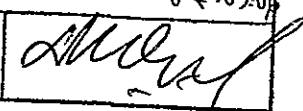


NAVOBAN®/НАВОБАН®

Sol.inj. 1 mg/ml - 5ml

Caps. 5mg x 5

INN: Tropisetron

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към И-12544; И-12548 разрешение за употреба № 07.03.06	
691/28.02.06	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NAVOBAN®/НАВОБАН®

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: 1 α , H5 α H-tropan-3 α -y1 indole-3-carboxylate hydrochloride (=tropisetron hydrochloride).

Всяка капсула съдържа 5.64 mg трописетрон хидрохлорид (еквивалентен на 5 mg трописетрон).

Всяка ампула съдържа 5.64 mg трописетрон хидрохлорид (еквивалентен на 5 mg трописетрон) в 5 ml разтвор.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

- капсули за перорално приложение.
- разтвор за венозно (възрастни и деца) и перорално (деца) приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

- Предотвратяване на гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия;
- Лечение на следоперативно гадене и повръщане;
- Предотвратяване на следоперативно гадене и повръщане, при пациенти, подложени на коремни гинекологични операции. За оптимизиране на съотношението полза/риск, NAVOBAN® трябва да се употребява при пациенти с анамнеза за следоперативното гадене и повръщане.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Предотвратяване на гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия

Деца

Препоръчваната дневна доза NAVOBAN® при деца над 2-годишна възраст е 0.2 mg/kg до максимална дневна доза от 5 mg. Препоръчва се през първия ден на химиотерапия NAVOBAN® да се приложи интравенозно, непосредствено преди химиотерапията в инфузия



(1 ампула, разтворена в 100 ml инфузионен разтвор - физиологичен разтвор, Рингер, 5 % глюкоза, 5 % левулоза) или чрез бавна интравенозна инжекция (не по-малко от 1 мин), последвано от перорално приложение за 2 до 6 дни.

NAVOBAN® може да се приема и като разтвор за пиене веднага след разтварянето на необходимото количество от ампулата в портокалов сок или кока-кола сутрин, един час преди хранене.

Възрастни

Препоръчва се прилагането на NAVOBAN® на възрастни да се извършва в 6-дневни курсове с дневна доза от 5 mg по следната схема:

- Първи ден - непосредствено преди химиотерапията се въвеждат парентерално 5 mg NAVOBAN® чрез:
 - бавна интравенозна инжекция (не по-малко от 1 мин) - 1 ампула/5 mg
 - интравенозна инфузия (1 ампула/5 mg, разредена в 100 ml физиологичен разтвор, разтвор на Рингер, 5 % глюкоза или 5 % левулоза)
- Втори до шести ден - перорален прием - по 1 капсула (5 mg) дневно.

При недостатъчен анти-еметичен контрол от самостоятелното приложение на NAVOBAN®, терапевтичната му ефективност може да се усили чрез включването на дексаметазон в схемата на лечение.

Капсулите се приемат с вода, веднага след събуждане, най-малко 1 час преди хранене.

Лечение и предотвратяване на следоперативно гадене и повръщане

Възрастни

Препоръчваната доза NAVOBAN® е 2 mg приложена венозно в инфузия (разредена в 100 ml физиологичен разтвор, разтвор на Рингер, 5 % глюкоза или 5 % левулоза) или чрез бавна интравенозна инжекция (за не по-малко от 30 секунди). За предотвратяване на следоперативно гадене и повръщане, NAVOBAN® трябва да бъде приложен непосредствено преди въвеждането в анестезия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към трописетрон, други 5-HT₃ рецепторни антагонисти или някое от помощните вещества на лекарството (вж. раздел 6.1. Списък на помощните вещества).

NAVOBAN® не трябва да се прилага при бременни (Вж. раздел 4.6. Бременност и кърмене).

