siehe (Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung
Navoban 5 mg/5 ml enthält Natrium, je 5 ml aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d. h. es ist praktisch natriumfrei.

Navoban 5 mg Hartkapseln
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Navoban 5 mg nicht einnehmen.

Anwendung bei Kindern
Navoban sollte nicht bei Kindern bis zu 2 Jahren angewendet werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen
Da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen bei Patienten mit Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen bzw. bei Patienten, die mit Antiarrhythmika oder Beta-Rezeptoren-Blockern behandelt werden, sollte Navoban bei diesen Patienten nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die den Metabolismus fördern, wie Rifampicin oder Phenobarbital, kann die Plasmakonzentration von Tropisetron vermindert sein. Wenn die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel notwendig ist, sollte die Dosis von Navoban entsprechend angepasst werden, um einen verminderten therapeutischen Effekt auszugleichen. Bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die das Enzym Cytochrom-P450-Oxidase hemmen (wie z. B. Cimetidin), ist ebenfalls keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Werden Navoban 5 mg Hartkapseln zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, so erhöht sich die Bioverfügbarkeit geringfügig von etwa 60 % auf 80 %. Klinisch ist dies jedoch nicht von Bedeutung.

Verlängerungen des QTc-Intervalls im EKG wurden bei einigen Patienten beobachtet, die Navoban zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen solche Wirkungen verursachen können, erhalten haben. Eine Verlängerung des QTc-Intervalls wurde nicht in Studien berichtet, in denen Navoban allein verabreicht wurde. Dennoch ist Vorsicht geboten, wenn andere Arzneimittel, die ebenfalls das QTc-Intervall verlängern können, gleichzeitig mit Navoban verabreicht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine Untersuchungen zur Anwendung von Navoban während der Schwangerschaft vorliegen, darf Navoban nicht bei Schwangeren angewendet werden.

Nach Gabe von radioaktiv markiertem Tropisetron an Ratten wurde Radioaktivität in der Milch der Tiere gemessen. Es ist nicht bekannt, ob Tropisetron beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Daher sollte während der Behandlung nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Auftreten von Schwindel und Müdigkeit sollte jedoch berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Kopfschmerzen, Obstipation, Schwindel, Müdigkeit und gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen und Diarrhö sind die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen.
Bei Patienten mit langsamer Metabolisierung können Kopfschmerzen und Obstipation häufiger auftreten als bei Patienten mit schneller Metabolisierung.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Tropisetron beobachtet. Die Auflistung unter den jeweiligen Überschriften erfolgt mit abnehmender Häufigkeit, die Nebenwirkungen mit der größten Häufigkeit werden zuerst genannt. Dabei wird folgende Einteilung verwendet: Sehr häufig (> 1/10); häufig (> 1/100, ≤ 1/10); gelegentlich (> 1/1 000, ≤ 1/100); selten (> 1/10 000, ≤ 1/1 000); sehr selten (≤ 1/10 000) einschließlich Einzelfälle.

Erkrankungen des Immunsystems
Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet wie z. B.:
Gelegentlich: Atemnot, Gesichtsröte, Hypotension, generalisierte Urtikaria, Beschwerden in der Brust

Erkrankungen des Nervensystem
Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Schwindel, Müdigkeit
Gelegentlich: Synkopen

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts
Sehr häufig: Obstipation
Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhö

Nach der Zulassung
Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei der Anwendung von Navoban nach der Zulassung berichtet. Da diese Berichte von einer Population unbekannter Größe stammen und verschiedenen Störfaktoren unterliegen, ist es nicht möglich, die Häufigkeit und den kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels verlässlich zu bestimmen.
Die folgenden Überempfindlichkeitsreaktionen wurden sehr selten beobachtet: Hautausschlag, Erythem und anaphylaktische Reaktionen/Schock. In sehr seltenen Fällen wurden Kollaps, Herzstillstand und Bronchospasmus berichtet. Einige dieser Ereignisse können auch durch Begleitmedikation oder die zugrunde liegende Erkrankung verursacht sein.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation
Bei wiederholten sehr hohen Dosen können optische Halluzinationen auftreten. Bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie ist eine Erhöhung des Blutdrucks beobachtet worden.

