

cl

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NAVOBAN® solution for injection/infusion 1 mg/ml - 5ml  
НАВОБАН инжекционен/инфузионен разтвор 1 mg/ml - 5ml

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активната съставка е: 1 $\alpha$ , Н5  $\alpha$ Н-8-метил-8-азабицикло(3.2.1)окт-3-алфаил)1Н-индол-3-карбоксилатхидрохлорид (=тропизетрон хидрохлорид).  
Всяка ампула съдържа 5.64 mg тропизетрон хидрохлорид (еквивалентен на 5 mg тропизетрон) в 5 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ампули: стъклена ампула, която съдържа воден разтвор за интравенозно (възрастни и деца) и перорално (деца) приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични 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, приложението трябва да се ограничи до пациенти с анамнеза за следоперативното гадене и повръщане.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### *Предотвратяване на гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия*

##### *Деца*

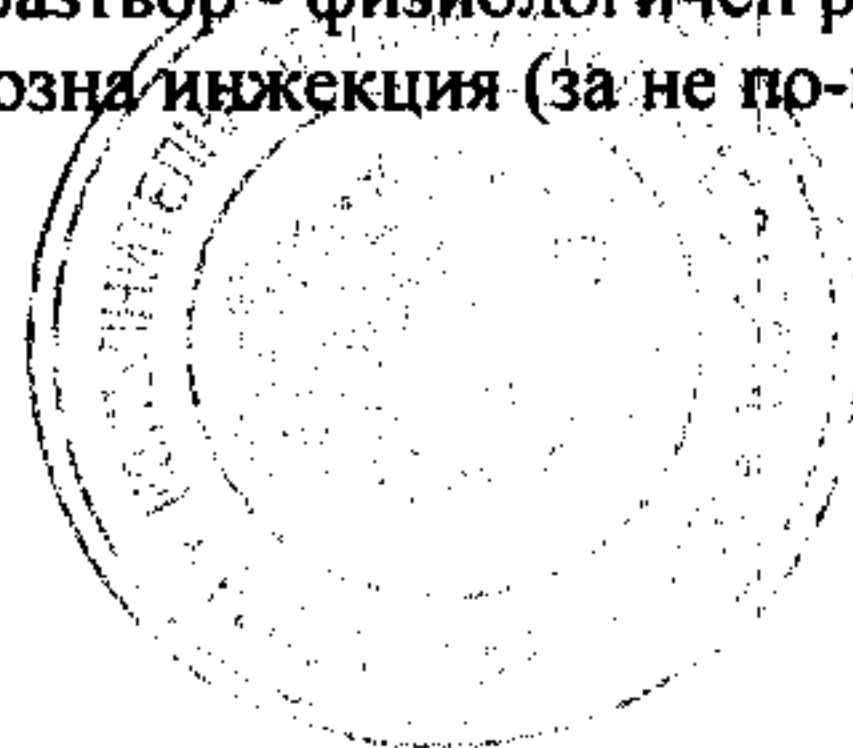
Препоръчаната дневна доза NAVOBAN® при деца над 2-годишна възраст е 0,2 mg/kg до максимална дневна доза от 5 mg. Препоръчва се през първия ден на химиотерапия NAVOBAN® да се приложи интравенозно, непосредствено преди химиотерапията в инфузия (разтворен в 100 ml инфузионен разтвор - физиологичен разтвор, Рингер, 5 % глюкоза, 5 % левулоза) или чрез бавна интравенозна инжекция (за не по-малко от 1 мин), последвано от перорално приложение от 2<sup>ри</sup> до 6<sup>ти</sup> ден.

NAVOBAN® може да се приема и като разтвор за пиене веднага след разтварянето на необходимото количество тропизетрон от ампулата в портокалов сок или 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, като през първия ден се прилага интравенозно, непосредствено преди химиотерапията в инфузия (разтворен в 100 ml инфузионен разтвор - физиологичен разтвор, Рингер, 5 % глюкоза, 5 % левулоза) или чрез бавна интравенозна инжекция (за не по-малко от 1 мин), последвано от перорално приложение от 2<sup>ри</sup> до 6<sup>ти</sup> ден.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3883 / 19.12.08
Одобрено:	27 / 25.12.08



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

### ***Лечение и предотвратяване на следоперативно гадене и повръщане***

#### ***Възрастни***

Препоръчаната доза NAVOBAN® е 2 mg приложена венозно в инфузия (разреден във физиологичен разтвор, разтвор на Рингер, 5 % глюкоза или 5 % леулоза) 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 тропизетрон, други 5-HT<sub>3</sub> рецепторни антагонисти или някое от помощните вещества на лекарството (вж. точка 6.1).

NAVOBAN® не трябва да се прилага при бременни (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

#### ***Приложение при бавни метаболизатори на спартеин/дебризоквин***

При болни, принадлежащи към тази група (около 8% от бялата раса), полуживота на елиминиране на тропизетрон е удължен (около 4-5 пъти по-продължителен, отколкото при бързите метаболизатори). 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 групата на бавните метаболизатори. 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 тропизетрон 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 метаболизатори на спартеин/дебризоквин. Независимо от този факт, не се налага редуция на препоръчаната доза от 5 mg за 6-дневен терапевтичен курс при тази група пациенти.

#### ***Приложение при хипертонии***

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***

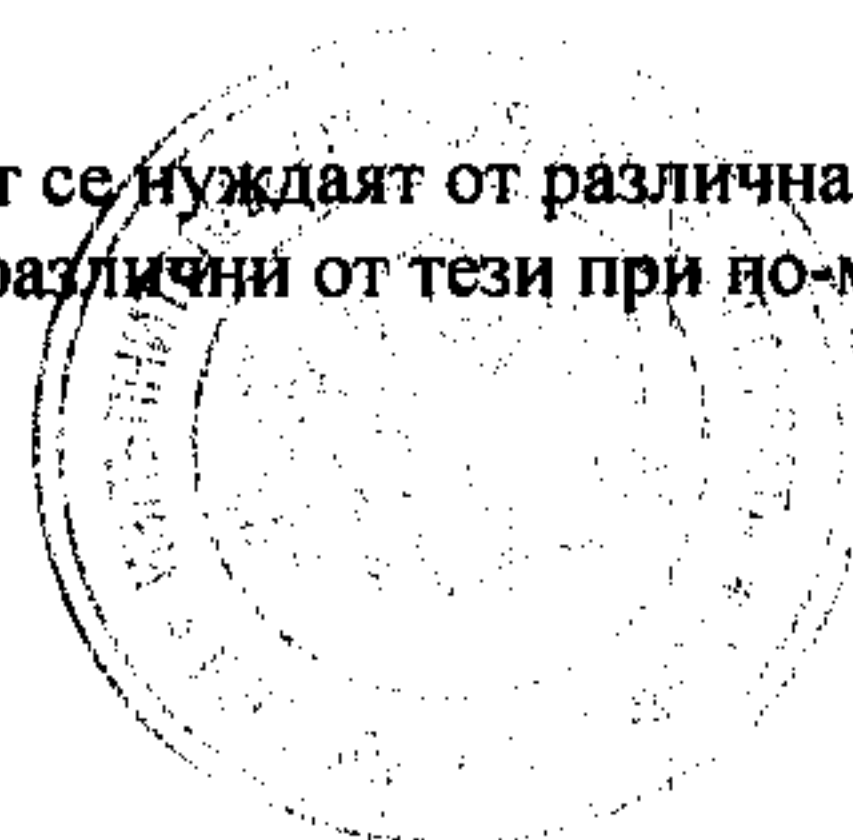
Повишено внимание е необходимо при употреба на NAVOBAN® при пациенти с ритъмни или проводни нарушения или при болни, лекувани с антиаритмици или β-адренергични блокери, защото опитът от едновременното приложение на NAVOBAN® и анестетици при подобни пациенти е ограничен.

#### ***Приложение при деца***

Установена е добра поносимост на NAVOBAN® при деца над 2-годишна възраст (вж. точка 4.2).

#### ***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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**  
Едновременното приложение с рифампицин или с други лекарства - индуктори на чернодробните ензими (напр. фенобарбитал) води до понижаване на плазмената концентрация на тропизетрон и следователно налага повишаване на дозата при бързите метаболитатори (но не и при бавните метаболитатори). Ефектът на цитохром Р450-ензимните инхибитори като циметидин върху плазмените нива на тропизетрон е нищожен и не налага адаптиране на дозата. Не са провеждани проучвания за взаимодействията между тропизетрон 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 удължаване 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**

Токсичността на тропизетрон при женски плъхове се представя чрез понижен брой бременности и ефекти върху продължителността на бременността в дози  $\geq 15$  mg/kg. При бременни плъхове и зайци се наблюдава ембриотоксичност при дози на тропизетрон, които причиняват майчина токсичност. Пери и постнаталното развитие се нарушава при поколенията на плъхове третирани с високи дози. ( $\geq 15$  mg/kg).

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

При плъхове, приложението на радиоизотопно маркиран тропизетрон, води до повишена радиоактивност на кърмата. Не е известно дали тропизетрон 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 лекарствения 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.

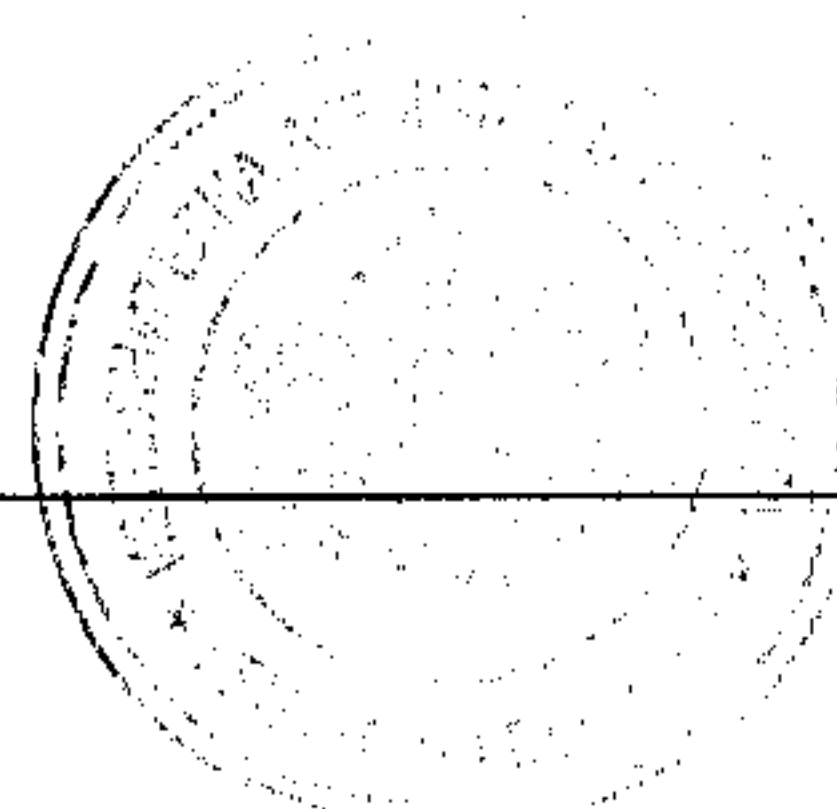
Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност (тип I реакции), както при останалите 5-HT<sub>3</sub> рецепторни антагонисти, включващи един или повече от изброените симптоми: зачервяване на лицето и/или генерализирана уртикария, стягане в гърдите, диспнея и хипотония.

Следващите нежелани лекарствени реакции, изброени в Таблица 1 са натрупани от клиничните проучвания с тропизетрон.

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са групирани според честотата, съгласно следните означения: *много чести* ( $\geq 1/10$ ); *чести* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *нечести* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *редки* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) *много редки* ( $< 1/10\ 000$ ), включително изолирани съобщения.

**Таблица 1** Нежелани лекарствени реакции съобщени в клинични проучвания

<b>Нарушения на имунната система</b>	
Нечести:	Свръхчувствителност
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести:	Главоболие
Чести:	Замаяност
Нечести:	Синкоп
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести:	хипотония, флъш
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести:	Диспнея



**Стомашно-чревни нарушения**

Много чести: Запек  
Чести: Диария, коремна болка

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Нечести: Генерализирана уртикария

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Чести: Умора  
Нечести: Гръден дискомфорт

**Пост-маркетингов опит:**

Следващите нежелани реакции са съобщени при приложение на NAVOBAN® след неговото одобрение. Тъй като тези съобщения са от популация с несигурен размер и са обект на смущаващи фактори не е възможно да се оцени по достоверен начин тяхната честота или да се установи причинна връзка с приема на лекарството.

Следните реакции на свръхчувствителност са наблюдавани рядко: обрив, еритем и анафилактични реакции/шок. В много редки случаи са наблюдавани колапс, сърдечно-съдов арест и бронхоспазъм. Някои от тях може да са причинени от съпътстваща терапия или от подлежащото заболяване.

**4.9 Предозиране**

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

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

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА****5.1 Фармакодинамични свойства**

**Фармакотерапевтична група:** 5-HT<sub>3</sub> рецепторен антагонист. АТС код: A04A A03

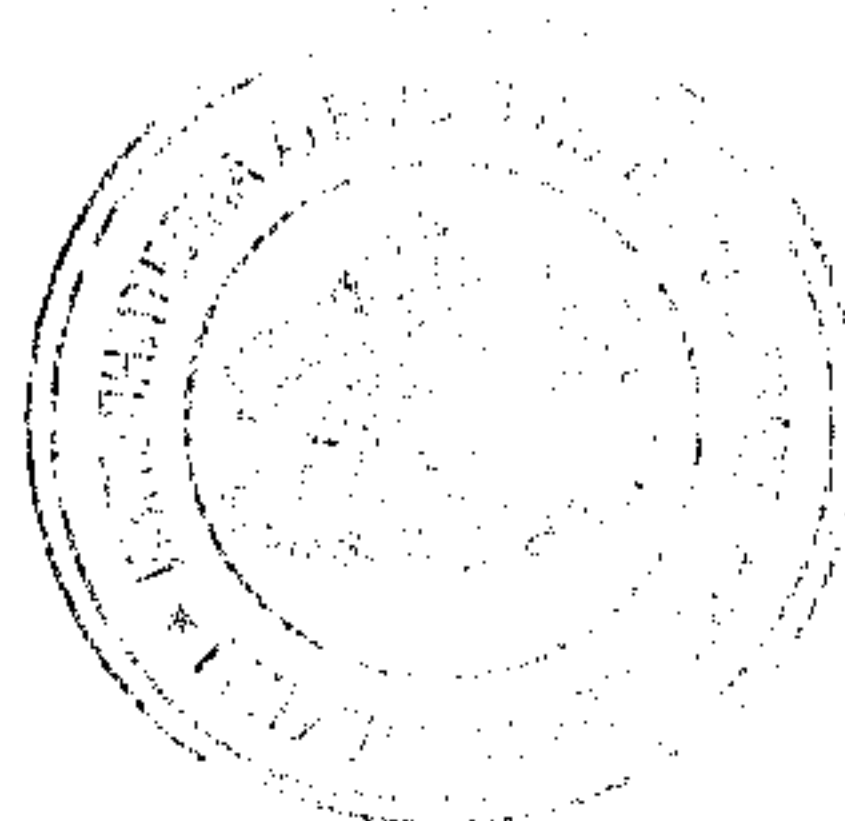
**Механизъм на действие**

Тропизетрон е мощен и високо селективен конкурентен антагонист на 5-HT<sub>3</sub>-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. Тропизетрон блокира избирателно активирането на пресинаптичните 5-HT<sub>3</sub> рецептори в периферните неврони на рефлексната дъга. Може да упражни и допълнителни преки въздействия върху 5-HT<sub>3</sub> рецепторите в ЦНС, посредством които се осъществява вагусовото влияние върху ареа постrema. Счита се, че това е механизмът, по който тропизетрон 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 стомашно-чревния тракт, като средният му полуживот е около 20 минути.

### Разпределение

Тропизетрон 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 тропизетрон 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-HT<sub>3</sub> рецепторите и не допринасят за фармакологичното действие на медикамента. Метаболизмът на тропизетрон 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 тропизетрона 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 при превенция на гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия, се счита, че кумулацията на лекарствения продукт няма клинично значение.

### Елиминиране

Полуживота на елиминиране ( $\beta$ -фаза) е около 8 часа при бързите метаболизатори, а при бавните метаболизатори може да бъде удължен до 45 часа (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Общият клирънс на тропизетрон 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. Това понижаване на извънбъбречния клирънс води до 4-5кратно удължаване на полуживота на елиминиране 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 тропизетрон в непроменен вид в урината.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

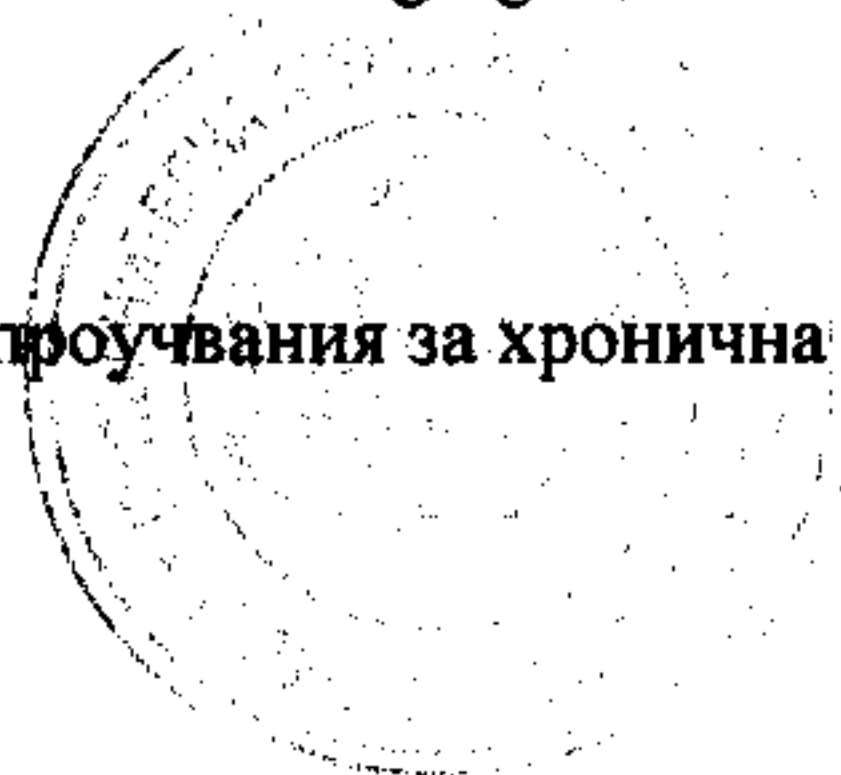
### Остра токсичност

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 е изследвана при перорално приложение в проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета с продължителност до 6 месеца.



При употреба на 100 пъти по-високи дози от препоръчаните при хора, за предотвратяване и лечение на следоперативно гадене и повръщане, се наблюдават леко спадане на телесното тегло и липса на апетит. Нетоксичните нива за плъхове са 16 mg/kg дневно и за кучета са до 20 mg/kg дневно.

#### *Интравенозно приложение*

Приложението на тропизетрон при кучета за период от 6 и 26 седмици предизвиква леко изразени клинични промени като повръщане, повишена саливация, повишена възбудимост и диария. Тези нежелани реакции са наблюдавани, макар и по-слабо изразени, и в контролната група и са обратими след прекратяване на приложението на продукта.

Не водещата до токсичност доза при кучета, основаваща се на проучванията варира между 3 и 10 mg/kg дневно (болусно приложение).

#### *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 тропизетрон. Допълнителни *in vitro* и *in vivo* изследвания потвърждават, че наблюдаваните ефекти в черния дроб при мъжки мишки 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. Ембриофеталното развитие също така е изследвано при маймуни.

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.

При маймуни циномоглус, на които е приложен тропизетрон в дози до 18 mg/kg дневно не се наблюдават нежелани реакции при женските и при плода. Експозицията на фетусите е потвърдена посредством измерване концентрациите на тропизетрон в плацентарна тъкан, серум и черен дроб от фетуса.

#### *Мутагенност*

Както *in vitro* така и *in vivo* проучванията за мутагенност не показват данни за мутагенен ефект на тропизетрон.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ампули: ледена оцетна киселина; натриев ацетат; натриев хлорид; вода за инжекции.

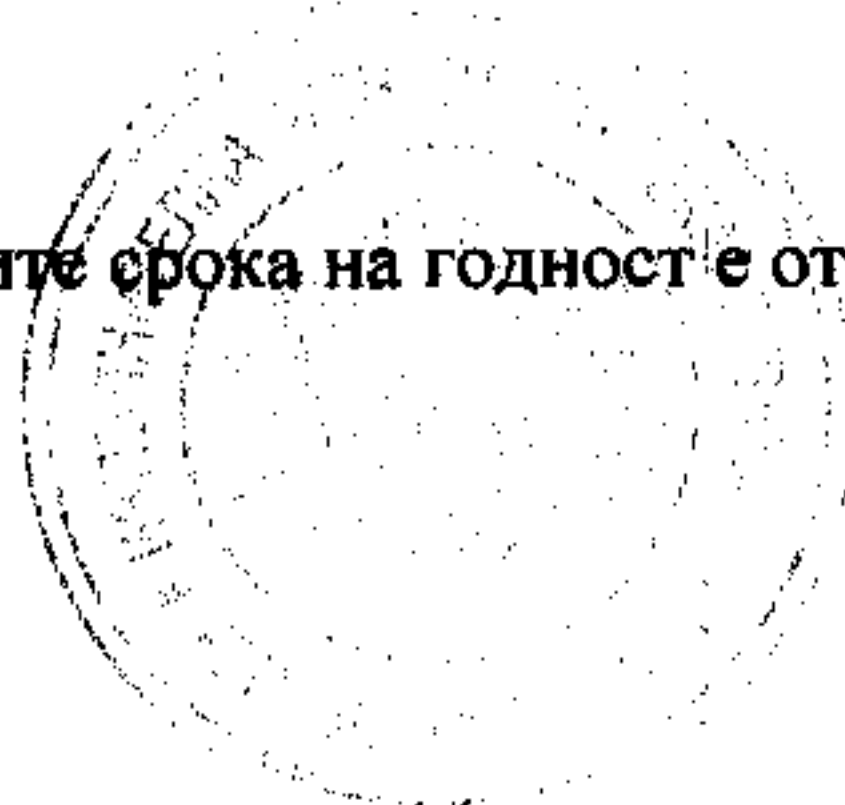
### **6.2 Несъвместимости**

Инжекционните разтвори, които са съвместими с разтвора в ампули NAVOBAN® са изброени в точка 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

### **6.3 Срок на годност**

Срока на годност за ампулите е 5 години.

Срока на годност е отбелязан върху опаковката. Върху ампулите срока на годност е отбелязан след буквите EXP.



Приготвеният разтвор е физически и химически стабилен в продължение най-малко на 24 часа. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Като се вземе в предвид риска от микробиологично замърсяване при приготвяне на инфузионния разтвор, разтвора трябва да се използва в рамките на осем часа след приготвянето. Съхранението трябва да се осъществява при температури от 2-8°C.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Ампулите трябва да се съхраняват при температура 15 - 30°C. Не е необходимо специално предпазване от слънчева светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Ампулите NAVOBAN® са от безцветно стъкло и съдържат прозрачен безцветен до много леко кафяво-жълт разтвор (48,49) и са обозначени с два сини пръстена. Налични са в опаковки от една и от пет ампули.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ампулите NAVOBAN® съдържат 5 mg/5 ml воден разтвор. Разтворът в ампулите е съвместим със следните инжекционни разтвори (1 mg тропизетрон разреден 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 леулоза 5% (т/об), както и с опаковките, в които те се предлагат (стъкло, PVC) и конвенционалните системи за венозното им приложение.

### **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma GmbH,  
Roonstrasse 25, D-90429 Nuernberg  
Германия

### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА**

ампули 5 ml: 20000701

### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

20.12.1994 г.

### **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

06.11.2007 г.