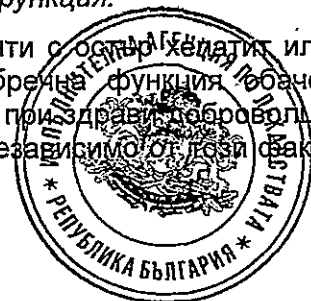
4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Приложение при бавни метаболитатори на спартеин/дебризоквин:

При болни, принадлежащи към тази група (около 8% от бялата раса), елиминационният полуживот на трописетрон е удължено (около 4-5 пъти по-дълго, отколкото при бързите метаболитатори). Независимо от това, не са наблюдавани сериозни нежелани реакции при интравенозното приложение на NAVOBAN® в дози до 40 mg, два пъти дневно, за период от 7 дни при здрави доброволци от тази група. Тези наблюдения показват, че при 6-дневен курс при подобни пациенти с бавен метаболизъм не се налага редуциране на обичайната дневна доза от 5 mg.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция:

Няма промени във фармакокинетиката на трописетрон при пациенти с остър хепатит или чернодробна стеатоза. При болни с цироза или нарушена бъбречна функция обаче, плазмената концентрация може да бъде до 50 % по-висока от тази при здрави доброволци от групата на бързите метаболитатори на спартеин/дебризоквин. Независимо от този факт,



не се налага редукция на препоръчаната доза от 5 mg за 6-дневен терапевтичен курс при тази група пациенти.

Приложение при хипертоници:

При пациенти с неовладяна хипертония, следва да се избягват дневни дози NAVOBAN[®], по-високи от 10 mg. Приложението им може да предизвика допълнително повишение на кръвното налягане.

Приложение при пациенти със сърдечни заболявания:

Повишено внимание е необходимо при употреба на NAVOBAN[®] при пациенти с ритъмни или проводни нарушения или при болни, лекувани с антиаритмични или β -адренергични блокери, защото опитът от едновременното приложение на NAVOBAN[®] и анестетици при подобни пациенти е ограничен.

Приложение при деца:

Установена е добра поносимост на NAVOBAN[®] при деца над 2-годишна възраст.

Приложение при хора в напреднала възраст:

Няма данни предполагащи, че пациентите в напреднала възраст се нуждаят от различна дозировка или, че при тях са наблюдавани нежелани реакции, различни от тези при по-млади пациенти.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Поглъщането на капсулата с храна води до леко повишение на бионаличността от приблизително 60% до 80%, което няма клинична значимост.

Едновременното приложение с рифампицин или с други лекарства - индуктори на чернодробните ензими (напр. фенобарбитал) води до понижаване на плазмената концентрация на трописетрон и следователно налага повишаване на дозата при бързите метаболитизатори (но не и при бавните метаболитизатори). Ефектът на цитохром P450-ензимните инхибитори като циметидин върху плазмените нива на трописетрон е нищожен и не налага адаптиране на дозата.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията между трописетрон и анестетици при едновременно приложение.

Наблюдавано е удължаване на QTc интервала при малък брой пациенти, когато NAVOBAN[®] е прилаган едновременно с лекарства, за които е известно, че причиняват този ефект. Не е наблюдавано увеличаване на QTc интервала, когато NAVOBAN[®] е използван самостоятелно в терапевтични дози. Въпреки това, трябва да се внимава, когато NAVOBAN[®] се използва заедно с други лекарства, за които се смята, че удължават QTc интервала.

4.6 Бременност и кърмене

Тъй като NAVOBAN[®] не е проучван по време на бременност при човека, той не трябва да се прилага при бременни.

При плъхове, приложението на радиоизотопно маркиран трописетрон, води до повишена радиоактивност на кърмата. Не е известно дали трописетрон се екскретира в кърмата и поради тази причина пациентки, приемащи NAVOBAN[®], не трябва да кърмят.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на лекратсвения продукт върху способността за шофиране.

Трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност и умора.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

При препоръчаните дневни дози нежеланите реакции са преходни. При дозировка от 2 mg най-често се съобщава за главоболие, а при 5 mg за констипация и по-рядко за замаяност, умора и гастроинтестинални нарушения като коремни болки и диария.

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност (тип I реакции), както при останалите 5-HT₃ рецепторни антагонисти, включващи един или повече от изброените симптоми: зачервяване на лицето и/или генерализирана уртикария, стягане в гърдите, диспнея, остър бронхоспазъм, хипотония.

В много редки случаи са наблюдавани: колапс, синкоп или остра сърдечна недостатъчност, без да е установена причинно-следствена връзка с проведеното лечение с NAVOBAN®. Някои от тези усложнения може да са предизвикани от съпътстващата терапия или от основното заболяване.

4.9 Предозиране

Симптоми: При много високи, повтарящи се дозировки, са наблюдавани зрителни халюцинации, а при пациенти с предшестваща хипертония - повишаване на кръвното налягане.

Лечение: Симптоматична терапия с често проследяване на основните жизнени функции и стриктно мониториране на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група

5-HT₃ рецепторен антагонист. АТС код: A04A A03

Механизъм на действие

Трописетрон е мощен и високо селективен конкурентен антагонист на 5-HT₃-рецепторите, подклас на серотониновите рецептори, локализирани в периферните неврони и в ЦНС. Счита се, че хирургични интервенции, както и някои субстанции, включително химиотерапевтични средства, може да отключат освобождаването на серотонин (5-HT) от ентохромафинните клетки на висцералната мукоза и да предизвикат рефлекс на повръщане и придружаващо го усещане за гадене. Трописетрон блокира избирателно активирането на пресинаптичните 5-HT₃ рецептори в периферните неврони на рефлексната дъга. Може да упражни и допълнителни преки въздействия върху 5-HT₃ рецепторите в ЦНС, посредством които се осъществява вагусовото влияние върху ареа постrema. Счита се, че това е механизмът, по който трописетрон осъществява антиеметичния си ефект.

Продължителността на действието на NAVOBAN® е 24 часа, което позволява да се прилага еднократно дневно.

Проучванията са демонстрирали, че ефективността на NAVOBAN® се запазва при многократни химиотерапевтични курсове.

NAVOBAN® предотвратява гаденето и повръщането, предизвикано от химиотерапия при онкоболни или след хирургична интервенция, без да причинява екстрапирамидни нежелани ефекти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

NAVOBAN® се абсорбира почти напълно (над 95%) в гастроинтестиналния тракт, като средният му полуживот е около 20 минути.



Разпределение

Трописетрон се свързва неспецифично с плазмените белтъци (особено с алфа-1-гликопротеините) до 71%. Обемът на разпределение при възрастни е 400-600 L; при деца на възраст от 3 до 6 години е 145 L, а от 7 до 15-годишна възраст е 265 L.

Биотрансформация

Максимална плазмена концентрация се достига след 3 часа.

Абсолютната бионаличност зависи от дозата и е приблизително 60% при доза 5 mg, като достига до 100% при доза 45 mg. Абсолютната бионаличност и крайният полуживот при деца са подобни на тези при здрави доброволци.

Метаболизмът на трописетрон се осъществява чрез хидроксилиране на 5, 6 или 7 позиция в индоловия пръстен, последвано от конюгиране с глюкуронид или сулфат и екскреция в урината или жлъчката (съотношение на количествата в урината и изпражненията - съотв. 5:1). Метаболитите са със значително по-ниска активност по отношение на 5-HT₂ рецепторите и не допринасят за фармакологичното действие на медикамента. Метаболизмът на трописетрон е свързан с генетично детерминирания полиморфизъм в метаболизирането на спартеин/дебризоквин. Известно е, че около 8% от бялата раса са бавни метаболизатори на спартеин/дебризоквин.

Насищане на чернодробната ензимна система, участваща в метаболизма на трописетрона е възможно при повтарящо се приложение на NAVOBAN® в дозировки, надвишаващи 10 mg, 2 пъти дневно. Това може да доведе до дозозависимо повишение на плазмената концентрация. Независимо от този факт, добра поносимост се наблюдава дори при бавни метаболизатори, приемали такива дозировки. При препоръчаната доза от 5 mg, еднократно дневно в продължение на 6 дни, евентуалната кумулация на лекарствения продукт няма клинично значение.

Елиминиране

Ктайният полуживот (β -фаза) е около 8 часа при бързите метаболизатори, а при бавните метаболизатори може да бъде удължен до 45 часа (вж. "Предупреждения и предпазни мерки"). Общият клирънс на трописетрон е около 1 L/min., като бъбречният съставлява около 10%. При пациенти – "бавни метаболизатори" общият клирънс е понижен до 0.1-0.2 L/min., докато бъбречният остава непроменен. Намаляването на клирънса извън бъбреците води до 4-5кратно удължаване на крайния полуживот и 5-7кратно повишаване на стойностите на AUC (площ под кривата). C_{max} и обемът на разпределение при бавните метаболизатори не се различават от установените при бързите метаболизатори. Бавните метаболизатори в сравнение с бързите метаболизатори екскретират по-голяма част трописетрон в непроменен вид в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Минималната летална доза при мишки и плъхове е 30 mg/kg след интравенозно приложение и 420 mg/kg за мишки и 180 mg/kg за плъхове след перорално приложение. Съответните нелетални дози са: интравенозно приложение при мишки - 18 mg и при плъхове - 24 mg; перорално приложение при мишки - 300 mg/kg и при плъхове - 100 mg/kg.

