

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NOVABAN 2 mg/2 ml oplossing voor injectie en infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul van 2 ml bevat 2 mg tropisetron, overeenkomend met 2,256 mg tropisetronhydrochloride. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie en infusie.

De oplossing is helder, kleurloos tot zeer lichtjes bruineel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.
- Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken bij patiënten die een intra-abdominale gynaecologische ingreep ondergaan. Om de verhouding effectiviteit-veiligheid te optimaliseren dient het gebruik beperkt te blijven tot patiënten met een bekende voorgeschiedenis van postoperatieve misselijkheid en braken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aanbevolen NOVABAN te geven via intraveneuze weg bij een dosis van 2 mg, ofwel als infusie (verdund in een gebruikelijke infusievloeistof, zoals fysiologische zoutoplossing, ringeroplossing, glucose 5% of levulose 5%) of als langzame injectie (niet korter dan 30 seconden). Bij de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken dient NOVABAN kort vóór de inleiding van de anesthesie toegediend te worden.

Gebruik bij langzame metaboliseerders van sparteïne/debrisoquine

Bij patiënten die langzaam metaboliseren, hoeft de gebruikelijke dosis van 2 mg niet te worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

Gebruik bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis

Wanneer de aanbevolen dosis van 2 mg wordt gegeven, hoeft bij deze patiënten de dosering niet te worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

Gebruik bij kinderen

Er is momenteel geen ervaring met het gebruik van NOVABAN bij kinderen voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.

Gebruik bij ouderen

Er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten een andere dosering vereisen dan jongere patiënten.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Bij patiënten met hypertensie die niet onder controle is gebracht, dienen dagelijkse dosissen van meer dan 10 mg NOVABAN te worden vermeden, omdat daardoor de bloeddruk nog verder kan stijgen.

Wijze van toediening

NOVABAN glazen ampullen bevatten een 2 mg/2 ml waterige oplossing. Deze oplossing is verenigbaar met de volgende infusievloeistoffen (1 mg tropisetron verdund in 20 ml): glucose 5% (g/v); mannitol 10% (g/v); ringeroplossing; natriumchloride 0,9% (g/v) en kaliumchloride 0,3% (g/v); en levulose 5% (g/v). Bovendien zijn de oplossingen verenigbaar met de gebruikelijke typen containers (glas, pvc) en bijbehorende infusiesets. Wanneer troebelheid of een neerslag wordt waargenomen, moet het product worden weggegooid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tropisetron of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er moet rekening gehouden worden met het mogelijke risico op kruisovergevoeligheid met andere 5HT₃-receptorantagonisten.

Gebruik bij patiënten met hartproblemen

ECG-wijzigingen met inbegrip van QT-verlenging zijn gemeld met andere 5-HT₃ antagonist.

Voorzichtigheid moet geboden worden bij patiënten met hartritme- of geleidingsstoornissen of bij patiënten die worden behandeld met antiaritmica of geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze het QT-interval verlengen. In deze patiëntengroepen bestaat weinig ervaring met het gelijktijdige gebruik van NOVABAN.

Gebruik bij patiënten met niet-gecontroleerde hypertensie

Bij patiënten met niet-gecontroleerde hypertensie moeten dagelijkse doses Novaban van meer dan 10 mg worden vermeden omdat dit een verdere verhoging van de bloeddruk kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van tropisetron en rifampicine of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren (bv. fenobarbital, carbamazepine), resulteert in lagere plasmaconcentraties van tropisetron. Daarom kan een verhoging van de dosis nodig zijn.

Zorgvuldig klinisch toezicht is vereist.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog niet voldoende of relevante gegevens bekend om misvormingen of foetotoxische effecten van tropisetron te beoordelen wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap.

Daarom is het, als voorzorgsmaatregel, niet aangewezen om tropisetron te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over de uitscheiding van tropisetron in de moedermelk bij mensen, is het niet aangewezen om dit geneesmiddel te gebruiken wanneer borstvoeding gegeven wordt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over de effecten van tropisetron op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er dient rekening gehouden te worden met het mogelijk optreden van duizeligheid en moeheid.

