

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Novaban 5 mg, capsules

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

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén capsule bevat 5 mg tropisetron, overeenkomend met 5,64 mg tropisetronhydrochloride.

Eén ampul van 5 ml bevat 5 mg tropisetron, overeenkomend met 5,64 mg tropisetronhydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Novaban 5 mg: capsules.

Novaban 5 mg/5 ml: oplossing voor injectie en infusie. De oplossing is helder, kleurloos tot zeer licht bruin-geel.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

- Preventie van door kankerchemotherapie opgewekte misselijkheid en braken.
- Behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.
- Voorkomen 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 voorgeschiedenis van postoperatieve misselijkheid en braken.

**4.2 Dosering en wijze van toediening****Preventie van door kankerchemotherapie opgewekte misselijkheid en braken***Kinderen*

De aanbevolen dosering voor gebruik van Novaban bij kinderen boven de twee jaar is 0,2 mg/kg, tot een maximale dagelijkse dosis van 5 mg per dag. Het wordt aanbevolen Novaban te geven op dag 1, kort voor de kankerchemotherapie als intraveneuze infusie (verdund in een gebruikelijke infusievloeistof zoals fysiologisch zout, Ringer's oplossing, glucose 5% of levulose 5%), of als langzame injectie (niet korter dan 1 minuut) gevolgd door orale toediening op dag 2 tot 6.

Novaban kan gegeven worden als drinkbare oplossing, die direct na mengen van de juiste hoeveelheid tropisetron uit de ampul met sinaasappelsap of cola ingenomen moet worden. Deze oplossing dient 's morgens, één uur voor het ontbijt ingenomen te worden.

*Volwassenen*

Het wordt aanbevolen Novaban te doseren als een 6-daagse kuur van 5 mg per dag: op de eerste dag kort voor de kankerchemotherapie als intraveneuze infusie (1 ampul verdund in een gebruikelijke infusievloeistof zoals fysiologisch zout, Ringer's oplossing, glucose 5% of levulose 5%) of als langzame injectie (niet korter dan 1 minuut), gevolgd door orale toediening op dag 2-6.

De capsules dienen 's morgens, één uur voor het ontbijt, ingenomen te worden met water.

Als deze dosering van Novaban onvoldoende effectief is kan het therapeutisch effect versterkt worden

door toediening van dexamethason.

*Gebruik bij langzame metaboliseerders van sparteïne/debrisoquine*

Bij patiënten die langzame metaboliseerders zijn, hoeft de gebruikelijke dosis van 5 mg bij een 6-daagse kuur niet te worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

*Gebruik bij patiënten met gestoorde lever- of nierfunctie*

Wanneer de aanbevolen 6-daagse kuur van 5 mg Novaban per dag wordt gegeven, is bij deze patiënten geen dosisreductie nodig (zie rubriek 5.2).

*Gebruik bij ouderen*

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

*Gebruik bij patiënten met hypertensie*

Bij patiënten met een manifeste hypertensie dienen dagelijkse doses van meer dan 10 mg Novaban te worden vermeden omdat daardoor een verdere toename van de bloeddruk kan optreden.

*Wijze van toediening*

Novaban glazen ampullen bevatten een 5 mg/5 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); Ringer's oplossing; natriumchloride 0,9% (g/v) en kaliumchloride 0,3% (g/v); en levulose 5% (g/v). De oplossingen zijn bovendien verenigbaar met de gebruikelijke typen containers (glas, PVC) en bijbehorende infusiesets.

Wanneer troebeling of een neerslag optreedt, dient het product te worden weggegooid.

**Behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken en preventie van postoperatieve misselijkheid en braken na een intra-abdominale gynaecologische ingreep**

*Volwassenen*

Het wordt aanbevolen Novaban te geven als intraveneuze infusie in een dosering van 2 mg (verdund in een gebruikelijke infusievloeistof zoals fysiologisch zout, Ringer's oplossing, glucose 5% of levulose 5%), of als langzame injectie (niet korter dan 30 seconden). Ter voorkoming van postoperatieve misselijkheid en braken dient Novaban kort voor inleiding van de anesthesie toegediend te worden.

*Gebruik bij langzame metaboliseerders van sparteïne/debrisoquine*

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

*Gebruik bij patiënten met gestoorde lever- of nierfunctie*

Wanneer de aanbevolen dosering van 2 mg wordt gegeven, is bij deze patiënten geen dosisreductie nodig (zie rubriek 5.2).

*Gebruik bij kinderen*

Er is momenteel geen ervaring met Novaban bij kinderen voor de behandeling of het voorkomen van postoperatieve misselijkheid en braken.

*Gebruik bij ouderen*

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

*Gebruik bij patiënten met hypertensie*

Bij patiënten met een manifeste hypertensie dienen dagelijkse doses van meer dan 10 mg Novaban te worden vermeden omdat daardoor een verdere toename van de bloeddruk kan optreden.

*Wijze van toediening*

Novaban glazen ampullen bevatten een 5 mg/5 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); Ringer's oplossing; natriumchloride 0,9% (g/v) en kaliumchloride 0,3% (g/v); en levulose 5% (g/v). De oplossingen zijn bovendien verenigbaar met de gebruikelijke typen containers (glas, PVC) en bijbehorende infusiesets.

Wanneer troebeling of een neerslag optreedt, dient het product te worden weggegooid.

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er dient rekening te worden gehouden met het potentiële risico van kruisovergevoeligheidsreacties met andere 5-HT<sub>3</sub> receptor-antagonisten.

##### *Gebruik bij patiënten met cardiale problemen*

Veranderingen in ECG, waaronder QT-verlenging, zijn gemeld met andere 5-HT<sub>3</sub> receptor-antagonisten.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartritme- en geleidingsstoornissen of bij patiënten die behandeld worden met antiarrhythmica of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. In deze patiëntengroepen bestaat weinig ervaring met het gelijktijdig gebruik van Novaban.

##### *Gebruik bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie*

Bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie dienen dagelijkse doses Novaban hoger dan 10 mg te worden vermeden, aangezien deze een verdere bloeddrukverhoging kunnen veroorzaken.

##### *Lactose*

Novaban capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van tropisetron met rifampicine of andere middelen die leverenzymen induceren (zoals fenobarbital, carbamazepine) leidt tot lagere plasmaconcentraties van tropisetron; derhalve kan een toename van de dosering nodig zijn. Zorgvuldige klinische controle is gewenst. Inname van de capsule met voedsel geeft een lichte verhoging van de biologische beschikbaarheid van tropisetron, van ongeveer 60% naar ongeveer 80%, die klinisch niet relevant is.

Er zijn geen interactiestudies gedaan met tropisetron en middelen die gebruikt worden tijdens de anesthesie.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### **Zwangerschap**

Er zijn nog niet voldoende of relevante gegevens beschikbaar om enig misvormend of foetotoxisch effect van tropisetron te beoordelen, wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap.

##### **Borstvoeding**

Aangezien er geen gegevens zijn over de excretie van tropisetron in moedermelk, verdient het de voorkeur om tropisetron niet te gebruiken wanneer borstvoeding wordt gegeven.

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

Er is geen informatie met betrekking tot de effecten van tropisetron op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er dient echter rekening te worden gehouden met het mogelijk optreden van duizeligheid en moeheid.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bij de aanbevolen dosering zijn de bijwerkingen voorbijgaand. De meest frequent gemelde bijwerking bij de aanbevolen dosering van 2 mg was hoofdpijn (24-27,7%), terwijl bij hogere doseringen obstipatie (9,5-15%) en, minder frequent, duizeligheid (3,6-6,8%), moeheid (2,4-9,6%) en maag-darmklachten zoals buikpijn (3,6-6,1%) en diarree (6,9-8,3%) werden gezien.

Langzame metabolisierders kunnen een grotere kans hebben op hoofdpijn en obstipatie dan snelle metabolisierders.

De bijwerkingen, vermeld in onderstaande tabel, zijn verzameld uit klinische studies met tropisetron en post-marketing ervaring.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, volgens 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).

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms:	Overgevoeligheid, gegeneraliseerde urticaria.
Niet bekend*:	Anafylactische shock, bronchospasme.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn.
Vaak:	Duizeligheid.
Soms:	Syncope.
<b>Hartaandoeningen</b>	
Niet bekend*:	Cardiovasculair arrest*.
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms:	Opvliegers, hypotensie.
Niet bekend*:	Arritmieën, circulatoire collaps*.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms:	Dyspneu, beklemd gevoel op de borst.
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Obstipatie.
Vaak:	Abdominale pijn, diarree.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Niet bekend*:	erytheem, rash.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak:	Moeheid.

\*Op basis van post-marketing meldingen. Aangezien deze meldingen een populatie van onbekende grootte betreffen en onderhevig zijn aan storende factoren, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie te maken.

#### 4.9 Overdosering

*Symptomen:* Bij herhaalde toediening van zeer hoge doses zijn hallucinaties en, bij patiënten met pre-existente hypertensie, een stijging van de bloeddruk waargenomen.

*Behandeling:* Symptomatische behandeling met frequente controle van vitale kenmerken en nauwgezette observatie van de patiënt zijn noodzakelijk.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Serotonine (5-HT<sub>3</sub>) antagonist, ATC code: A04AA03.

Tropisetron is een zeer sterke en selectieve competitieve antagonist van de 5-HT<sub>3</sub> receptor, een groep van serotoninereceptoren die zich op perifere neuronen en in het CZS bevindt. Verondersteld wordt dat door chirurgie en onder invloed van sommige stoffen, waaronder een aantal chemotherapeutica, serotonine (5-HT) uit enterochromaffine-achtige cellen in de darmmucosa vrijkomt en de emetische reflex met het begeleidende gevoel van misselijkheid op gang wordt gebracht. Tropisetron blokkeert selectief de excitatie van de presynaptische 5-HT<sub>3</sub> receptoren van de perifere neuronen in deze reflex en oefent bovendien mogelijk een direct effect uit op 5-HT<sub>3</sub> receptoren in het CZS die zorgen voor de vagale invoer in de area postrema. Aangenomen wordt dat deze effecten het anti-emetische effect van tropisetron verklaren. Tropisetron is 24 uur werkzaam.

In studies waarin Novaban gedurende meerdere chemo-therapiekuuren werd toegediend, namen de effecten tijdens vervolkguren weliswaar iets af, maar voor een adequaat therapeutisch effect was geen verhoging van de dosis nodig.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tropisetron wordt vrijwel volledig geabsorbeerd (meer dan 95%) uit het maag-darmkanaal, waarbij de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 20 minuten bedraagt. De maximale plasmaconcentratie wordt binnen 3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid hangt af van de dosis en is ongeveer 60% bij een dosis van 5 mg en is hoger (tot 100%) bij een dosis van 45 mg. Tropisetron wordt voor ongeveer 71% op een niet-specifieke manier aan plasma-eiwitten (voornamelijk alfa<sub>1</sub>-glycoproteïnen) gebonden. Het verdelingsvolume bedraagt 400-600 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:faeces verhouding 5:1). De metabolieten hebben een veel geringer effect op de 5-HT<sub>3</sub> receptor en dragen niet bij aan het farmacologisch effect van het geneesmiddel. Het metabolisme van tropisetron is gebonden aan het genetisch bepaalde sparteïne/debrisoquine polymorfisme.

Van ongeveer 8% van de Kaukasische populatie is bekend dat zij langzaam metaboliseren via het sparteïne/debrisoquinemechanisme.

De eliminatiehalfwaardetijd (bèta-fase) bedraagt ongeveer 8 uur bij snelle metaboliseerders, bij langzame metaboliseerders kan deze tot wel 45 uur zijn verlengd. Wanneer Novaban echter intraveneus werd toegediend aan gezonde vrijwilligers die langzaam metaboliseren, in doseringen tot 40 mg tweemaal daags over een periode van 7 dagen, traden er geen ernstige bijwerkingen op. Deze waarnemingen duiden erop dat er de gebruikelijke dosis van 5 mg niet verlaagd hoeft te worden bij langzame metaboliseerders.

De totale klaring van tropisetron bedraagt ongeveer 1 l/min, waaraan de renale klaring ongeveer 10% bijdraagt. Bij patiënten die langzaam metaboliseren is de totale klaring gereduceerd tot 0,1 l/min hoewel de renale klaring gelijk blijft. Deze reductie van de niet-renale klaring leidt tot een ongeveer 4-5 maal langere eliminatiehalfwaardetijd en tot 5-7 maal grotere AUC-waarden. In vergelijking met snelle metaboliseerders zijn de C<sub>max</sub> en het verdelingsvolume niet verschillend. Bij langzame 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 meervoudige toediening, waardoor bij herhaalde toediening een dosisafhankelijke stijging van de plasmaspiegels kan ontstaan. Deze stapeling heeft alleen een farmacokinetische betekenis bij doses die hoger zijn dan 2 maal daags 10 mg Novaban. Zelfs bij langzame metaboliseerders blijft de totale belasting met het geneesmiddel onder deze omstandigheden nog ver binnen de grenzen die door patiënten worden verdragen en, bij de aanbevolen dosering is dit ook klinisch geen probleem.

#### Patiënten met gestoorde lever- of nierfunctie

Bij patiënten met acute hepatitis of leversteatose verandert de farmacokinetiek van tropisetron niet.

Patiënten met levercirrose of een gestoorde nierfunctie kunnen daarentegen plasmaconcentraties hebben

die 50% hoger zijn dan die gemeten bij gezonde vrijwilligers, die snelle metabolisateurs van sparteïne/debrisoquine zijn. Wanneer echter de aanbevolen dosering van 2 mg wordt gegeven, is bij deze patiënten geen dosisreductie nodig.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij de rat werd na toediening van radio-actief gemerkt tropisetron radioactiviteit in de moedermelk uitgescheiden. Omdat het niet bekend is of tropisetron in de moedermelk wordt uitgescheiden, dienen vrouwen die met Novaban worden behandeld geen borstvoeding te geven.

Tropisetron bleek in een aantal *in vitro* en *in vivo* testen niet mutageen te zijn. Uit studies waarbij de carcinogeniteit in muizen en ratten werd onderzocht, werd alleen bij mannelijke muizen een verhoogde incidentie van leverceladenomen gezien bij hoge doseringen vanaf 30 mg/kg/dag. Verdere studies hebben bevestigd dat dit resultaat soort- en seksespecifiek is.

In proefdieren blokkeert tropisetron, net als andere 5-HT<sub>3</sub> antagonisten, kalium-kanalen in het hart bij doses die enigszins hoger zijn dan die therapeutisch zijn aanbevolen. Natrium-kanalen werden beïnvloed bij hogere doses.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### *Capsules:*

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Maïszetmeel

Lactose

Gelatine

Geel ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)

Titaandioxide (E 171)

Schellak.

#### *Oplossing voor injectie en infusie:*

Azijnzuur

Natriumacetaat trihydraat

Natriumchloride

Water.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

De verdunde oplossingen zijn fysisch en chemisch minstens 24 uur stabiel. Gezien vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de duur en de omstandigheden van bewaring onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zouden niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2-8°C.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Capsules: geen.

Oplossing voor injectie en infusie: bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Capsules 5 mg:* Novaban 5 mg capsules zijn verkrijgbaar in PVC/PVDC doordrukstrips met 5 capsules elk. Elke verpakking bevat 1 strip. De capsules zijn harde gelatinecapsules (No 3) met een ondoorzichtige gele bovenzijde, waarop in rood NVR staat weergegeven, en een ondoorzichtige witte onderzijde met daarop de code-aanduiding EA en de sterkte van 5 mg in rood.

*Oplossing voor injectie en infusie:* Novaban 5 mg/5 ml ampullen zijn verkrijgbaar in doosjes van 1 stuk. De ampullen zijn van ongekleurd glas.

Niet alle verpakkingsgrootten hoeven verkrijgbaar te zijn.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

ALKOPHARMA Sàrl  
45-47, route d'Arlon  
1140 Luxemburg  
Luxemburg

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder RVG 15202 (capsules 5 mg) en RVG 15203 (oplossing voor injectie en infusie 5 mg/5 ml).

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

**Eerste verlening van de vergunning:** 26 februari 1992

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 21 december 2011.