Хронична и субхронична токсичност

Перорално приложение

Поносимостта при перорално приложение е била изследвана в проучванията до 12 месеца за хронична токсичност при плъхове и кучета.

При употреба на 100 пъти по-високи дози от препоръчаните при хора, за предотвратяване и лечение на следоперативно гадене и повръщане, се наблюдават



телесното тегло и липса на апетит. Нетоксичните нива за плъхове и кучета са до 20 mg/kg дневно.

Венозно приложение

Приложението на трописетрон при кучета за период от 6 до 26 седмици предизвиква повишена саливация, повръщане, диария и дехидратация. Тези нежелани ефекти са наблюдавани, макар и по-слабо изразени, и в контролната група и са обратими след прекратяване на приложението на продукта.

Канцерогенност

В хода на двугодишни проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове е установена повишена честота на чернодробни аденоми само при мишки, при мъжките екземпляри в дозировка от 30 и 90 mg/kg дневно трописетрон. Допълнителни *in vitro* и *in vivo* изследвания потвърждават, че наблюдаваните ефекти са видово и полово-специфични.

Репродуктивна токсичност

Токсичността върху репродуктивните функции е била изследвана в хода на проучвания с перорално приложение при плъхове и зайци.

В дозировки до 45 mg/kg дневно не е наблюдаван ефект върху репродуктивните функции при мъжки плъхове. При женски плъхове токсичните за майката дози от 15 mg/kg дневно, (400 пъти по-високи от препоръчаните при хора дози за предотвратяване и лечение на следоперативно гадене и повръщане), нарушават репродуктивните функции. Не е наблюдавано ембриотоксично действие при дозировки от 20 mg/kg дневно за плъхове и 60 mg/kg дневно за зайци. Смърт на плода е била наблюдавана при много високи дози при плъхове - 60 mg/kg дневно (токсични и за майката). Подобни резултати са установени и при зайци, приемащи 120 mg/kg дневно. Установява се също намалено тегло на плода, както и повишена пери- и постнатална смъртност, в резултат на удължаване на бременността при плъхове.

Мутагенност

След приложение на трописетрон не е установен мутагенен ефект в хода на *in vitro* и *in vivo* проучвания при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсули: silica colloidal, anhydrous; magnesium stearate; maize starch; lactose; iron oxide yellow; iron oxide red; titanium dioxide; gelatin; shellac

Ампули: acetic acid, glacial; sodium acetate; sodium chloride; вода за инжекции.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Вж. раздел 6.6. Препоръки при употреба.

6.3 Срок на годност

5 години от датата на производство.

Да не се използва след изтичане на срока на годност, отбелязан на опаковката.

Приготвеният разтвор е физически и химически стабилен в продължение на 24 часа. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, то този, който го използва, носи отговорност за времето и условията на съхранение, като те не трябва да превишават 24 часа и 2 - 8°C.



6.4 Специални условия на съхранение

Ампулите да се съхраняват при температура 15-30 °С.

6.5 Данни за опаковката

Капсулите NAVOBAN® са произведени от твърд желатин No 3, с жълта непрозрачна горна част и бяла непрозрачна долна част. Опаковката съдържа един блистер (PVC/PVDC или ALU/PVC) с 5 капсули.

Ампулите NAVOBAN® са от безцветно стъкло с два сини пръстена. Всяка опаковка съдържа една ампула.

6.6 Препоръки за употреба

Ампулите NAVOBAN® съдържат 5 mg/5 ml воден разтвор. Разтворът в ампулите е съвместим със следните разтвори за венозна употреба (1 mg трописетрон се разтваря в 20 ml): глюкоза 5% (т/об); манитол 10% (т/об); разтвор на Рингер; натриев хлорид 0.9% (т/об); калиев хлорид 0.3% (т/об) и левулоза 5% (т/об), както и с опаковките, в които те се предлагат (стъкло, PVC) и конвенционалните системи за венозното им приложение.

Опаковка

Капсули x 5 mg x 5

Амп. 5 ml (1mg/ml) x 1

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma Services Inc.
35, Lichtstrasse, 4056 Basel, Switzerland

Представител на притежателя на разрешението за употреба в България

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11А
Младост 4, София 1715
Тел: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА: ампули 5 ml: 20000701; капсули 5 mg: 20000700

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

20.12.1994 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА: 19.09.2000 г.