4.8 Bijwerkingen

Bij de aanbevolen dosis zijn de bijwerkingen van voorbijgaande aard. De meest frequent gemelde bijwerking bij de aanbevolen dosis van 2 mg was hoofdpijn (24-27,7%), terwijl bij hogere dosissen constipatie (9,5-15%) en, minder frequent, duizeligheid (3,6-6,8%), moeheid (2,4-9,6%) en ook maagdarmklachten zoals buikpijn (3,6-6,1%) en diarree (6,9-8,3%) werden waargenomen.

Patiënten die langzame metaboliseerders zijn, kunnen een grotere kans hebben op hoofdpijn en constipatie dan patiënten die snelle metaboliseerders zijn.

De volgende bijwerkingen, vermeld in Tabel 1, zijn afkomstig van klinische onderzoeken met tropisetron en postmarketing ervaring.

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst wordt vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Overgevoeligheid, veralgemeende urticaria
Niet bekend:	Bronchospasme*, anafylactische shock*.
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn.
Vaak:	Duizeligheid.
Soms:	Syncope.
Hartaandoeningen	
Niet bekend:	Hartstilstand*.
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Flushing, hypotensie
Niet bekend:	Aritmie*, circulatie collaps*.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	Dyspnoe, hinderend gevoel op de borst
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Constipatie.
Vaak:	Buikpijn, diarree.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend :	Erytheem*, huiduitslag*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	Moeheid.

* Op basis van post-marketing meldingen. Omdat deze meldingen afkomstig zijn uit een populatie met onbekende grootte en onderhevig zijn aan beïnvloedende factoren, is het niet mogelijk om betrouwbare frequentieschattingen te maken.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Bij herhaalde toediening van zeer hoge dosissen zijn hallucinaties en (bij patiënten met vooraf bestaande hypertensie) een stijging van de bloeddruk waargenomen.

Behandeling:

Symptomatische behandeling met frequente controle van de vitale functies en een nauwgezette observatie van de patiënt is aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: serotonine (5-HT₃) antagonisten, ATC-code: A04A A03.

Tropisetron is een zeer krachtige en selectieve competitieve antagonist van de 5-HT₃-receptoren, een subklasse van serotoninereceptoren die zich op perifere neuronen en in het czs bevinden. Chirurgie en

behandeling met bepaalde stoffen, waaronder een aantal chemotherapeutica, zouden verantwoordelijk zijn voor de afgifte van serotonine (5-HT) uit enterochromaffineachtige cellen in de darmmucosa en voor de braakreflex, gepaard gaand met een gevoel van misselijkheid. Tropisetron blokkeert selectief de excitatie van de presynaptische 5-HT₃-receptoren van de perifere neuronen in deze reflex en oefent bovendien mogelijk een direct effect uit op 5-HT₃-receptoren in het czs die zorgen voor de vagale stimuli in de area postrema. Aangenomen wordt dat deze effecten het onderliggende anti-emetische werkingsmechanisme van tropisetron verklaren.

Tropisetron is 24 uur werkzaam.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tropisetron wordt voor 71% op specifieke manier aan plasma-eiwitten (voornamelijk α_1 -glycoproteïnen) gebonden. Het distributievolume varieert van 400 tot 600 l.

Tropisetron wordt gemetaboliseerd door hydroxylering op positie 5, 6 of 7 van de indolring, gevolgd door conjugatie tot het glucuronide of sulfaat en uitscheiding in de urine of gal (urine/feces-verhouding 5:1). De metabolieten hebben een veel geringer effect op de 5-HT₃-receptoren en dragen niet bij tot de farmacologische werking van het geneesmiddel. Het metabolisme van tropisetron is gebonden aan het genetisch bepaalde sparteïne/debrisoquine-polymorfisme. Van ongeveer 8% van de blanke populatie is bekend dat zij langzaam metaboliseren via het sparteïne/debrisoquine-mechanisme.

De eliminatiewaardetijd (◆-fase) bedraagt ongeveer 8 uur bij snelle metaboliseerders; bij trage metaboliseerders is deze verlengd (4 tot 5 maal langer dan bij snelle metaboliseerders) en kan deze tot 45 uur verlengd zijn. Wanneer NOVABAN echter intraveneus werd toegediend bij gezonde vrijwilligers die langzaam metaboliseren, bij dosissen van maximaal 40 mg tweemaal daags gedurende een periode van 7 dagen, traden er geen ernstige bijwerkingen op. Deze waarnemingen duiden erop dat de gebruikelijke dosis van 2 mg niet verlaagd hoeft te worden bij patiënten die traag metaboliseren.

De totale klaring van tropisetron bedraagt ongeveer 1 l/min., waarvan ongeveer 10% renaal geklaard wordt. Bij patiënten die traag metaboliseren is de totale klaring gereduceerd tot 0,1 l/min., hoewel de renale klaring onveranderd blijft. Deze reductie van de niet-renale klaring leidt tot een ongeveer 4-5 maal langere eliminatiewaardetijd en tot 5-7 maal hogere AUC-waarden. In vergelijking met snelle metaboliseerders zijn de $C_{\max}$ en het distributievolume niet verschillend. Bij trage metaboliseerders wordt een grotere hoeveelheid onveranderd tropisetron in de urine uitgescheiden dan bij snelle metaboliseerders.

De leverenzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van tropisetron kunnen verzadigd raken bij veelvoudige toediening, waardoor bij herhaalde toediening een dosisafhankelijke stijging van de plasmaspiegels kan ontstaan. Deze stapeling is alleen farmacokinetisch relevant bij dosissen die hoger zijn dan 10 mg NOVABAN tweemaal daags. Zelfs bij trage metaboliseerders blijft de totale blootstelling aan het geneesmiddel onder deze omstandigheden echter nog ver binnen de grenzen die door patiënten worden verdragen en bij de aanbevolen dosis verwacht men dat dit geen klinisch probleem vormt.

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis

Bij patiënten met acute hepatitis of leversteatose verandert de farmacokinetiek van tropisetron niet. Bij patiënten met levercirrose of een nierfunctiestoornis kunnen echter plasmaconcentraties voorkomen die tot 50% hoger liggen dan bij gezonde vrijwilligers met een snelle metabolisatie van sparteïne/debrisoquine. Bij de aanbevolen dosis van 2 mg hoeft bij deze patiënten de dosis echter niet te worden verlaagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten werd na toediening van radioactief gemerkt tropisetron radioactiviteit in de moedermelk uitgescheiden. Het is niet bekend of tropisetron bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom mogen patiënten die Novaban krijgen geen borstvoeding geven.

Bij in vitro en in vivo tests met tropisetron kon geen mutagene activiteit worden aangetoond. In onderzoeken met muizen en ratten op het gebied van carcinogeen potentieel werd een hogere incidentie van

leverceladenomen vastgesteld en dit alleen bij mannelijke muizen bij hoge dosissen vanaf 30 mg/kg/dag. Latere onderzoeken hebben bevestigd dat dit resultaat soort- en geslachtspecifiek is.

Bij dierproeven blokkeerde tropisetron, zoals andere 5-HT₃-antagonisten, de kaliumkanalen in het hart bij dosissen die iets hoger waren dan de therapeutisch aanbevolen dosissen. De natriumkanalen werden beïnvloed bij hogere dosissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aziijnzuur
Natriumacetaatrihydraat
Natriumchloride
Water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan de infusievloeistoffen die vermeld zijn onder 'wijze van toediening' in rubriek 4.2.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

De verdunde oplossingen zijn fysiek en chemisch minstens 24 uur stabiel. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarperiodes en -condities bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C – 8°C bedragen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NOVABAN ampullen zijn gemaakt van kleurloos glas.
Ze zijn verkrijgbaar in verpakkingen van één stuk en verpakkingen van vijf stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EFISCIENS B.V. Weena 505, Suite A3402, 3013AL-Rotterdam, Netherlands

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE185866

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

08/09/1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: **06/2021**