

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tropisetron Altan 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 1 mg de tropisetron (equivalente a 1,128 mg de hidrocloreto de tropisetron)

Una ampolla de 2 ml contiene 2 mg de tropisetron (como hidrocloreto de tropisetron).

Una ampolla de 5 ml contiene 5 mg de tropisetron (como hidrocloreto de tropisetron).

Excipientes con efecto conocido:

Una ampolla de 2 ml contiene 6.98 mg (0.30 mmol) de sodio

Una ampolla de 5 ml contiene 17.45 mg (0.76 mmol) de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión intravenosa.

La solución es transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.
- Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes que son sometidos a una cirugía ginecológica intra-abdominal. Con el fin de optimizar la relación riesgo-beneficio, su uso deberá limitarse a pacientes con una historia conocida de náuseas y vómitos postoperatorios.

Prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia del cáncer.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento y prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.

Adultos

La dosis recomendada de Tropisetron Altan es de 2 mg, administrada por vía intravenosa, bien en forma de perfusión, o bien en forma de inyección lenta. En el caso de prevención de náuseas y vómitos postoperatorios, Tropisetron Altan deberá ser administrado poco antes de la inducción de la anestesia.

Población pediátrica

No se dispone actualmente de experiencia con el uso de Tropisetron Altan en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños.

Prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia del cáncer

Adultos

En adultos la dosis recomendada de Tropisetron Altan es de 5 mg/día durante 6 días, administrado por vía intravenosa el día 1, antes de la quimioterapia, bien en forma de perfusión o bien en forma de inyección lenta, seguida de una administración oral durante los días 2 a 6.

Población pediátrica

En niños de más de 2 años de edad la dosis recomendada de Tropisetron Altan es de 0,2 mg/kg hasta una dosis máxima diaria de 5 mg. Se recomienda la administración de Tropisetron Altan por vía intravenosa el día 1, antes de la quimioterapia, bien en forma de perfusión o bien en forma de inyección lenta, seguida de una administración oral durante los días 2 a 6.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha observado que los pacientes de edad avanzada requieran dosis diferentes a los de pacientes más jóvenes.

Pacientes con alteraciones de la función hepática o renal

No es necesario reducir la dosis en estos pacientes cuando se administra las dosis recomendadas (ver sección 4.4 y 5.2).

Pacientes con hipertensión

En pacientes con hipertensión no controlada, deberán evitarse dosis diarias de Tropisetron Altan superiores a 10 mg, dado que puede causar un incremento adicional de la presión arterial.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

En los pacientes con un metabolismo lento no es necesario reducir las dosis recomendadas (ver sección 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Perfusión: diluida en una solución de perfusión normal, como suero salino, solución de Ringer, glucosa 5%, o levulosa 5%.

Inyección lenta : la duración del tiempo de inyección no debe ser inferior a 30 segundos para la dosis de 2 mg y de 1 minuto para la dosis de 5 mg.

Solución oral: la composición de este medicamento permite, en caso necesario, su administración por vía oral, inmediatamente después de diluir la cantidad apropiada de tropisetron procedente de la ampolla, en zumo de naranja o cola, y deberá ingerirse por la mañana, una hora antes de ingerir cualquier alimento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberá tenerse en cuenta el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros antagonistas de los receptores 5-HT₃.

Uso en pacientes con alteraciones cardíacas

Se han notificado cambios en el ECG incluyendo prolongación del intervalo QT con otros antagonistas 5-HT₃. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes con trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco o en pacientes tratados con agentes antiarrítmicos, o con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT. En estos grupos de pacientes, se dispone de una experiencia limitada con el uso concomitante de tropisetron.

Uso en pacientes con hipertensión no controlada

En pacientes con hipertensión no controlada, debe evitarse el uso de dosis diarias de Tropisetron Altan mayores de 10 mg ya que pueden provocar un aumento de la presión arterial.

Pacientes con trastornos de la función hepática o renal

No se produce ningún cambio en la farmacocinética de tropisetron en los pacientes con hepatitis aguda o esteatosis hepática. En contraposición, los pacientes con cirrosis hepática o disfunción renal pueden

presentar concentraciones plasmáticas hasta en un 50% superior a las halladas en voluntarios sanos correspondientes al grupo de metabolizadores rápidos de esparteína/debrisoquina. No obstante, no es necesario reducir la dosis en estos pacientes, cuando se administra las dosis recomendadas.

Metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

En los pacientes que pertenecen a este grupo (aprox. el 8% de la población caucásica), se prolonga la vida media de eliminación del tropisetron (4-5 veces más larga que en los metabolizadores rápidos). No obstante, cuando Tropisetron Altan se administró por vía i.v. a dosis de hasta 40 mg dos veces al día, durante un período de 7 días a voluntarios sanos que eran metabolizadores lentos, no se produjeron reacciones adversas graves. Por tanto, no es necesario reducir la dosis en estos pacientes, cuando se administra a las dosis recomendadas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada dosis de 5 mg/5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de tropisetron con rifampicina o con otros fármacos inductores de enzimas hepáticas (p.ej. fenobarbital, carbamazepina) produce concentraciones plasmáticas más bajas de tropisetron, y por lo tanto puede requerirse un aumento de la dosis en metabolizadores rápidos (pero no en metabolizadores lentos). Se requiere un cuidadoso seguimiento clínico.

