

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Novaban 5 mg, capsules

Novaban 5 mg/5 ml, oplossing voor injectie en intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule bevat 5 mg tropisetron, overeenkomend met 5,64 mg tropisetron hydrochloride.

Elke ampul van 5 ml bevat 5 mg tropisetron, overeenkomend met 5,64 mg tropisetron hydrochloride.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules

Oplossing voor injectie en intraveneuze infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Preventie van aanvallen van nausea en braken veroorzaakt door antitumorale chemotherapie.

4.2. Dosering en toedieningswijze

Kinderen

De aanbevolen dosis van Novaban bij kinderen ouder dan 2 jaar bedraagt 0,2 mg/kg/dag, met een maximum van 5 mg/dag.

Op dag 1 wordt Novaban intraveneus toegediend kort vóór de chemotherapie, hetzij via infusie (1 ampul verdund in 100 ml infusievocht, zoals fysiologisch serum, Ringer-oplossing, oplossing van 5 % glucose of levulose) hetzij via een trage injectie (minimum één minuut). Van dag 2 tot dag 6 wordt Novaban 's morgens per os toegediend, minstens één uur vóór de maaltijd. De gewenste hoeveelheid tropisetron wordt net vóór toediening uit de ampul opgezogen en verdund in fruitsap of een coladrink.

Volwassenen

Het verdient aanbeveling om de behandeling met Novaban toe te passen in kuren van 6 dagen, naar rato van 5 mg per dag.

Op dag 1 wordt Novaban intraveneus toegediend kort voor de chemotherapie begint, ofwel via infusie (1 ampul verdund in 100 ml infusievocht : bijvoorbeeld fysiologisch serum, Ringer-oplossing of een 5 % glucose- of levulose-oplossing), ofwel door trage injectie (minimum 1 minuut). Van dag 2 tot dag 6 wordt Novaban peroraal toegediend.

In geval het anti-emetisch effect van tropisetron alleen onvoldoende blijkt te zijn, dan kan de therapeutische doeltreffendheid verhoogd worden door, zoals met andere 5HT₃-receptor-antagonisten, dexamethasone bij te voegen.

De capsules moeten 's morgens bij het ontwaken, minstens 1 uur vóór het ontbijt, met wat water worden ingeslikt.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tropisetron of andere 5-HT₃-receptor-antagonisten of voor enig ander bestanddeel van het geneesmiddel (zie 6.1 Lijst van hulpstoffen).

Novaban mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap (zie 4.6 Zwangerschap en borstvoeding).

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij langzame metaboliseerders van sparteïne/debrisoquine.

De eliminatiehalfwaardetijd van tropisetron bij patiënten in deze groep (ongeveer 8 % van de Kaukasische populatie) is verlengd (4-5 maal zo lang als bij snelle metabolisatie). Er traden echter geen ernstige ongewenste effecten op nadat Novaban in een dosering van 40 mg tot 2 maal daags gedurende 7 dagen intraveneus werd toegediend aan gezonde vrijwilligers met een trage metabolisatie. Deze waarnemingen duiden erop dat bij patiënten die traag metaboliseren, de gebruikelijke dosis van 2 mg niet hoeft te worden verlaagd.

Bij trage metabolisatie is er een grotere kans op hoofdpijn en obstipatie dan bij snelle metabolisatie.

Gebruik bij patiënten met gestoorde lever- of nierfunctie

Bij patiënten met acute hepatitis of leversteatose treedt er geen enkele verandering in de farmacokinetiek van tropisetron op. Bij patiënten met levercirrose of met een gewijzigde nierfunctie daarentegen, kunnen de plasmaconcentraties tot 50 % hoger zijn dan bij gezonde vrijwilligers met een normaal sparteïne/debrisoquine-metabolisme. Toch is bij deze patiënten geen reductie van de dosis nodig als men de aanbevolen behandeling volgt : kuren van 6 dagen naar rato van 5 mg Novaban per dag.

Gebruik bij bejaarden

Er bestaan geen aanwijzingen dat bejaarden een andere dosis moeten krijgen of andere ongewenste effecten hebben dan jongere patiënten.

Gebruik bij patiënten met cardiale problemen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartritme- en geleidingsstoornissen of bij patiënten behandeld met anti-aritmica of beta-blokkers, omdat in deze patiëntengroepen weinig ervaring bestaat met het gelijktijdig gebruik van Novaban en anesthetica.

Gebruik bij hypertensiepatiënten

Bij patiënten met niet-gecontroleerde hypertensie mag men dagelijks niet meer dan 10 mg Novaban geven omdat anders de bloeddruk verder kan oplopen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Inname van de capsules met voedsel geeft een lichte stijging van de biologische beschikbaarheid (ongeveer 80% in plaats van 60%) doch is klinisch niet relevant. Bij simultane toediening van Novaban en rifampicine of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren (b.v. fenobarbital), worden lagere plasmaconcentraties van tropisetron bekomen; in deze gevallen dient de dosis bij personen met een normaal metabolisme te worden verhoogd (maar niet bij personen met een traag metabolisme).

De effecten van cytochroom P450-enzym-inhibitoren, zoals cimetidine, op de plasmaspiegel van tropisetron zijn verwaarloosbaar; en vereisen geen dosisaanpassing.

Verlengingen van het QTc-interval zijn waargenomen bij een klein aantal patiënten, tijdens een gelijktijdige toediening van Novaban met geneesmiddelen die gekend zijn om een dergelijk effect uit te lokken. Er werden geen verlengingen van het QTc-interval vastgesteld tijdens studies, waarbij enkel Novaban werd gebruikt in therapeutische doses. Niettemin is voorzichtigheid geboden, wanneer Novaban gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen, die het QTc-interval zouden kunnen verlengen.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Aangezien Novaban niet werd bestudeerd bij zwangerschap bij de mens, is het tegenaangewezen bij zwangere vrouwen.

Bij de rat werd na toediening van radioactief gemerkt tropisetron radioactiviteit in de moedermelk uitgescheiden. Omdat het niet bekend is of tropisetron in de moedermelk overgaat, mogen vrouwen die met Novaban worden behandeld geen borstvoeding te geven.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid. Er dient rekening gehouden te worden met het optreden van vertigo en moeheid als ongewenste effecten.

4.8. Ongewenste effecten

Bij de aanbevolen dosering zijn de ongewenste effecten voorbijgaand.

Schatting van de frequentie: zeer vaak $\geq 10\%$; vaak $\geq 1\%$ à $< 10\%$; soms $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$; zelden $\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$; zeer zelden $< 0,01\%$.

Aandoeningen van het immuunsysteem

Overgevoeligheidsreacties zijn zelden waargenomen, bijvoorbeeld :

Zelden : dyspnoe, faciale flush, hypotensie.

Zeer zelden : acuut bronchospasme, veralgemeende urticaria, beklemmend gevoel op de borst.

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Soms : hoofdpijn.

Zelden : vertigo, moeheid.

Zeer zelden : syncope.

Aandoeningen van het hart

Zeer zelden : hartstilstand.

Aandoeningen van het vaatstelsel

Zeer zelden : collaps.

Aandoeningen van het maagdarmsstelsel

Soms: constipatie.

Zelden : abdominale pijnen, diarree.

4.9. Overdosering

Symptomen : Bij herhaalde toediening van zeer hoge doses zijn visuele hallucinaties en, bij patiënten met voorafbestaande hypertensie, een stijging van de bloeddruk waargenomen.

Behandeling : Symptomatische behandeling met frequente controle van vitale functies en nauwgezette observatie van de patiënt zijn aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: serotonine (5-HT₃) antagonist, ATC-code: A04AA03

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 sommige substanties, waaronder een aantal chemotherapeutica zouden verantwoordelijk zijn voor de afgifte van serotonine (5-HT) uit enterochromaffiene-achtige cellen in de darmmucosa en voor de braakreflex gepaard gaand met nausea. Tropisetron werkt in op deze reflex door selectief blokkeren van de excitatie van de presynaptische 5-HT₃-receptoren van de perifere neuronen en oefent mogelijk een bijkomend direct effect uit op 5-HT₃-receptoren in het CZS die vagale stimuli overbrengen naar de area postrema. Aangenomen wordt dat deze effecten de anti-emetische werking van tropisetron verklaren.

Het CYP2D6 komt tussen in de metabolisatie van tropisetron.

Novaban heeft een werkingsduur van 24 uur zodat één inname per dag volstaat.

Studies waarin Novaban tijdens meerdere chemotherapie-cyclussen werd toegediend, tonen aan dat de werkzaamheid van het product behouden blijft.

Novaban voorkomt de aanvallen van nausea en braken veroorzaakt door antitumorale chemotherapie zonder extrapyramidale nevenwerkingen teweeg te brengen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De gastro-intestinale resorptie van Novaban verloopt snel (gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 20 min.) en is vrijwel volledig (meer dan 95 %). De plasmaconcentratiepiek wordt na 3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is afhankelijk van de toegediende dosis : ongeveer 60 % aan een dosis van 5 mg en hoger (tot 100 %) aan een dosis van 45 mg. Tropisetron is op een specifieke manier voor 71 % aan plasmaproteïnen (vooral aan de α_1 -glycoproteïnen) gebonden. De absolute biologische beschikbaarheid en de terminale halfwaardetijd bij kinderen zijn vergelijkbaar met deze gemeten bij gezonde vrijwilligers. Het distributievolume bedraagt 400 tot 600 liter bij volwassenen, ongeveer 265 l bij kinderen van 7 tot 15 jaar en ongeveer 145 l bij deze van 3 tot 6 jaar.

