

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Navoban 2 mg / 2 ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una ampolla de 2 ml contiene 2 mg de tropisetron, que corresponden a 2,256 mg de hidrocloreto de tropisetron .

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión intravenosa.

La solución es transparente, incolora o muy ligeramente amarilla marronosa.

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.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de Navoban es de 2 mg, administrada por vía intravenosa, bien en forma de perfusión (diluida en una solución de perfusión normal, como suero salino, solución de Ringer, glucosa 5% o levulosa 5%), o bien en forma de inyección lenta (no inferior a 30 segundos). En el caso de prevención de náuseas y vómitos postoperatorios, Navoban deberá ser administrado poco antes de la inducción de la anestesia.

Uso en metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

En los pacientes con un metabolismo lento no es necesario reducir la dosis normal de 2 mg (ver sección 5.2).

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática o renal

No es necesario reducir la dosis en estos pacientes, cuando se administra la dosis recomendada de 2 mg (ver sección 5.2).

Uso en niños

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

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Uso en pacientes con hipertensión

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

Método de administración

Las ampollas de vidrio de Navoban contienen una solución acuosa de 2 mg/2 ml. Esta solución es 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 infusión.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al tropisetron o a alguno de los excipientes (ver 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 Navoban.

Uso en pacientes con hipertensión no controlada

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

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.

Se requiere un cuidadoso seguimiento clínico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no se dispone de datos suficientes o relevantes para evaluar cualquier efecto de malformación o fetotóxico de tropisetron cuando se administra durante el embarazo.

Por lo tanto, como medida de precaución, es preferible no utilizar tropisetron durante el embarazo.

Lactancia

Puesto que no se dispone de datos sobre la excreción de tropisetron en la leche materna, es preferible no utilizarlo durante el periodo de lactancia.

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.

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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El tropisetron se une en un 71% a las proteínas plasmáticas (especialmente alfa1-glicoproteínas) de forma no específica. El volumen de distribución es de 400-600 l.

El metabolismo del tropisetron se produce por hidroxilación en las posiciones 5, 6 ó 7 de su anillo indol seguida de una reacción de conjugación, dando glucuronidos 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 del tropisetron está ligado al polimorfismo de esparteína/debrisoquina determinado genéticamente. Se sabe que aproximadamente el 8% de la población caucasiana son metabolizadores lentos para la vía esparteína/debrisoquina.

La semivida de eliminación (fase beta) es de aprox. 8 horas en los metabolizadores rápidos; en los metabolizadores lentos es más prolongada (4 a 5 veces la de los metabolizadores rápidos) y podría llegar a 45 horas. Sin embargo, cuando se administra Navoban por vía intravenosa a dosis de hasta 40 mg dos veces al día durante un periodo de 7 días a voluntarios sanos que se sabe que son metabolizadores lentos, no han aparecido reacciones adversas graves. Estas observaciones indican que los pacientes con un metabolismo lento no necesitan una reducción de la dosis normal de 2 mg.

El aclaramiento total del 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 l/min., aunque el aclaramiento renal permanece inalterado. Esta reducción del aclaramiento no renal provoca una semivida de eliminación de 4 a 5 veces más larga y valores AUC de 5 a 7 veces más altos. Los valores de C_{máx} 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 del 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 Navoban, 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, con la dosis recomendada.

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% superiores 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 de 2 mg.

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 tratados con Navoban no debe utilizar durante el periodo de 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
Acetato de sodio trihidrato
Cloruro de sodio
Agua.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto las soluciones de perfusión que se mencionan en la sección 4.2, dentro de “Método de administración”.

6.3 Periodo de validez

5 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las ampollas de Navoban son de vidrio incoloro. Están disponibles en envase de 1 y 5 ampollas. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS GENOPHARM
2 rue Niels Bohr. Bat 4b
F-77400 Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.683

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

Fecha de la primera autorización: 8 Agosto 1998

Fecha de la renovación de la autorización: 10 Febrero 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2011