Los efectos de los inhibidores del enzima citocromo P450, como cimetidina, sobre los niveles plasmáticos de tropisetron, son insignificantes y no requieren ajuste de dosis.

Se han observado prolongaciones del intervalo QTc no significativas clínicamente. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administra tropisetron concomitantemente con otros fármacos susceptibles de prolongar el intervalo QTc.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En ratas y conejos hembra preñadas se observó toxicidad embrionaria a dosis de tropisetron que causaron toxicidad materna.

No se obtuvo evidencia de un efecto teratogénico. Se presentaron alteraciones en el desarrollo peri y postnatal de las crías de ratas tratadas con dosis altas (≥ 15 mg/kg). Dado que Tropisetron Altan no ha sido estudiado durante el embarazo en humanos, no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Lactancia

En la rata, tras la administración de tropisetron marcado se excretó radioactividad en la leche. No se sabe si tropisetron pasa a la leche materna, por lo que las madres bajo tratamiento con Tropisetron Altan deberán suspender la lactancia.

Fertilidad

Se demostró la toxicidad de tropisetron en ratas hembras mediante una disminución en la tasa de embarazos y en los efectos sobre la duración de la gestación a dosis ≥ 15 mg/kg

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos de los efectos de tropisetron sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posible aparición de mareo y fatiga.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son pasajeras a la dosis recomendada. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia a la dosis de 2 mg, fue cefalea (24-27,7%), mientras que a dosis más elevadas fue estreñimiento (9,5-15%), y menos frecuentemente se observó, sensación de mareo (3,6-6,8%), fatiga (2,4- 9,6%) y trastornos gastrointestinales, tales como dolor abdominal (3,6-6,1%) y diarrea (6,9-8,3%).

Los pacientes que son metabolizadores lentos es más probable que experimenten cefalea y estreñimiento que los pacientes que son metabolizadores rápidos.

Como con otros antagonistas de los receptores 5-HT₃, se han observado, reacciones de hipersensibilidad (“reacciones tipo I”) con uno o más de los síntomas siguientes: ruborización y/o urticaria generalizada, disnea, molestia torácica e hipotensión.

Las siguientes reacciones adversas, detalladas en la Tabla 1, se han acumulado a partir de ensayos clínicos con tropisetron y de la experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se enumeran según la frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, urticaria generalizada
Frecuencia no conocida	Broncoespasmo*, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
Poco frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	
No conocida	Paro cardíaco*
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Frecuencia no conocida	Arritmia*, Colapso circulatorio*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, molestia torácica
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estreñimiento
Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Eritema*, erupción*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga

* Basado en notificaciones post-comercialización. Dado que estos informes provienen de una población de tamaño incierto y están sujetas a factores de confusión, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia.

4.9. Sobredosis

Síntomas: A dosis repetidas muy altas, se han observado alucinaciones y (en los pacientes con hipertensión previa) un aumento de la tensión arterial.

Tratamiento: Se recomienda un tratamiento sintomático con monitorización frecuente de los signos vitales, así como una estrecha vigilancia del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la serotonina (5-HT₃). Código ATC: A04A A03.

Tropisetron es un antagonista competitivo selectivo muy potente de los receptores 5-HT₃, una subclase de los receptores de la serotonina localizados en las neuronas periféricas y dentro del SNC.

La cirugía y el tratamiento con ciertas sustancias, incluyendo ciertos agentes quimioterápicos provocan la liberación de la serotonina (5-HT) de las células tipo enterocromafines en la mucosa visceral e inician el reflejo de la emesis, junto con su correspondiente sensación de náuseas.

Tropisetron bloquea selectivamente la excitación de los receptores 5-HT₃ presinápticos de las neuronas periféricas durante este reflejo, y puede ejercer acciones directas adicionales dentro del SNC sobre los receptores 5-HT₃, mediando las acciones del estímulo vagal hacia el área postrema. Estos efectos se consideran el principal mecanismo de acción del efecto antiemético del tropisetron.

Tropisetron posee una duración de acción de 24 horas que permite una administración única al día que permite una administración única al día.

En los estudios en los que Tropisetron ha sido administrado durante ciclos múltiples de quimioterapia, el tratamiento ha seguido siendo efectivo. Tropisetron previene las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia del cáncer sin causar efectos secundarios extrapiramidales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tropisetron se absorbe casi completamente (más de un 95%) en el tracto gastrointestinal, con una vida media de absorción de aproximadamente 20 minutos.

Distribución

El tropisetron se une en un 71% a las proteínas plasmáticas (especialmente α 1-glicoproteínas) de forma no específica.

En adultos el volumen de distribución es de 400-600 L; en niños de 3 a 6 años es de 145 L aproximadamente y en niños de 7 a 15 años es de 265 L aproximadamente.