Tropisetron wordt gemetaboliseerd door hydroxylatie op positie 5, 6 of 7 van de indolkern, gevolgd door conjugatie tot glucuronide of sulfaat en excretie in de urine of de gal (de urine/faeces-verhouding bedraagt 5:1). De metabolieten zijn veel minder actief 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. Ongeveer 8 % van de blanke bevolking vertoont een traag metabolisme van sparteïne/debrisoquine. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd (β -fase) bedraagt ongeveer 8 uur bij personen met een normaal metabolisme. Bij personen met een traag metabolisme kan deze 45 uur bedragen (zie dosering).

De totale klaring van tropisetron bedraagt ongeveer 1 l/min; de renale klaring maakt ongeveer 10 % van de totale klaring uit. Bij personen die traag metaboliseren bedraagt de totale klaring slechts 0,1-0,2 l/min, hoewel de renale klaring onveranderd blijft. De daling van de niet-renale klaring heeft tot gevolg dat de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 4 tot 5 maal langer is en dat de oppervlakte onder de curve (AUC) 5 tot 7 maal groter wordt. De C_{max} en het distributievolume zijn dezelfde als bij personen die normaal metaboliseren. Trage metaboliseerders excreteren een grotere hoeveelheid onveranderd tropisetron in de urine dan normale metaboliseerders.

Bij herhaalde toediening van Novaban in doses hoger dan 10 mg tweemaal per dag kan een verzadiging van de leverenzymen optreden die instaan voor het metabolisme van tropisetron.

Dit kan leiden tot een dosis afhankelijke stijging van de plasmaspiegels.

Maar zelfs bij trage metaboliseerders blijft de toediening van dergelijke dosis binnen de getolereerde waarden. Met de aanbevolen dosis van 5 mg/dag gedurende 6 dagen blijkt de accumulatie van het geneesmiddel geen klinische gevolgen te hebben.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij in vivo en in vitro tests met tropisetron kon geen mutagene activiteit worden aangetoond. In studies met muizen en ratten omtrent de carcinogeniciteit werd een hogere incidentie van leveradenomen vastgesteld en dit alleen bij mannelijke muizen bij hoge dosissen vanaf 30 mg/kg/dag. Latere studies hebben bevestigd dat dit resultaat geslacht- en soortspecifiek is.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Capsules : colloïdaal siliciumzuur, magnesiumstearaat, maïszetmeel, lactose, gelatine, titaandioxide, schellak, rood en geel ijzeroxide.

Oplossing voor injectie : azijnzuur, natriumacetaat, natriumchloride, water voor injectie.

6.2. Onverenigbaarheden

Ampullen mogen niet met andere infusie-oplossingen verdund worden, behalve met deze vermeld in 6.6.

6.3. Houdbaarheid

De houdbaarheid van de capsules en de oplossing voor injectie bedraagt 5 jaar.

De verdunde oplossingen zijn fysisch en chemisch minstens 24 uur stabiel. Vanuit een microbiologisch oogpunt zou het product onmiddellijk moeten gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, dan zijn de bewaartermijnen en -voorwaarden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring

Niet bewaren boven 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Novaban capsules : Verpakkingen met 5 capsules.

Novaban 5 mg/5 ml : Verpakkingen met 1 en 5 ampullen.

6.6. Gebruiksaanwijzing/verwerkinsinstructies

De Novaban glasampullen bevatten een 5 mg/5 ml waterige oplossing. Deze oplossing is verenigbaar met de volgende infusie-vloeistoffen (1 mg tropisetron verdund in 20 ml) : glucose 5 % (g/v); mannitol 10 % (g/v); Ringer's oplossing; NaCl 0,9 % (g/v) en KCl 0,3 % (g/v) en levulose 5 % (g/v). De oplossingen zijn bovendien verenigbaar met de gebruikelijke primaire verpakkingstypes (glas, PVC) en bijbehorende infusiesets.

Indien troebelheid of neerslag wordt waargenomen, mag het product niet gebruikt worden.

7. Registratiehouder :

Efisciens B.V.

Weena 505, Suite A-3402,

3013AL Rotterdam

The Netherlands

8. Registratienummers: BE163231; BE163222

9. Afleveringswijze : Op medisch voorschrift.

10. Datum van hernieuwing van de vergunning : 06.06.05

11. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP : 05/2021