Therapie von Intoxikationen

Bei Verdacht auf Überdosierung soll erforderlichenfalls eine angemessene symptomatische Therapie eingeleitet werden. Die engmaschige Überwachung der Vitalzeichen und eine intensive Beobachtung des Patienten sind angezeigt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Serotonin-(5-HT_3)-Rezeptor-Antagonisten
ATC-Code: A04AA03

Tropisetron ist ein hochselektiver, kompetitiver 5-HT_3-Rezeptor-Antagonist. 5-HT_3-Rezeptoren sind eine Unterklasse von Serotonin-Rezeptoren, die auf den peripheren Neuronen und im zentralen Nervensystem lokalisiert sind.

Chemotherapeutika können die Freisetzung von Serotonin (5-HT) aus den enterochromaffinen Zellen in der visceralen Mukosa bewirken und den von starker Übelkeit begleiteten Brechreflex auslösen.

Tropisetron blockiert selektiv die Erregung des präsynaptischen 5-HT_3-Rezeptors an den peripheren Neuronen dieses Reflexes. Darüber hinaus kann Tropisetron auch im Zentralnervensystem die Wirkung von 5-HT an den 5-HT_3-Rezeptoren antagonisieren. Es wird angenommen, dass die antiemetische Wirkung von Tropisetron auf diesen Eigenschaften beruht.

Die Wirkung von Tropisetron hält 24 Stunden an, so dass die einmal tägliche Anwendung möglich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tropisetron wird nahezu vollständig (über 95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, wobei die mittlere Invasionshalbwertzeit 20 Minuten beträgt. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 3 Stunden erreicht.

Tropisetron wird im Blut zu 71 % an Plasmaproteine (insbesondere an $Alpha_1$-Glykoproteine) gebunden.

Das Verteilungsvolumen beträgt bei Erwachsenen 400 - 600 l. Das Verteilungsvolumen ist bei Kindern unter 6 Jahren auf 145 l und bei Kindern unter 15 Jahren auf 265 l reduziert.

Tropisetron wird nach Hydroxylierung an den Positionen 5, 6 oder 7 des Indol-Rings als Glukuronid oder Sulfat in Urin und Fäzes (im Verhältnis 5 : 1) ausgeschieden.

Die Metaboliten haben nur eine geringe Affinität zum 5-HT_3-Rezeptor und tragen nicht zur pharmakologischen Wirkung der Substanz bei.

Die Eliminationshalbwertszeit (Beta-Phase) beträgt im Normalfall 8 Stunden. Bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung ist sie verzögert (4- bis 5-mal länger als bei schnellen Metabolisierern) und kann bis auf 45 Stunden verlängert sein. Nach intravenösen Dosen von bis zu 40 mg Navoban 2-mal täglich über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei gesunden Probanden mit verlangsamter Metabolisierung sind jedoch keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass eine Reduktion der üblichen Dosis von 5 mg bei Patienten mit langsamer Metabolisierung nicht erforderlich ist.

Die Gesamtclearance von Tropisetron beträgt etwa 1 l/Minute, wobei die renale Clearance einen Anteil von etwa 10 % hat. Bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung ist die totale Clearance auf 0,1 bis 0,2 l/min reduziert, während die renale Clearance unverändert

bleibt. Diese Reduktion der nicht renalen Clearance verursacht eine etwa 4- bis 5fach verlängerte Eliminationshalbwertszeit und 5- bis 7fach erhöhte AUC-Werte. C_{max} und das Verteilungsvolumen entsprechen den Werten bei Patienten mit schneller Metabolisierung. Bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung wird ein größerer Anteil von unverändertem Tropisetron im Urin ausgeschieden als bei Patienten mit schneller Metabolisierung.

Bei Mehrfachapplikation können die Leberenzyme für die Metabolisierung von Tropisetron gesättigt werden, was zu einem dosisabhängigen Anstieg des Plasmaspiegels bei wiederholter Anwendung führen kann. Dieser Anstieg ist nur bei Dosen von 10 mg Tropisetron 2-mal täglich pharmakokinetisch relevant. Auch bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung bleiben die Werte unter diesen Bedingungen unter den von Patienten vertragenen Blutspiegeln und sind daher bei der empfohlenen Dosierung nicht von klinischer Bedeutung.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit akuter Hepatitis oder Fettleber traten keine Veränderungen in der Pharmakokinetik von Tropisetron auf. Obwohl bei Patienten mit Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion die Plasmakonzentrationen bis zu 50 % höher sein können als bei gesunden Probanden, die zur Gruppe der schnellen Metabolisierer von Spartein/Debrisoquin gehören, ist eine Reduktion der Dosis nicht erforderlich, wenn die empfohlene Dosierung von 5 mg verabreicht wird.

Die absolute Bioverfügbarkeit ist dosisabhängig und beträgt bei einer Dosis von 5 mg etwa 60 %. Sie steigt bei höheren Dosen an. Bei oraler Einnahme von Navoban zusammen mit einer Mahlzeit erhöht sich die Bioverfügbarkeit auf etwa 80 %. Klinisch ist diese Erhöhung bedeutungslos.

Die absolute Bioverfügbarkeit und die terminale Halbwertzeit sind bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Vergleich der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten mit schneller und verlangsamter Metabolisierung nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Tropisetron:

	Schnelle Metabolisierung		Verlangsamte Metabolisierung	
	i.v.	oral	i.v.	oral
C_{max} [ng/ml]	84	21,7	82	29,9
AUC [h x ng/ml]	239	230	1192	1576
$T_{½}(ß)$ [h]	7,3	8,6	30,3	41,9
V(ß) [l]	554	--	463	--
$Cl_{(total)}$ [l/min]	0,964	--	0,197	--
$Cl_{(renal)}$ [l/min]	0,081	--	0,087	--
$Cl_{(nicht\ renal)}$ [l/min]	0,883	--	0,116	--
BV [%]	100*	60-100**	100*	60-100**

* definitionsgemäß
** dosisabhängig

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Weder die In-vitro- noch die In-vivo-Mutagenitätsuntersuchungen ergaben einen Hinweis auf eine mutagene Wirkung von Tropisetron.

In Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten war die Inzidenz von Leberadenomen nur bei den männlichen Mäusen bei hohen Dosen ab 30 mg/kg/Tag erhöht. In den zur Überprüfung dieser Befunde angeschlossenen, weiterführenden Untersuchungen hat sich bestätigt, dass die Befunde spezies- und geschlechtsspezifisch sind.

In experimentellen Untersuchungen an Tieren blockierte Tropisetron wie auch andere 5-HT_3-Antagonisten die Kaliumkanäle im Herzen in Dosen, die geringfügig über den therapeutischen Dosen lagen. Natriumkanäle waren bei höheren Dosen betroffen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung

Essigsäure 99 %, Natriumacetat-Trihydrat (E 262), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

Navoban 5 mg Hartkapseln

Eisen(III)-oxid (E 172), Eisenoxidhydrat (E 172), hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Schellack

6.2 Inkompatibilitäten

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung

Navoban 5 mg/5 ml darf nicht mit anderen als den unter „Art der Anwendung“ im Abschnitt 4.2 aufgeführten Infusionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung

Nach Anbruch der Ampulle Rest verwerfen! Zur späteren oralen Einnahme (siehe Abschnitt 4.2) kann die Injektionslösung unmittelbar nach Anbruch mit Orangensaft oder Colagetränken gemischt und bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden.

Mischungen mit Infusionslösungen sind physikalisch und chemisch mindestens 24 Stunden lang stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollten sie jedoch sofort angewendet werden. Falls die Mischungen nicht sofort verwendet werden, ist der Anwender für die sachgerechte Aufbewahrung während der gesamten Dauer der Lagerung verantwortlich. Die Mischungen sollten maximal 24 Stunden bei 2 - 8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung

Die Ampullen bestehen aus farblosem Glas.

Packungsgrößen
Packung mit 1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung (N1)
Packung mit 5 Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung (N1)
Klinikpackung mit 50 (10 x 5) ml Injektionslösung

Navoban 5 mg Hartkapseln
Packung mit 5 Hartkapseln (N1)
Klinikpackung mit 50 (10 x 5) Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:
Telefon: (01802) 23 23 00 (6 Cent pro Anruf aus dem deutschen Festnetz)
Telefax: (0911) 273-12 160

8. Zulassungsnummern

Navoban 5 mg/5 ml Injektionslösung
28412.00.00

Navoban 5 mg Hartkapseln
28412.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25.10.1993/04.03.2004

10. Stand der Information

August 2009

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

(Novartis-Logo)