
1. LEGEMIDLETS NAVN

Navoban 1 mg/ml injeksjonsvæske/konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder:

Tropisetronhydroklorid 1,13 mg, tilsv. tropisetron 1 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske/konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til svakt gulbrun oppløsning.

Ampuller av fargeløst glass med et hvitt brekkpunkt og kodet med to blå fargeringer.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse og behandling av kvalme og brekninger forårsaket av cytostatikabehandling. Profylakse av post-operativ kvalme og brekninger ved gynekologiske inngrep i generell anestesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ved cytostatikabehandling: 5 mg daglig i 6 dager. Første dag gis 1 ampulle som langsom (>1 min.) iv injeksjon eller infusjon (se pkt. 6.6) like før kjemoterapi. Etterfølgende doser gis oralt (1 kapsel daglig). Dersom tropisetron alene ikke gir tilstrekkelig antiemetisk kontroll, kan effekten økes ved å gi dexametason. Det er ikke nødvendig å redusere døgndosen hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, hos eldre, eller hos pasienter med langsom metabolisme. Barn: På grunn av foreløpig begrenset erfaring gis ingen doseringsanbefaling for bruk hos barn.

Profylaktisk kort tid før anestesi: 2 mg gis iv ved sakte injeksjon (minst 30 sekunder) eller fortynnet som infusjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent overfølsomhet overfor tropisetron eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. Kraftig nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som samtidig har langsom metabolisme. Graviditet (se pkt. 4.6 - Graviditet og amming).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensiell risiko for kryssreaksjoner (overfølsomhet) med andre 5-HT₃-antagonister må overveies.

For å unngå videre økning av blodtrykket bør ikke dosen Navoban overskride 10 mg hos pasienter med ukontrollert hypertensjon.

EKG-endringer, inkludert QT-forlengelse, er rapportert ved bruk av andre 5-HT₃-antagonister.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med rytme- eller ledningsforstyrrelser i hjertet eller hos pasienter som behandles med antiarytmika, legemidler som kan forlenge QT-intervallet eller beta-blokkere. Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av tropisetron hos disse pasientgruppene.

Hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon kan man se plasma-konsentrasjoner opptil 50% høyere enn hos friske personer med rask metabolisme. Hvis uventede effekter ses, bør legemiddelmetabolsk fenotypebestemmelse foretas.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av rifampicin eller andre leverenzym-induserende preparater (f.eks. fenobarbital, karbamazepin) resulterer i lavere plasmakonsentrasjoner av tropisetron og doseøkning kan derfor være nødvendig. Nøyaktig klinisk overvåkning er påkrevd. Midler som virker hemmende på aktiviteten av cytochrom P 450 (f.eks. cimetidin) påvirker bare i liten grad tropisetron-plasmanivået og krever derfor ingen dosejusteringer. Det er ikke utført interaksjonsstudier med tropisetron og anestesimidler.

Hos noen få pasienter ble det observert forlenget QTc-intervall når tropisetron ble brukt sammen med legemidler som er kjent for å gi en slik effekt. Det er ikke rapportert om forlenget QTc-intervall i studier der tropisetron ble brukt alene i terapeutiske doser. Likevel bør det utvises forsiktighet når tropisetron skal brukes sammen med legemidler som sannsynligvis kan forlenge QTc-intervallet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Det foreligger per i dag ikke tilstrekkelig informasjon for å kunne vurdere potensial for misdannelser eller føtotoksisitet forårsaket av tropisetron under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjons toksisitet (se pkt. 5.3). Siden erfaring fra mennesker er utilstrekkelig skal tropisetron som et forsiktighetstiltak ikke brukes under graviditet.

Amming: Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av tropisetron i morsmelk hos mennesker. Tropisetron går over i melk hos diende rotter. Det er mulig at barn som ammes påvirkes. Preparatet skal derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør likevel utvises ved betjening av maskiner og motorkjøretøyer, da tropisetron kan forårsake tretthet ("fatigue") og svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er forbigående ved bruk i henhold til anbefalte doser.

Bivirkningene er rangert i henhold til frekvens, med de vanligste bivirkningene først. Følgende frekvensinndeling er benyttet: *Svært vanlige* ($\geq 1/10$); *vanlige* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *mindre vanlige* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); *svært sjeldne* ($< 1/10\ 000$); *ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger rapportert i kliniske studier samt erfaring etter markedsføring

Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	Hypersensitivitet, generell urtikaria.
Ikke kjent*:	Anafylaktisk sjokk, bronkospasme
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine.
Vanlige:	Svimmelhet.
Mindre vanlige:	Synkope.
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Hypotensjon, rødming.
Ikke kjent*:	Arytmi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, ubehag i brystet.
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Forstoppelse.
Vanlige:	Diaré, abdominal smerte.
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent*:	Erytem, utslett.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Tretthet.

*Basert på rapporter etter markedsføring. Siden disse rapportene kommer fra en populasjon av ukjent størrelse, og er utsatt for ulike faktorer, er det ikke mulig å estimere en pålitelig frekvens.

I svært sjeldne tilfeller er det også rapportert om kollaps og, hjerrestans (etter markedsføring).

4.9 Overdosering

Hallusinasjoner er observert hos pasienter etter gjentatte høye doser. Blodtrykksøkning er observert hos pasienter med hypertensjon. Behandling: Ingen spesifikk behandling. Det anbefales nøye observasjon og symptomatisk behandling med regelmessig monitorering av vitale symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika. ATC-kode: A04A A03.

Virkningsmekanisme: Tropisetron er en selektiv og kompetitiv serotonin antagonist som blokkerer 5-HT₃-reseptorer på neuroner både i det perifere og det sentrale nervesystem.

Farmakodynamiske effekter: Kjemoterapi og kirurgi antas å medføre frigjøring av serotonin (5-HT) fra øvre del av gastrointestinaltraktus. Binding av 5-HT til spesifikke reseptorer (5-HT₃) initierer kvalme og brekninger. Tropisetron som bindes selektivt til 5-HT₃ reseptorer, blokkerer for binding av perifert frisatt 5-HT og hindrer dermed initiering av brekningsrefleksen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Hurtig og nesten fullstendig (>95%).

Distribusjon: Distribusjonsvolum 400-600 l. Proteinbinding: Ca. 70% uspesifikk binding til plasmaproteiner (spesielt til alfa₁-glykoproteiner).

Biotransformasjon: Tropisetron metaboliseres ved hydroksylering og påfølgende konjugering til inaktive metabolitter.

Pasientfaktorer: Metabolismen er genetisk betinget; spartein/debrisokvin-polymorfisme.

Eliminasjon: Pasienter med rask metabolisme: Halveringstid: 8 timer (beta-fase). Total clearance er ca. 1 l/min, og renal clearance utgjør ca. 10%. Pasienter med langsom metabolisme: Halveringstid kan bli forlenget opptil 45 timer. Total clearance er ca. 0,1 - 0,2 l/min, og renal clearance utgjør fortsatt 10%. AUC er 5-7 ganger større for denne pasientgruppen. Utskilles i urin og fæces i forholdet 5:1. En større del av tropisetron utskilles uforandret i urin hos pasienter som har langsom metabolisme sammenlignet med pasienter som har rask metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

I 2 års karsinogenitetsstudier i mus og rotter økte insidensen av lever-adenomer bare i hannmus som fikk 30 og 90 mg/kg daglig. Videre in vitro og in vivo studier viste at effekten på lever hos hannmus var arts- og kjønnsspesifikk.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonstoksisitet ble studert hos rotter og kaniner ved oral administrering. Embryo- og fosterutvikling ble også studert hos aper.

Reproduksjonsparametere ble ikke påvirket av tropisetron hos hannrotter ved doser opp til 45 mg/kg daglig. Hos hunnrotter ble reproduksjonen svekket ved doser på 15 mg/kg daglig (ca. 400 ganger anbefalt dose for forebygging og behandling av postoperativ kvalme og brekninger hos mennesker), en dose som også var toksisk for moren. Ingen embryotoksiske effekter ble observert ved doser opp til 20 mg/kg daglig hos rotter og 60 mg/kg daglig hos kaniner. Ved doser på 60 mg/kg daglig hos rotter har det blitt observert embryodød. Denne dosen var også toksisk for moren. Tilsvarende resultater ble observert hos kaniner som fikk 120 mg/kg daglig. Fostervekten ble redusert og peri- og postnatal dødelighet økte som følge av forlenget svangerskap hos rotter behandlet med 60 mg/kg daglig.

Hos cynomolgusaper som fikk tropisetron ved doser opp til 18 mg/kg daglig ble det ikke observert noen bivirkninger hos hunnen eller fosteret. Eksponering av fosteret ble bekreftet ved måling av tropisetron i placentavev, fosterets serum og lever.

Mutagenitet

Hverken in vitro eller in vivo mutagenitetsstudier i mus viste antydning til mutagen effekt av tropisetron.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Eddiksyre, natriumacetat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Fortynnet oppløsning er fysisk og kjemisk stabil i minst 24 timer. Den bruksklare oppløsningen skal oppbevares ved 2°C-8°C. På grunn av faren for mikrobiell kontaminering ved tilberedning, må oppløsningen likevel benyttes umiddelbart.

Oppløsningen er kompatibel med alle vanlige typer emballasje (glass, PVC) og infusjonssett.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ampullene bør oppbevares i romtemperatur (15°C-30°C).
Oppbevares utilgjengelig for barn.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakninger inneholdende 10 ampuller à 5 ml.

Pakninger inneholdende 5 ampuller à 2 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1 ampulle (2 mg eller 5 mg) fortynnes i 100 ml injeksjonsvæske. Blandbar med følgende injeksjonsvæsker: Glukose 50 mg/ml, mannitol 150 mg/ml, Ringer oppløsning, natriumklorid 9 mg/ml.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PRIMIUS LAB LTD

48 Britannia Street
London WC1X 9BS
United Kingdom

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 7829

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. februar 1993

Siste fornyelse: 8. februar 2008

10. OPPDATERINGSDATO

28.06.2016