Metabolismo o Biotransformación

La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es dependiente de la dosis y es del 60% a una dosis de 5 mg y mayor (hasta 100%) a una dosis de 45 mg.

En niños la biodisponibilidad absoluta y semivida terminal fue similar a la de los voluntarios sanos.

El metabolismo de tropisetron se produce por hidroxilación en las posiciones 5, 6 ó 7 del anillo indol, seguida de una reacción de conjugación, dando glucurónidos o sulfatos, y excreción en la orina o bilis (relación orina/heces, 5:1). Los metabolitos presentan una potencia muy reducida frente a los receptores 5-HT₃ y no contribuyen a la acción farmacológica del fármaco. El metabolismo de tropisetron está ligado al polimorfismo de esparteína/debrisoquina determinado genéticamente. Se sabe que aproximadamente el 8% de la población caucásica son metabolizadores lentos para la vía esparteína/debrisoquina.

Eliminación

La vida media de eliminación (fase β) es de aprox. 8 horas en los metabolizadores rápidos; en los metabolizadores lentos podría llegar a 45 horas (ver sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). El aclaramiento total de tropisetron es de aproximadamente 1 L/min. con un aclaramiento renal de aproximadamente el 10%. En los metabolizadores lentos, el aclaramiento total se reduce a 0,1- 0,2 L/min., aunque el aclaramiento renal permanece inalterado. Esta reducción del aclaramiento no renal provoca una vida media de eliminación de 4 a 5 veces más larga y valores AUC de 5 a 7 veces más altos.

Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y volumen de distribución no muestran diferencia alguna en comparación con los metabolizadores rápidos. En los metabolizadores lentos, se excreta en orina una mayor proporción de tropisetron inalterado que en los metabolizadores rápidos.

Los enzimas hepáticos que intervienen en el metabolismo de tropisetron pueden saturarse durante dosis múltiples, lo que podría conducir a un aumento de los niveles plasmáticos del fármaco de forma dosisdependiente, durante administraciones repetidas. Esta acumulación es sólo farmacocinéticamente relevante a dosis superiores a 10 mg de Tropisetron Altan, dos veces al día. No obstante, incluso en los metabolizadores lentos la exposición total al fármaco bajo estas condiciones es permisible dentro de los niveles tolerados por los pacientes y no debe suponer ningún problema clínico, siempre y cuando no se excedan las dosis recomendadas.

Pacientes con alteración de la función renal o hepática

No se observa cambios en la farmacocinética de tropisetron en pacientes con hepatitis aguda o enfermedad de hígado graso. En cambio, los pacientes con cirrosis hepática o insuficiencia renal pueden tener concentraciones plasmáticas de hasta un 50% superior a las halladas en voluntarios sanos que pertenecen al grupo de metabolizadores rápidos de la esparteína/debrisoquina. No obstante, no es necesaria una reducción de la dosis en estos pacientes cuando se administra la dosis recomendada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En la rata, tras la administración de tropisetron marcado se excretó radioactividad en la leche. No se sabe si tropisetron pasa a la leche materna y por lo tanto los pacientes bajo tratamiento con tropisetron deberán suspender la lactancia.

El tropisetron estuvo desprovisto de actividad mutagénica en una batería de ensayos in-vitro e in-vivo. En los estudios realizados sobre potencial carcinogénico en ratones y ratas, se observó únicamente en ratones machos una incidencia incrementada de adenomas de las células hepáticas, a dosis altas a partir de 30 mg/kg/día. Otros estudios han confirmado, que este resultado es específico de la especie y del sexo.

En animales de experimentación, tropisetron, al igual que otros antagonistas 5-HT₃, bloqueó los canales de potasio cardíacos a dosis ligeramente superiores a las recomendadas terapéuticamente. Los canales de sodio se vieron afectados a dosis más elevadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Acetato de sodio trihidrato
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Las soluciones diluidas son física y químicamente estables durante al menos 24 horas. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador y no debe exceder las 24 horas a 2 – 8°C.

Si se observa que el líquido es turbio o presenta precipitados, deberá desecharse el producto.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Las ampollas de Tropisetron Altan son de vidrio tipo I transparente e incoloro. Tropisetron Altan se presentan en envases de 1 y 5 ampollas de 2 ml y en envases de 1 ampolla de 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las ampollas de vidrio de Tropisetron Altan contienen una solución acuosa de 2mg/2 ml y 5 mg/5 ml. Estas soluciones son compatible con las siguientes soluciones de perfusión (1 mg de tropisetron diluido en 20 ml): glucosa 5% (p/v); manitol 10% (p/v); solución de Ringer; cloruro de sodio 0,9% (p/v) y cloruro de potasio 0,3% (p/v); y levulosa 5% (p/v). Las soluciones son también compatibles con los tipos de envase habituales (vidrio, PVC) y sus correspondientes equipos de perfusión.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide, 6. Portal 2. 1ª planta. Oficina F
Edificio Prisma
28230 Las Rozas. Madrid
ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO