Fachinformation

((Alkopharma Sarl Logo))

Navoban® 2 mg/2 ml Lösung zur Injektion und Infusion

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Navoban 2 mg/2 ml Lösung zur Injektion und Infusion

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Ampulle mit 2 ml Lösung enthält 2 mg Tropisetron (entsprechend 2,256 mg Tropisetronhydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zur Injektion und Infusion
Die Lösung ist klar und farblos bis sehr schwach bräunlich-gelb.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen,
- Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach intraabdominellen gynäkologischen Operationen (postoperativ). Zur Optimierung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollte Navoban nur bei Patientinnen angewendet werden, bei denen bereits in der Vergangenheit postoperativ Übelkeit oder Erbrechen aufgetreten sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, eine Dosis von 2 mg Navoban intravenös zu verabreichen. Die Verabreichung erfolgt entweder als Infusion (das Arzneimittel wird mit üblichen Infusionslösungen wie z. B. Kochsalzlösung 0,9 %, Ringer-Lösung, Glukoselösung 5 % oder Fruktoselösung 5 % verdünnt) oder durch langsame intravenöse Injektion (über mindestens 30 Sekunden). Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase sollte Navoban unmittelbar vor Einleitung der Narkose verabreicht werden.

<u>Anwendung bei Patienten mit verlangsamtem Spartein-Debrisoquin-Metabolismus</u>
Bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung ist es nicht erforderlich, die übliche Dosierung von 2 mg Navoban zu verringern (siehe Abschnitt 5.2).

<u>Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion</u>

Bei diesen Patienten ist es nicht erforderlich, die übliche Dosierung von 2 mg Navoban zu verringern (siehe Abschnitt 5.2). 8

Anwendung bei Kindern
Bislang liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Navoban zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Kindern vor.

Anwendung bei älteren Personen
Bislang gibt es keine Belege dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung von Navoban erforderlich ist als bei jüngeren Patienten.

Anwendung bei Patienten mit Bluthochdruck
Bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck sollte die Tagesdosis von Navoban maximal 10 mg betragen, da es andernfalls zu einem weiteren Anstieg der Blutdruckwerte kommen kann.

Hinweise für die Handhabung
Navoban Glasampullen enthalten eine wässrige Lösung mit einer Wirkstoffkonzentration von 2 mg/2 ml. Diese Lösung ist mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel (1 mg Tropisetron verdünnt in 20 ml Infusionslösung): Glukose 5 % (w/v), Mannitol 10 % (w/v), Ringer-Lösung, Natriumchlorid 0,9 % (w/v), Kaliumchlorid 0,3 % (w/v) sowie Fruktose 5 % (w/v). 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 entsorgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tropisetron oder einen der Hilfsstoffe (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das potenzielle Risiko von Cross-Überempfindlichkeitsreaktionen mit anderem 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten sollte berücksichtigt werden.

Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen
EKG-Veränderungen einschließlich QT-Verlängerung sind mit anderen 5-HT_3-Antagonisten gemeldet worden.

Bei Patienten mit Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen und bei Patienten, die mit Antiarrhythmika oder mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall erwiesenermaßen verlängern, ist Vorsicht geboten, da noch keine ausreichenden Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Navoban bei diesen Patienten vorliegen.

Anwendung bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck.
Bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck sollten tägliche Dosen von Navoban über 10 mg vermieden werden, da sie einen weiteren Anstieg des Blutdrucks verursachen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Tropisetron und Rifampicin oder von Tropisetron und anderen leberenzyminduzierenden Pharmaka (z. B. Phenobarbital, Carbamazepine) führt zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Tropisetron und kann daher eine höhere Tropisetron-Dosierung erfordern.

Eine sorgfältige klinische Überwachung ist geboten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Ausreichende oder relevante Daten liegen bislang noch nicht vor, um Missbildungen oder eine fetotoxische Wirkung zu bewerten, wenn Tropisetron während der Schwangerschaft verabreicht wird.

Als vorbeugende Maßnahme sollte Tropisetron daher während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.

Stillzeit
Da keine Daten über die Ausscheidung von Tropisetron in die Muttermilch vorlieg, sollte Tropisetron während des Stillens nicht eingesetzt werden.

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

Es liegen keine Informationen zum Einfluss von Tropisetron auf die Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit, Maschinen zu bedienten, vor. Ein mögliches Auftreten von Schwindel und Müdigkeit sollte jedoch bedacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der empfohlenen Dosierung von Navoban treten Nebenwirkungen in der Regel nur vorübergehend auf. Kopfschmerzen stellten bei der Dosierung von 2 mg die am häufigsten (24–27,7 %) beobachtete Nebenwirkungen dar. Bei höherer Dosierung wurden darüber hinaus Obstipation (9,5–15 %) und – weniger häufig – Schwindel (3,6–6,8 %), Müdigkeit (2,4–9,6 %) sowie gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen (3,6–6,1 %) und Diarrhö (6,9–8,3 %) beobachtet.

Kopfschmerzen und Obstipation treten bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung häufiger auf als bei Patienten mit schneller Metabolisierung.

Die nachfolgend in Tabelle 1 aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen stammen aus klinischen Studien mit Tropisetron sowie aus Erfahrungen nach der Zulassung.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in Tabelle 1 nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet, wobei folgende Begriffe zur Beschreibung der Häufigkeit verwendet werden: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (anhand der verfügbaren Daten keine Häufigkeitsschätzung möglich).

Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit generalisierte Urtikaria
Nicht bekannt:	Bronchospasmus*, anaphylaktischer Schock*
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel
Gelegentlich:	Synkope
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt:	Herzstillstand*
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Flush, Hypotonie
Nicht bekannt:	Arrhytmie*, Kreislaufkollaps*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinumstörungen	
Gelegentlich: Dyspnoe, Brustkorbbeschwerden	
Gastrointestinale Erkrankungen	
Sehr häufig:	Obstipation
Häufig:	Abdominale Schmerzen, Diarrhö
Haut und des Unterhautzellgewebestörungen	
Nicht bekannt: Erythem*, Hautausschlag	
Allgemeine Störungen und Reaktionen am Applikationsort	
Häufig:	Müdigkeit

* Basierend auf Berichten nach Markteinführung. Da sich diese Berichte auf eine Population unbekannter Größe beziehen und konfundierenden Faktoren unterliegen, ist eine zuverlässige Schätzung der Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkungen nicht möglich.

4.9 Überdosierung

Symptome
Bei wiederholter Verabreichung sehr hoher Dosen wurden Halluzinationen und bei Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie eine weitere Zunahme der Blutdruckwerte registriert.

Behandlung
Angezeigt ist in diesen Fällen eine symptomatische Behandlung mit engmaschiger Überwachung der Vitalzeichen und intensiver Beobachtung des Patienten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Tropisetron ist ein hochwirksamer selektiver und kompetitiver 5-HT_3-Rezeptor-Antagonist. 5-HT_3-Rezeptoren bilden eine Unterklasse der Serotonin-Rezeptoren, die auf den peripheren Neuronen und im zentralen Nervensystem lokalisiert sind. Operative Eingriffe und die Behandlung mit bestimmten Wirkstoffen (unter anderem diverse Chemotherapeutika) können

die Freisetzung von Serotonin (5-HT) aus den enterochrom-affinen Zellen der gastrointestinalen Schleimhaut auslösen und auf diese Weise einen mit Übelkeit einhergehenden Brechreflex auslösen. Tropisetron blockiert selektiv die Erregung des präsynaptischen 5-HT_3-Rezeptors der an diesem Reflex beteiligten peripheren Neuronen. Darüber hinaus kann Tropisetron innerhalb des Zentralnervensystems direkt auf die 5-HT_3-Rezeptoren einwirken und auf diese Weise die Übermittlung von afferenten Vagusimpulsen zur Area postrema beeinflussen. Diese Effekte gelten als der Mechanismus, auf dem die antiemetische Wirkung von Tropisetron beruht.

Die Wirkdauer von Tropisetron beträgt 24 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tropisetron wird im Blut zu 71 % nicht spezifisch an Plasmaproteine gebunden (insbesondere an α_1-Glykoproteine). Das Verteilungsvolumen beträgt 400–600 Liter.

Die Metabolisierung von Tropisetron erfolgt durch Hydroxylierung an den Positionen 5, 6 oder 7 des Indol-Ringes, gefolgt von einer Konjugation zu einem Glukuronid oder Sulfat, welches im Urin oder mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden wird (das Verhältnis Urin zu Fäzes beträgt 5:1). Die Metaboliten haben eine nur geringe Affinität zum 5-HT_3-Rezeptor und tragen nicht zur pharmakologischen Wirkung der Substanz bei. Der Tropisetron-Stoffwechsel ist von dem genetisch determinierten Spartein-Debrisoquin-Polymorphismus abhängig. Es konnte gezeigt werden, dass zirka 8 % der weißen Population einen reduzierten Spartein-Debrisoquin-Metabolismus aufweisen.

Die Eliminationshalbwertszeit (Beta-Phase) beträgt bei Personen mit schnellem Spartein-Debrisoquin-Metabolismus 8 Stunden; Patienten mit verlangsamter Metabolisierung haben eine längere Eliminationshalbwertszeit (4- bis 5-mal länger als bei Personen mit beschleunigtem Metabolismus), die bis zu 45 Stunden betragen kann. Bei gesunden freiwilligen Personen mit bekanntem verlangsamtem Metabolismus, denen Navoban in Dosierungen von bis zu 40 mg zweimal täglich über insgesamt sieben Tage intravenös verabreicht wurde, traten jedoch keine ernsten unerwünschten Ereignisse auf. Dies zeigt, dass die übliche Dosis von 2 mg bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung nicht reduziert werden muss.

Die Gesamt-Clearance von Tropisetron beträgt zirka 1 l/min, wobei der Anteil der renalen Clearance etwa 10 % beträgt. Bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung ist die Gesamt-Clearance auf 0,1 bis 0,2 l/min reduziert, obwohl die renale Clearance unverändert bleibt. Diese Reduktion der nicht renalen Clearance hat eine um das etwa 4- bis 5-fache verlängerte Eliminationshalbwertszeit sowie 5- bis 7-fach erhöhte AUC-Werte zur Folge. C_{max} und das Verteilungsvolumen entsprechen denjenigen 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.

Die an der Verstoffwechselung von Tropisetron beteiligten Leberenzyme können bei mehrfacher Applikation des Wirkstoffes gesättigt werden. Dies kann zu einem dosisabhängigen Anstieg des Tropisetron-Plasmaspiegels führen, der nur bei Dosierungen von mehr als 10 mg Navoban zweimal täglich pharmakokinetisch relevant ist. Die Tropisetron-Exposition bleibt jedoch unter diesen Bedingungen auch bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung unterhalb der tolerierbaren maximalen Blutspiegel, und bei der empfohlenen Dosierung hat eine Akkumulation des Wirkstoffes wahrscheinlich keinerlei klinische Relevanz.

<u>Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion</u>

Bei Patienten mit akuter Hepatitis oder mit Fettleber kommt es zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik von Tropisetron. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion können dagegen die Tropisetron-Plasmaspiegel bis zu 50 % höher sein als bei gesunden Probanden, die der Gruppe der Personen mit schnellem Spartein-Debrisoquin-Metabolismus angehören. Dennoch muss auch bei diesen Patienten die empfohlene Dosierung von 2 mg nicht reduziert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach Gabe von radioaktiv markiertem Tropisetron bei Ratten wurde in der Milch dieser Ratten Radioaktivität nachgewiesen. Ob Tropisetron auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht, ist bislang nicht bekannt. Aus diesem Grunde sollten Patientinnen, die mit Navoban behandelt werden, nicht stillen.

In zahlreichen *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen fanden sich keinerlei Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Tropisetron. In Kanzerogenitätsstudien mit Mäusen und Ratten war die Inzidenz von Leberadenomen nur bei männlichen Mäusen und bei hohen Dosen ab 30 mg/kg/Tag erhöht. Weitere Studien haben bestätigt, dass diese Ergebnisse spezies- und geschlechtsspezifisch sind.

In experimentellen Untersuchungen an Tieren blockierten Tropisetron sowie andere 5-HT_3-Antagonisten die Kaliumkanäle im Herzen in Dosen, die geringfügig über den therapeutischen Dosen lagen. Bei höherer Dosierung waren die Natriumkanäle betroffen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure
Natriumacetat-Trihydrat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf mit keinen anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme der im Abschnitt 4.2 unter „Hinweise für die Handhabung“ genannten Infusionslösungen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die verdünnten Lösungen sind mindestens 24 Stunden lang physikalisch und chemisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollten sie jedoch sofort verwendet 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

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Navoban Ampullen bestehen aus farblosem Glas.
Es stehen Packungen mit 1 Ampulle und Packungen mit 5 Ampullen zur Verfügung.

Unter Umständen sind nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Alkopharma Sàrl

Hausadresse:

45-47 Route d'Arlon
L-1140 Luxembourg

Telefon: – +41 27 720 69 69
Telefax: +41 27 723 62 63

Info-Service:
Telefon: 08001821269
Telefax: 08001806742

8. Zulassungsnummer

39663.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. April 1997 / 28. November 2007

10. Stand der Information

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

((Alkopharma Sarl Logo))