ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 2 ml enthält 2 mg Tropisetron entsprechend 2,256 mg Tropisetronhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusions- oder Injektionslösung
Die Lösung ist klar, farblos bis sehr schwach braungelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung postoperativer Nausea und Emesis
- Prävention postoperativer Nausea und Emesis bei Patientinnen nach intraabdominellen gynäkologischen Operationen. Um das Nutzen/Risiko Verhältnis zu optimieren, sollte die Anwendung auf Patientinnen mit bekannter postoperativer Nausea und Emesis in der Anamnese beschränkt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Navoban wird in einer Dosierung von 2 mg empfohlen, intravenös verabreicht als Infusion (verdünnt in einer üblichen Infusionslösung wie isotone Kochsalzlösung, Ringerlösung, 5%-ige Glucose oder 5%-ige Lävulose) oder zur langsamen i.v. Injektion (nicht kürzer als 30 Sekunden).
Bei Prävention postoperativer Nausea und Emesis sollte Navoban kurz vor Beginn der Anästhesie verabreicht werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränktem Spartein/Debrisoquin Metabolismus
Bei Patienten mit schlechter Metabolisierung muss die übliche Dosis von 2 mg nicht reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion
Bei solchen Patienten ist keine Dosisreduktion erforderlich, wenn die empfohlene Dosis von 2 mg verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Kindern
Es liegen derzeit keine Erfahrungen zur Anwendung von Navoban in der Prävention und Behandlung von postoperativer Nausea und Emesis bei Kindern vor.

Anwendung bei älteren Patienten
Es gibt keine Hinweise darauf, dass ältere Patienten andere Dosierungen erfordern als jüngere Patienten.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie
Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie sollten tägliche Navoban-Dosierungen von mehr als 10 mg vermieden werde, da dies zu einem weiteren Blutdruckanstieg führen kann.

Art der Anwendung
Navoban-Glasampullen enthalten 2 mg/2ml als wässrige Lösung. Diese Lösung ist mit den folgenden Infusionslösungen (1 mg Tropisetron verdünnt in 20 ml) kompatibel: Glucose 5% (w/v); Mannitol 19% (w/v); Ringer-Lösung; Natriumchloridlösung 0,9 % (w/v); und Kaliumchlorid-Lösung 0,3 % (w/v) und Lävulose 5% (w/v). Die Lösungen sind ebenfalls mit den üblichen Behältnissen (Glas, PVC) und deren Infusion-Sets kompatibel. Bei Trübung oder Niederschlag ist das Produkt zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tropisetron, oder andere Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das mögliche Risiko für Kreuzüberempfindlichkeitsreaktionen mit anderen 5-HT3-Rezeptorantagonisten sollte in Erwägung gezogen werden.

Anwendung bei Patienten mit Herzkrankheiten:
EKG-Veränderungen einschließlich QT-Verlängerung wurden mit anderen 5-HT3-Antagonisten beobachtet. Auf Grund der geringen Erfahrung ist bei Patienten mit kardialen Rhythmus- oder Überleitungsstörungen oder bei Patienten behandelt mit antiarrhythmischen Wirkstoffen oder mit Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten. Für diese Patientengruppen gibt es bei gleichzeitiger Anwendung mit Navoban begrenzte Erfahrung..

Anwendung bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie
Bei Patienten mit einer unkontrollierten Hypertonie sollten tägliche Dosen von mehr als 10 mg Navoban vermieden werden, da dies zu einem weiteren Anstieg des Blutdrucks führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Verabreichung von Tropisetron mit Rifampicin oder anderen Leberenzyme induzierenden Arzneimitteln (z.B. Phenobarbital, Carbamazepin) führt zu niedrigeren Plasmaspiegeln von Tropisetron und kann daher eine Dosiserhöhung erforderlich machen.
Eine sorgfältige klinische Überwachung ist erforderlich.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind keine ausreichenden oder maßgeblichen Daten verfügbar, um missbildende oder fötotoxische Effekte von Tropisetron bei Anwendung in der Schwangerschaft zu bestimmen. Folglich sollte – als Vorsichtsmaßnahme – Tropisetron während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit
Da zur Ausscheidung von Tropisetron in die Muttermilch keine Daten verfügbar sind, ist eine Anwendung in der Stillzeit nicht zu empfehlen.

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

Es gibt keine Information über die Auswirkung von Tropisetron auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Allerdings muss ein mögliches Auftreten von Müdigkeit und Schwindel als Nebenwirkung in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in der empfohlenen Dosierung sind vorübergehend. Am häufigsten wird bei einer 2 mg - Dosis über Kopfschmerzen (24-27,7%), bei höheren Dosen über Obstipation (9,5-15%) und weniger häufig über Schwindel (3,6-6,8%), Müdigkeit (2,4-9,6%) und gastrointestinale Störungen in Form von Bauchschmerzen (3,6-6,1%) und Diarrhoe (6,9-8,3%) berichtet.
Bei Patienten mit schlechter Metabolisierung ist es wahrscheinlicher, dass Kopfschmerzen und Verstopfung auftreten, als bei Patienten mit ausgeprägter Metabolisierung.

Die folgenden in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien mit Tropisetron und der Überwachung nach der Markteinführung gesammelt.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden unter den Überschriften nach Häufigkeit gereiht, wobei die häufigste zuerst aufgeführt wird, gemäß der folgenden Vereinbarung: 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1

Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit, generalisierte Urtikaria.
Nicht bekannt*:	Bronchospasmus*, anaphylaktischer Schock*,
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel
Gelegentlich:	Synkopen
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Herzstillstand*

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich:	Hypotonie, Flush
Nicht bekannt*:	Arrhythmie, Kreislaufkollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Dyspnoe, Beklemmungsgfühl in der Brust

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig:	Verstopfung
Häufig:	Bauchschmerzen, Diarrhoe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Nicht bekannt*:	Erythem*, Hautausschlag*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Müdigkeit

* Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Da diese Berichte aus einer Population unbekannter Größe stammen und Gegenstand von verschiedenen Faktoren, ist es nicht möglich, eine zuverlässige Schätzung der Häufigkeiten zu machen.

4.9 Überdosierung

Symptome:
Nach wiederholter Gabe sehr hoher Dosen wurden Halluzinationen und (bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie) ein Anstieg des Blutdrucks beobachtet.
Behandlung:
Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit regelmäßiger Überwachung der Vitalfunktionen und Beobachtung des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Serotonin (5-HT3)-Rezeptorantagonist, ATC – Code: A04A A03

Tropisetron ist ein hochpotenter und selektiv kompetitiver Antagonist am 5-HT_3-Rezeptor, einer Untergruppe von Serotoninrezeptoren, die an peripheren Neuronen und im ZNS lokalisiert sind. Operationen und bestimmte Substanzen, wie einige Chemotherapeutika, stimulieren die Serotoninfreisetzung (5-HT) aus enterochromaffinen Zellen der gastrointestinalen Mukosa und lösen dadurch den Brechreflex und das damit begleitende Gefühl von Übelkeit aus. Tropisetron blockiert in der Reflexbahn selektiv die Erregung von präsynaptischen 5-HT_3-Rezeptoren an peripheren Neuronen und dürfte auch direkt im ZNS an 5-HT_3-Rezeptoren wirken, die in der Area postrema an der Übertragung vagaler afferenter Impulse beteiligt sind. Diese Wirkungen werden für den der antiemetischen Wirkung von Tropisetron zugrundeliegenden Mechanismus gehalten. Die Wirkungsdauer von Tropisetron beträgt 24 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tropisetron wird zu 71 % unspezifisch an Plasmaproteine (insbesondere $alpha_1$ - Glykoproteine) gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 400 - 600 L.

Die Metabolisierung von Tropisetron erfolgt durch Hydroxylierung in Position 5, 6 und 7 des Indolringes, gefolgt von einer Konjugation zum Glucuronid oder Sulfat und Ausscheidung über den Urin oder die Galle (Verhältnis Urin/Fäces 5:1).
Die Metaboliten haben eine stark reduzierte Bindungsaffinität zu 5-HT_3-Rezeptoren und tragen nicht zur pharmakologischen Wirkung der Substanz bei. Der Metabolismus von Tropisetron folgt dem genetisch determinierten Spartein/Debrisoquin Polymorphismus. Bei Patienten, die dieser Gruppe angehören (rund 8 % der kaukasischen Bevölkerung), ist die Eliminationshalbwertszeit von Tropisetron verlängert (4-5 Mal länger als bei Patienten mit normalem Metabolismus). Jedoch wurden bei gesunden Probanden mit eingeschränktem Metabolismus bei Dosen bis zu 40 mg 2x täglich i.v.und über einen Zeitraum von 7 Tagen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt..

Die Eliminationshalbwertszeit (beta-Phase) beträgt bei Personen mit guter Metabolisierung ungefähr 8 Stunden, bei Personen mit langsamer Metabolisierung kann sie jedoch verlängert sein (um das 4- bis 5fache länger als bei guter Metabolisierung) und kann bis zu 45 Stunden betragen. Jedoch wurden bei gesunden Probanden mit langsamer Metabolisierung bei Gabe von Navoban in Dosen bis zu 40 mg 2x täglich und über einen Zeitraum von 7 Tagen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt. Daher muss bei langsam Metabolisierenden die empfohlene Dosis von 2 mg nicht reduziert werden.

Die totale Clearance von Tropisetron beträgt ungefähr 1 L/min, wobei die renale Clearance ca. 10 % ausmacht. Bei Patienten mit eingeschränktem Metabolismus ist die totale Clearance auf 0,1 L/min reduziert, während die renale Clearance unverändert bleibt. Diese Reduktion der nichtrenalen Clearance führt zu einer 4 - 5 mal längeren Eliminationshalbwertszeit und zu 5-7 - fach höheren AUC-Werten. C_{max} und das Verteilungsvolumen unterscheiden sich nicht von Personen mit ausgeprägtem Metabolismus. Personen mit eingeschränktem Metabolismus scheiden im Urin einen höheren Anteil an unverändertem Tropisetron aus als solche mit normalem Metabolismus.

Während wiederholter Verabreichung von Navoban kann eine Sättigung des an der Metabolisierung von Tropisetron beteiligten Leberenzymsystems auftreten und zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasmaspiegel führen. Diese Akkumulation ist erst ab Dosen von 10 mg bei 2x täglicher Gabe pharmakokinetisch von Bedeutung. Allerdings bleibt die Verabreichung derart hoher Dosen sogar bei Personen mit eingeschränktem Metabolismus durchaus im Rahmen der verträglichen Dosisbereiche. Bei der empfohlenen Dosis wird deshalb die Kumulation der Substanz nicht für klinisch relevant gehalten.

Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion
Bei Patienten mit akuter Hepatitis oder Fettleber war die Pharmakokinetik von Tropisetron nicht verändert. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder beeinträchtigter Nierenfunktion können die Plasmaspiegel von Tropisetron um 50 % höher sein als bei gesunden Probanden mit umfassender Metabolisierung von Spartein/Debrisoquin, jedoch ist keine Dosisreduktion erforderlich, wenn die empfohlene Dosis von 2 mg gegeben wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der Ratte wurde nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Tropisetron Radioaktivität in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Tropisetron in die Muttermilch ausgeschieden wird, und daher sollten Patienten unter Navoban nicht stillen.

In einer Reihe von in vitro und in vivo Untersuchungen zeigte Tropisetron keine mutagene Aktivität. In Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten wurde lediglich bei männlichen Ratten in hohen Dosen von 30 mg/kg/Tag eine ansteigende Inzidenz von Leberzelladenomen beobachtet. Weitere Studien bestätigten, dass dieses Ergebnis spezies- und geschlechtsspezifisch ist.
Wie andere 5-HT3-Antagonisten blockierte Tropisetron in Tierversuchen bei geringfügig höheren Dosen als die therapeutisch empfohlenen die Kalium-Kanäle im Herzen. Die Natrium-Kanäle waren erst bei höheren Dosen betroffen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure
Natriumacetat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf mit Ausnahme der in Abschnitt 4.2 genannten Infusionsflüssigkeiten mit keinen anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die verdünnte Lösung ist chemisch und physikalisch mindestens 24 Stunden haltbar. Jedoch sollte die verdünnte Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungszeiten während des Gebrauchs und die Bedingungen vor Gebrauch verantwortlich. Nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C aufbewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Navoban-Ampullen bestehen aus einem farblosen Glas.
Sie sind in Packungsgrößen zu einem und fünf Stück erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ALKOPHARMA Sàrl, 45-47 route d'Arlon, 1140 Luxemburg, Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-21917

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.04.1997/26.04.2007

10. STAND DER INFORMATION

09/2011

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig