

P

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edronax tabl. 4 mg

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EDRONAX 4 mg tablets  
ЕДРОНАКС 4 mg таблетки

ИСПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	2910 / 05.09.08
Одобрено:	21 / 29.07.08

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: ребоксетин (*reboxetine*) 4,0 mg (еквивалентен на 5,224 mg ребоксетин метансулфонат (*reboxetine methanesulphonate*)).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки от 4 mg: кръгли, бели, изпъкнали, с диаметър 8 mm, с делителна черта от едната страна, маркирани с "P" отляво на делителната черта и с "U" отдясно, а на обратната страна са маркирани със "7671".

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1 Терапевтични показания

Ребоксетин е показан за лечение на остър стадий на депресивни състояния/голям депресивен епизод и за поддържащо лечение при пациенти, които са се повлияли добре от първоначалното лечение.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките Edronax се приемат перорално.

## Употреба при възрастни

Препоръчаната терапевтична доза е 4 mg 2 пъти дневно (8 mg дневно), приети през устата. При започване на лечението може да се даде препоръчаната терапевтична доза. След 3-4 седмици дозата може да се повиши до 10 mg дневно в случай на незадоволителен клиничен отговор. Максималната дневна доза не бива да надвишава 12 mg. До момента не е уточнена минималната ефективна доза.

## Употреба при пациенти в старческа възраст

В клиничните изпитвания, проведени при пациенти в напреднала възраст, ребоксетин е прилаган в доза от 2 mg два пъти дневно. Безопасността и ефективността обаче не са установени спрямо плацебо. Поради това, както и останалите антидепресанти, които не са оценени в плацебо-контролирани проучвания, ребоксетин не може да бъде препоръчан.

## Употреба при деца

Употребата при деца не се препоръчва, тъй като ефективността и безопасността в тази възрастова група не са изследвани.

## Употреба при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност



Началната доза при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност трябва да бъде 2 mg 2 пъти дневно, след което би могла да бъде повишена съобразно индивидуалната поносимост на пациентите.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ребоксетин или някое от помощните вещества.

Ребоксетин е противопоказан при бременност и кърмене.

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

В клинични проучвания ребоксетин не е изследван при пациенти с конвулсии и тъй като има редки съобщения за припадъци по време на тези клинични изпитвания, при пациенти с анамнеза за припадъци, той трябва да се прилага под строг контрол и употребата трябва да се преустанови незабавно при поява на припадък.

Едновременната употреба на моноаминоксидазни инхибитори и ребоксетин трябва да се избягва с оглед на възможния риск (тираминоподобен ефект) в резултат от техните механизми на действие.

Едновременната употреба на ребоксетин и други антидепресанти (трициклични антидепресанти, MAO-инхибитори, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (СИОЗС) и литий) не е проучена в клинични изпитвания.

Както при всички антидепресанти, по време на клиничните изпитвания са наблюдавани някои случаи на преход от депресивно състояние към маниакална/хипоманиакална фаза. Поради това се препоръчва строго наблюдение при пациенти с биполарно разстройство.

Рискът от опит за самоубийство е характерен за депресиите и би могъл да персистира до постигане на значителна ремисия. Поради това се препоръчва стриктен контрол над пациентите в началната фаза на лечение.

Клиничният опит с ребоксетин при пациенти със съпътстващо тежко системно заболяване е ограничен. Болните с данни за задръжка на урина, доброкачествена хиперплазия на простатата, глаукома и анамнеза за сърдечно заболяване трябва да се наблюдават внимателно.

При дози, по-високи от максималната препоръчителна доза, се наблюдава по-висока честота на ортостатична хипотония, сравнено с тази наблюдавана при препоръчителни дози. Особено внимание трябва да се обърне при едновременно приложение на ребоксетин с други лекарства, които понижават кръвното налягане.

До момента клиничният опит от продължително прилагане на ребоксетин при пациенти в напреднала възраст е ограничен. При тази възрастова група е установено понижаване на средната концентрация на калий след 14<sup>та</sup> седмица. Това намаление не надвишава 0,8 mmol/l, като калиевите нива никога не са спадали под долната граница на нормата.

#### *Самоубийство/суицидни мисли/суицидни опити или клинично влошаване*

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значителна ремисия. Тъй като може да не настъпи подобрене през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани до настъпването на това подобрене. Според общия клиничен опит рискът от самоубийство може да нарастне в ранните етапи на възстановяване.



За пациентите с анамнеза за суицидни събития или тези, показващи сигнификантна степен на суицидни намерения преди началото на лечението, е известно, че са подложени на по-висок риск от суицидни мисли или опит за самоубийство, и трябва да бъдат внимателно проследени по време на лечението. Мета-анализ от плацебо-контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения е показал повишен риск от суицидно поведение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти на възраст под 25 години.

Лекарствената терапия трябва да се съпровожда от стриктно наблюдение на пациентите и в частност на тези, изложени на висок риск, особено в началото на лечението и при последващи промени на дозата. Пациентите (и лицата, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени за нуждата да следят за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и ако тези симптоми са налице, незабавно да потърсят медицински съвет.

#### *Употреба при деца и подрастващи под 18-годишна възраст*

Ребоксетин не трябва да се използва при лечението на деца и подрастващи на възраст под 18 години. Поведения, насочени към осъществяване на самоубийство (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (основно агресия, поведение на противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клиничните проучвания сред деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, сравнено с тези, лекувани с плацебо. В допълнение, дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи, касаещи растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие, липсват.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*In vitro* метаболитни проучвания показват, че ребоксетин се метаболизира основно от изоензим CYP3A4 на цитохром P-450. Ребоксетин не се метаболизира от изоензим CYP2D6.

Следователно, трябва да се очаква, че мощни инхибитори на CYP3A4 (кетоконазол, нефазодон, еритромицин и флувоксамин) ще увеличат плазмените концентрации на ребоксетин.

В проучване при здрави доброволци е установено, че кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, е увеличил плазмените концентрации на енантиомерите на ребоксетин с около 50%.

Поради тясната терапевтична граница на ребоксетин, инхибирането на неговото елиминиране е един от основните проблеми. Поради това ребоксетин не трябва да се прилага едновременно с лекарства, за които е известно, че инхибират CYP3A4, например азолови противогъбични средства, макролидни антибиотици, като еритромицин или флувоксамин.

*In vitro* проучвания показват, че ребоксетин не потиска активността на следните P-450 изоензими: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1. Не би трябвало да възникнат фармакокинетични взаимодействия с вещества, метаболизирани от тези ензими.

При концентрации, надхвърлящи използваните в клинични проучвания, ребоксетин инхибира CYP2D6 и CYP3A4, но резултатите от *in vivo* проучвания предполагат, че е малко вероятно да възникне взаимодействие с други лекарства, метаболизирани от тези ензими.

Няма доказателства за каквото и да е значително реципрочно фармакокинетично взаимодействие между ребоксетин и лоразепам. При едновременното им прилагане при здрави доброволци са наблюдавани лека до умереноизразена сънливост и краткотрайно ускоряване на сърдечния пулс в ортостатично положение.

Ребоксетин изглежда не потенцира ефекта на алкохола върху поздравителните функции при здрави доброволци.



Едновременното приложение на МАО-инхибитори и ребоксетин трябва да се избягва поради възможния риск (тираминоподобен ефект), свързан с техните механизми на действие.

Едновременната употреба на ребоксетин с други антидепресанти (трициклични антидепресанти, МАО-инхибитори, СИОЗС и литий) не е изследвана в клинични проучвания.

Едновременното прилагане на ерготаминови деривати може да предизвика повишаване на кръвното налягане.

Приемът на храна забавя абсорбцията на ребоксетин, но не повлиява значително степента на абсорбция.

Независимо, че няма данни от клинични проучвания, трябва да се има предвид възможността за възникване на хипокалиемия при едновременна употреба с калий-губещи диуретици.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Опитите с животни не са показали никакъв тератогенен ефект или някакво влияние върху репродуктивните функции като цяло. Дозировки, при които се постигат плазмени концентрации от терапевтичния диапазон за хора, предизвикват нарушения в растежа и развитието, и предизвикват дългосрочни поведенчески промени при потомството на плъхове.

Опитът при хора е ограничен. Поради това употребата по време на бременност трябва да се избягва. В случай, че по време на лечението настъпи бременност, трябва лечението да се преустанови веднага след потвърждаване на бременността, за да се ограничи експозицията на лекарството върху плода.

Ребоксетин се екскретира в кърмата на плъхове. Поради липсата на информация за преминаването на лекарството в кърмата при хора, ребоксетин не следва да се прилага при кърмачки.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ребоксетин няма седативно действие сам по себе си. Не са наблюдавани смущения в познавателните или психомоторните функции по време на клинични проучвания при едновременна употреба с алкохол. Независимо от това, както и при употреба на всички психоактивни лекарства, пациентите трябва да бъдат внимателни при шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ребоксетин е прилаган в клинични проучвания при повече от 2100 пациента, 250 от които са получавали лекарството поне 1 година.

Чести нежелани реакции, изискващи прекъсване на терапията с ребоксетин с честота поне два пъти по-висока в сравнение с пациентите, получавали плацебо, са включвали инсомния, замаяност, сухота в устата, гадене, потене, усещане за непълно изпразване на мехура (само при мъже), колебливост на струята при уриниране (само при мъже) и главоболие.

Следната информация е получена от краткосрочни контролирани проучвания.

Много чести или чести нежелани реакции, които са възниквали с честота поне два пъти по-висока при ребоксетин в сравнение с плацебо:

**Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )**

*Нарушения на нервната система:*



*Много чести:* инсомния;

*Чести:* промени във вкуса, световъртеж.

*Сърдечно-съдови нарушения:*

*Чести:* тахикардия, палпитации, вазодилатация, ортостатична хипотония.

*Стомашно-чревни нарушения:*

*Много чести:* сухота в устата, констипация.

*Кожани и подкожни нарушения:*

*Много чести:* потене.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

*Чести:* колебливост на струята при уриниране, усещане за непълно изпразване на мехура, уринарни инфекции.

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:*

*Чести:* еректилна дисфункция, болка при еякулация, забавена еякулация, болка в тестисите.

*Организмът като цяло:*

*Чести:* Треперене.

Има също спонтанни съобщения за гадене, повръщане, алергичен дерматит/обриви.

Съобщават се случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечението със серталин или малко след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

За оценка на дългосрочната поносимост на лекарството, по време на контролирано проучване 143 възрастни пациенти са лекувани с ребоксетин и 140 – с плацебо в контролирано проучване. Нежелани реакции са съобщавани при 28% от пациентите, приемащи ребоксетин и при 23% от тези, приемащи плацебо, като при 4% и 1%, съответно, тези реакции са били причина за прекратяване на лечението. Всички реакции са имали сходна честота при ребоксетин и плацебо. Сред редките нежелани реакции, наблюдавани при дългосрочно лечение, не са отбелязани ефекти, които не са били наблюдавани при краткотрайно лечение.

В краткосрочните контролирани проучвания при депресивни болни не са наблюдавани значими различия между двата пола по отношение на симптомите в резултат от лечението с изключение на урологичните реакции (напр., усещане за непълно изпразване на мехура, колебливост на струята при уриниране и честота на миктурия), които са съобщавани при по-голям процент от мъжете, приемащи ребоксетин (31,4% [143/456]), в сравнение с жените (7% [59/847]).

Честотата на реакциите с урологичен характер са били сходни при пациентите-мъже (5% [15/302]) и пациентите-жени (8,4% [37/440]), приемащи плацебо.

При пациентите в напреднала възраст абсолютната честота на нежелани реакции, както и на отделните събития никога не е била по-високи от описаното по-горе.

Новопоявилите се признаци и симптоми след рязко преустановяване на лечението се срещат рядко и са с по-малка честота при пациенти, приемащи ребоксетин, отколкото при тези, приемащи плацебо.

В краткосрочни проучвания при пациенти с депресия, пулсовата честота, оценена чрез ЕКГ, е показала средно увеличение с 6 – 12 удара при пациентите, получаващи ребоксетин, в сравнение с групата на плацебо.

Във всички контролирани краткосрочни проучвания при депресия средната пулсовата честота на пациентите на ребоксетин е била 3,0 – 6,4 и 2,9 удара в минута съответно



в изправено, седнало и легнало положение, сравнено с 0 – 0 и 0,5 удара при пациентите на плацебо в съответното положение на тялото.

В същите проучвания 0,8% от пациентите на ребоксетин се преустановили приема на лекарството поради тахикардия в сравнение с 0,1% от пациентите на плацебо.

#### 4.9 Предозиране

Изследванията за остра токсичност, проведени с животни, показват много ниска степен на токсичност, характеризираща се с широка граница на поносимост в сравнение с фармакологично активните дози.

Клиничните признаци и причините за смърт се свързват със стимулиране на Централната Нервна Система (главно конвулсивни симптоми).

В редки случаи по време на клиничните проучвания са прилагани дози, по-високи от препоръчаните (от 12 до 20 mg/ден) за период от няколко дни до няколко седмици - оплакванията, за които се съобщава, включват ортостатична хипотония, безпокойство и хипертония.

Пациентите в напреднала възраст може да са особено чувствителни на предозиране.

В клиничните проучвания, проведени преди маркетизиране на лекарството, са съобщени 5 случая на предозиране при прием само ребоксетин или при комбиниране с други лекарства. Количеството ребоксетин, приет самостоятелно, е било 52 mg при един пациент и 20 mg в комбинация с други лекарства при друг пациент. Останалите 3 пациента са приели неизвестни количества ребоксетин. Всичките пет пациента са се възстановили напълно.

Няма съобщения за промени в ЕКГ, кома или припадъци след предозиране само с ребоксетин.

Опитът след пускане на пазара на продукта показва съобщения за редки случаи на предозиране при пациенти, приемащи ребоксетин самостоятелно. Нито един от случаите не е завършил с фатален изход. Случаи на предозиране без фатален изход са съобщавани при пациенти, приели до 240 mg ребоксетин. Има съобщен един случай на предозиране с фатален изход при пациент, приел ребоксетин с амитриптилин (в неизвестни дози).

В случай на предозиране се препоръчва мониториране на сърдечната дейност и на жизнените функции.

Възможно е да са необходими общи поддържащи симптоматични мерки и/или еметизи.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Антидепресанти; *АТС код:* N06A X18

Ребоксетин е високо селективен и мощен инхибитор на обратния захват на норадреналин. Той е със слаб ефект по отношение на обратния захват на серотонин и не влияе върху обратния захват на допамин.

Инхибирането на обратния захват на норадреналин и последващото увеличение на неговата наличност в синаптичната цепка е един от най-важните механизми на действие на известните антидепресанти. Изследванията *in vitro* показват незначителен афинитет на ребоксетина към адренергичните (алфа1, алфа2, бета) и мускариновите рецептори; свързва се с



антагонистичният ефект към тези рецептори се свързва със сърдечно-съдови, антихолинергични и седативни нежелани реакции, причинени от други антидепресанти.

*In vitro* ребоксетин не показва афинитет на свързване с алфа1 или алфа2 адренорецепторите, но не може да бъде изключено функционално взаимодействие с алфа-адренорецепторите при високи дози *in vivo*.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След перорален прием на еднократна доза от 4 mg ребоксетин от здрави доброволци, максималната плазмена концентрация е била около 130 ng/ml и е достигната след 2 часа. Получените данни показват, че абсолютната бионаличност е поне 60%.

Плазмените концентрации на ребоксетин намаляват моноекспоненциално, като времето на полуелиминиране е около 13 часа. Равновесно състояние се достига в рамките на пет дни.

Установено е, че за препоръчаните в клиничната практика еднократни перорални дози фармакокинетиката на ребоксетин е линейна.

Лекарството се разпределя във всички тъкани, съдържащи вода. То се свързва в 97% с плазмените протеини при млади хора и в 92% при пациенти в напреднала възраст (афинитетът към алфа1 киселинните гликопротеини е значително по-висок, отколкото към албумин) и не корелира значимо с концентрацията на лекарството.

*In vitro* ребоксетин се метаболизира основно чрез цитохром P-450 3A (CYP3A4).

Проучвания *in vitro* показват, че ребоксетин не потиска активността на следните изоензими на цитохром P-450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1.

Ребоксетин инхибира както CYP2D6, така и CYP3A4 с нисък афинитет на свързване, но не показва никакъв ефект *in vivo* върху клирънса на лекарствата, метаболизирани от тези ензими. Ребоксетин трябва да бъде предписван внимателно в комбинация с лекарства, които са мощни инхибитори на CYP3A4.

Количеството радиоактивност, екскретирано в урината, отговаря на 78% от приложената доза. Въпреки че непромененият ребоксетин превалява в системната циркулация (70% от общата радиоактивност, изразена като площта под кривата AUC), само 10% от дозата се екскретира в непроменен вид чрез урината. Тези данни предполагат, че общото елиминиране на ребоксетин се регулира от процес на биотрансформация и че екскрецията на метаболитите е лимитирана от тяхното образуване. Основните метаболитни процеси са 2-О-дезалкилиране, хидроксилиране на етоксифенокси пръстена и окисление на морфолиновия пръстен, последвана от частично или пълно глюкурониране или сулфоконюгиране.

Лекарството представлява рацемична смес (и двата енантиомера са активни при експериментални модели): не е наблюдавана хирална инверсия, нито фармакокинетични взаимодействия между двата енантиомера. Плазмените концентрации на по-активния SS-енантиомер са около два пъти по-ниски и екскрецията в урината два пъти по-висока в сравнение с тези на другия енантиомер. Не се наблюдават значими разлики в крайното време на полуелиминиране на двата енантиомера.

При пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност се наблюдава увеличение на системната експозиция и на плазменото време на полуелиминиране около два пъти. Подобни или малко по-големи увеличения (3 пъти) на системната експозиция се срещат при пациентите в напреднала възраст в сравнение с млади здрави доброволци.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност



Предклиничните проучвания за безопасност не показват никакъв тератогенен или канцерогенен потенциал на ребоксетин. В изследванията за токсичност се наблюдава хемосидероза само при плъхове.

Ребоксетин *in vitro* не е индуцирал генни мутации в бактериални клетки или клетки на бозайници, но *in vitro* е индуцирал хромозомни аберации при човешки лимфоцити. Ребоксетин *in vitro* не е показал наличие на ДНК увреждане при клетки от дрожди или хепатоцити от плъх. Ребоксетин не е предизвикал хромозомно увреждане при микронуклеарен тест *in vivo* при мишка, и не е увеличил честотата на поява на тумори при проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза  
Калциев хидрогенфосфат дихидрат  
Кросповидон  
Силициев диоксид  
Магнезиев стеарат

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо..

### 6.3 Срок на годност

36 месеца

### 6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява се при температура под 25°C.

### 6.5 Данни за опаковката

Бутилки от тъмно стъкло тип III с алуминиева капачка на винт с подложка от полиетилен. Комбинирани алуминий- PVDC/PVC-PVDC, непрозрачни блистери. Всяка опаковка съдържа 20 или 60 таблетки в блистери или в стъклени бутилки.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent,  
Англия CT13 9NJ

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РУ II-13557/22.06.2006  
Рег. № 9900065





**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22.март 1999

Дата на последно поновяване: 22 юни 2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

