

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Едронакс 4 mg таблетки
Edronax 4 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4 mg ребоксетин (reboxetine), еквивалентен на 5,224 mg ребоксетин метансулфонат (reboxetine methanesulphonate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла, кръгла, изпъкнала таблетка с делителна черта от едната страна. "P" е маркирано отляво на делителната черта и "U" отдясно. На обратната страна на делителната черта е маркирано "7671".

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Едронакс 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

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната терапевтична доза е 4 mg два пъти дневно, т.е. 8 mg дневно, приемани перорално.

При започване на лечението може да се даде препоръчителната 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 трябва да надвишава 12 mg дневно. До момента не е уточнена минималната ефективна доза.

Старческа възраст

В клиничните изпитвания, проведени при пациенти в старческа възраст, ребоксетин е прилаган в доза 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.

Педиатрична популация

Ребоксетин не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	99000657
Разрешение №	69319 02-07-2025
BG/MA/MP -	
Содержание №	



Бъбречно или чернодробно увреждане

Началната доза при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане трябва да бъде 2 mg два пъти дневно, след което би могла да се повиши съобразно индивидуалната поносимост на пациентите.

Начин на приложение

Едронакс се приема перорално.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ребоксетин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрична популация

Ребоксетин не трябва да се използва при лечението на деца и юноши 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 клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, сравнено с тези, лекувани с плацебо. Ако клиничната необходимост налага пациентът да се подложи на лечение, той трябва внимателно да се мониторира за появата на суицидни симптоми.

В допълнение липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и юноши, касаещи растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

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

Серотонинов синдром

Съобщава се за поява на потенциално животозастрашаващ серотонинов синдром при употребата на инхибитори на обратното захващане на серотонин и нореpineфрин (SNRI), включително при монотерапия с ребоксетин, както и при съпътстваща употреба с други серотонинергични лекарства (напр. селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI), други SNRI, триптани, трициклични и тетрациклични антидепресанти, литий, опиоиди (напр. бупренорфин), триптофан, буспиридон, моноаминоксидазни (MAO) инхибитори и жълт кантарион) (вж. точка 4.5).

Серотониновият синдром може да включва промени в психичното състояние (напр. объркване, агитация, халюцинации, делириум и кома); нестабилност на вегетативната нервна система (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия, диафореа и зачервяване), нервно-мускулни нарушения (напр. тремор, ригидност, миоклонус и хиперфлексия); стомашно-чревни признаци и симптоми (напр. гадене, повръщане, диария). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за спешни състояния, свързани със серотонинов синдром.

Съпътстващата употреба на MAO инхибитори (включително линезолид (антибиотик, който е обратим, неселективен MAO-инхибитор) и метиленово синьо) и ребоксетин трябва да се избягва с оглед на възможния риск (тираминоподобен ефект) в резултат от техните механизми на действие.

Съпътстващата употреба на ребоксетин и други антидепресанти (трициклични антидепресанти, MAO инхибитори, SSRI и литий) не е проучена в клинични изпитвания.

Ако съпътстващата употреба на ребоксетин с други серотонинергични лекарства е клинично оправдана, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, конкретно при започване на терапията и при покачване на дозата (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск от серотонинов синдром.



Лечението с ребоксетин и всякакви други серотонинергични лекарства, приемани съпътстващо, трябва веднага да се преустанови при поява на описаните по-горе събития и трябва да се започне симптоматично лечение.

Както при всички антидепресанти, по време на клиничните проучвания е наблюдаван преход към мания/хипомания. Поради това се препоръчва строго наблюдение при пациенти с биполарно разстройство.

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 нарасне в ранните стадии на възстановяване.

За пациентите с анамнеза за суицидни събития или тези, показващи значителна 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.

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 наблюдаваната при препоръчителните дози. Особено внимание трябва да се обърне при съпътстващо приложение на ребоксетин с други лекарства, за които е известно, че понижават кръвното налягане.

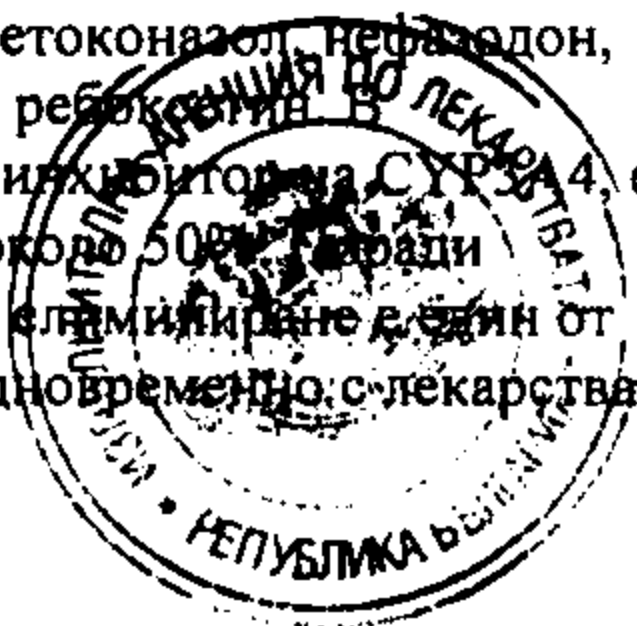
До момента клиничният опит от продължително прилагане на ребоксетин при пациенти в старческа възраст е ограничен. При тази популация е установено понижаване на средната концентрация на калий след 14^{та} седмица. Това намаление не надвишава 0,8 mmol/l и калиевите нива никога не са спадали под долната граница на нормата.

Съобщава се за мидриаза, свързана с употребата на ребоксетин. По тази причина се препоръчва да се подхожда с внимание при предписване на ребоксетин на пациенти с повишено вътреочно налягане или при такива с риск от остра тясногълна глаукома.

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 (кетоназол, нефазолон, еритромицин и флувоксамин) ще увеличат плазмените концентрации на ребоксетин. В проучване при здрави доброволци е установено, че кетоназол, 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.

Съобщава се за ниски серумни нива на ребоксетин при съпътстващо прилагане на CYP3A4 индуктори като фенобарбитал и карбамазепин. Други CYP3A4 индуктори, които могат да понижат серумните нива на ребоксетин включват, но не се ограничават до фенитоин, рифампицин и жълт кантарион.

In vitro проучвания показват, че ребоксетин не потиска активността на следните P450 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 значимо реципрочно фармакокинетично взаимодействие между ребоксетин и лоразепам. При съпътстващото им прилагане при здрави доброволци са наблюдавани лека до умерено изразена сънливост и краткотрайно ускоряване на сърдечния пулс в ортостатично положение.

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

Серотонинергични лекарства

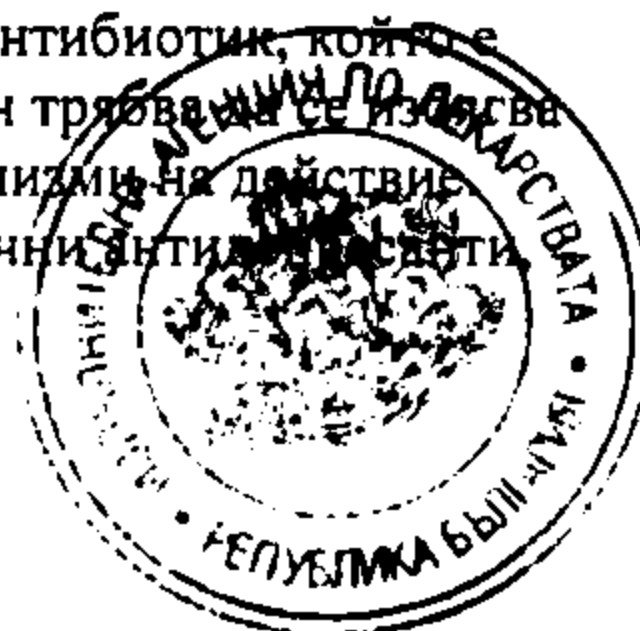
Серотонинът се синтезира от триптофан от храната и се съхранява в пресинаптичния терминал. Той се освобождава в синапса, където действа върху пресинаптичните и постсинаптичните терминали и се връща обратно в пресинаптичните терминали, за да бъде разграден от моноаминооксидазата. Съпътстващото приложение на други лекарства, които повишават нивата на свободен серотонин в синапса, крие риск от възникване на серотонинов синдром. Лекарствата, които трябва да се вземат предвид, са тези, които инхибират обратното захващане на серотонина (SSRI, SNRI, трициклически антидепресанти и опиоиди); тези, които инхибират катаболизма на серотонин (MAO инхибитори, триптани, жълт кантарион); тези, които увеличават синтеза на серотонин (L-триптофан); тези, които освобождават серотонин (опиоиди като бупренорфин); тези, които директно влияят на серотониновите рецептори (триптани, литий, опиоиди); и тези, които действат по други механизми (литий, три- и тетрациклически антидепресанти и опиоиди) (вж. точка 4.4).

Най-сериозните нежелани реакции и дори смърт са съобщени след съпътстваща употреба на определени серотонинергични лекарства с MAO инхибитори. Следователно MAO инхибиторите трябва да бъдат спрени поне 2 седмици преди внимателното започване на терапия с ребоксетин. Продължителността може да варира и зависи от отделния MAO-инхибитор, времето, за което той се използва и дозата, която се прилага (вж. точка 4.4.).

Преди започване на терапията с ребоксетин предварително трябва да се оцени лекарствената анамнеза, а пациентът трябва да бъде попитан за лекарствата, които взема без рецепта, както и за растителни лекарствени продукти, и за употреба на неразрешени средства.

Съпътстващата употреба на ребоксетин с други лекарства, които имат серотонинергичен ефект, трябва винаги да се избягва, когато това е възможно. Когато това не е възможно, трябва да се използва най-ниската доза ребоксетин, а пациентът трябва да се наблюдава внимателно.

Съпътстващата употреба на MAO-инхибитори (включително линезолид - антибиотик, който е обратим, неселективен MAO-инхибитор, и метиленово синьо) и ребоксетин трябва да се избягва поради възможния риск (тираминоподобен ефект), свързан с техните механизми на действие. Съпътстващата употреба на ребоксетин с други антидепресанти (трициклически антидепресанти, MAO инхибитори, SSRI и литий) не е изследвана в клинични проучвания.



Съпътстващата употреба на ерготаминови деривати може да предизвика повишаване на кръвното налягане.

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

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

По време на *in vivo* многодозово проучване, проведено при здрави доброволци, не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие между флуоксетин и ребоксетин. При пациентите не може да се изключи различен ефект и профил на безопасност при комбиниране на ребоксетин и флуоксетин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма налични данни от клинични проучвания за експозиция на ребоксетин по време на бременност. Постмаркетингови данни от проучване за безопасност върху много ограничен брой бременни с експозиция на ребоксетин обаче не показват нежелани ефекти на ребоксетин върху бременността или върху здравето на фетуса/новороденото.

Проучванията при животни не са показали директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, развитието на ембриона/фетуса или родилния процес. Забелязано е известно увреждане на растежа и развитието при новородени плъхове (вж. точка 5.3).

Ребоксетин трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалните ползи от лечението на майката надвишават възможните рискове за плода.

Кърмене

Ребоксетин се екскретира в кърмата. Количеството на активното вещество преминаващо в кърмата се счита за много малко, но няма достатъчно информация, за да се изключи риск за кърмачето. Употребата на ребоксетин по време на кърмене е възможна, ако потенциалната полза надвишава риска за детето.

Фертилитет

Няма данни от клинични проучвания върху фертилитета. Въпреки това при проучванията при животни не е наблюдаван ефект върху параметрите на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че ребоксетин е показал пренебрежим ефект върху психомоторните функции при здрави доброволци, всяко психоактивно лекарство може да повлияе преценката или уменията. Пациентите трябва да бъдат внимателни при шофиране и работа с опасни машини, докато няма основателно доказателство, че работата им не е повлияна.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Над 2 100 пациента са приемали ребоксетин по време на клиничните проучвания, като приблизително 250 от тях са приемали ребоксетин за период от поне една година.

Информацията, представена в Таблица 1 по-долу обобщава нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с ребоксетин при плацебо-контролирани клинични проучвания с продължителност 8 седмици или по-малко. В допълнение, таблицата съдържа нежелани реакции, наблюдавани по време на постмаркетинговия опит (с неизвестна честота).

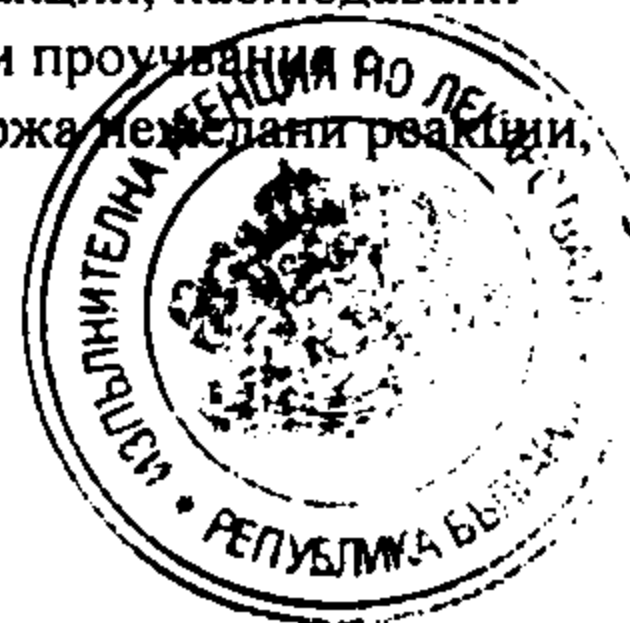


Таблица 1: Нежелани реакции

Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
	Понижен апетит			Хипонатриемия
<i>Психични нарушения</i>				
Безсъние	Ажитация*, тревожност*			Агресивно поведение, халюцинации, суицидни мисли/суицидно поведение**
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Замаяност	Главоболие, парестезия*, акатизия, дисгеузия			Серотонинов синдром*
<i>Нарушения на очите</i>				
	Нарушения в акомодацията	Мидриаза*	Глаукома*	Повишено вътреочно налягане
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
		Световъртеж		
<i>Сърдечни нарушения</i>				
	Тахикардия, палпитации			
<i>Съдови нарушения</i>				
	Вазодилатаци я, хипотония, хипертония*			Изстиване на крайниците, феномен на Raynaud
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Сухота в устата, запек, гадене*	Повръщане*			
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
Хиперхидроза	Обрив*			Алергичен дерматит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
	Усещане за непълно изпразване на пикочния мехур, уринарна инфекция, дизурия, задръжка на урината			
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
	Еректилна дисфункция, болка при еякулация, забавена			Болка в тестисите



	еякулация			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Втрисане			Раздразнителност

* тези нежелани реакции са се появили и в пост-маркетинговия период

** За случаи на суицидни мисли и суицидно поведение се съобщава по време на лечението с ребоксетин или скоро след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

При плацебо-контролирани проучвания с продължителност 8 или по-малко седмици, нежелани реакции са докладвани при приблизително 80% от пациентите, лекувани с ребоксетин и съответно при 70% от пациентите, на които е прилагано плацебо. Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е била приблизително 9% при лекуваните с ребоксетин и съответно 5% при получаващите плацебо.

По отношение на дългосрочната поносимост в дългосрочно плацебо-контролирано проучване са участвали 143 лекувани с ребоксетин и 140, получаващи плацебо възрастни пациенти. Нови нежелани реакции при дългосрочно лечение се появяват при 28% от пациентите, лекувани с ребоксетин, и при 23% от пациентите, на които е прилагано плацебо, като те са предизвикали спиране на лечението съответно при 4% и 1% от случаите. Рискът от развитие на индивидуалните събития при ребоксетин и при плацебо е бил подобен. При дългосрочните проучвания не са наблюдавани индивидуални събития, които не са били наблюдавани при краткосрочното лечение.

По време на краткосрочните контролирани проучвания при пациенти с депресия не са установени клинично-значими междуполови различия в честотата на симптомите, появяващи се по време на лечението, с изключение на урологичните събития (като например усещане за непълно изпразване на пикочния мехур, дизурия и често уриниране), които се съобщават в по-висок процент при лекувани с ребоксетин пациенти от мъжки пол (31,4% [143/456]), отколкото при лекувани с ребоксетин пациенти от женски пол (7,0% [59/847]). За разлика – честотата на урологичните събития при пациентите, лекувани с плацебо е била сходна при мъжете (5,0% [15/302]) и жените (8,4% [37/440]).

При популацията в старческа възраст, общата честота на нежеланите реакции, както и на индивидуалните събития, не е била по-висока от съобщената по-горе.

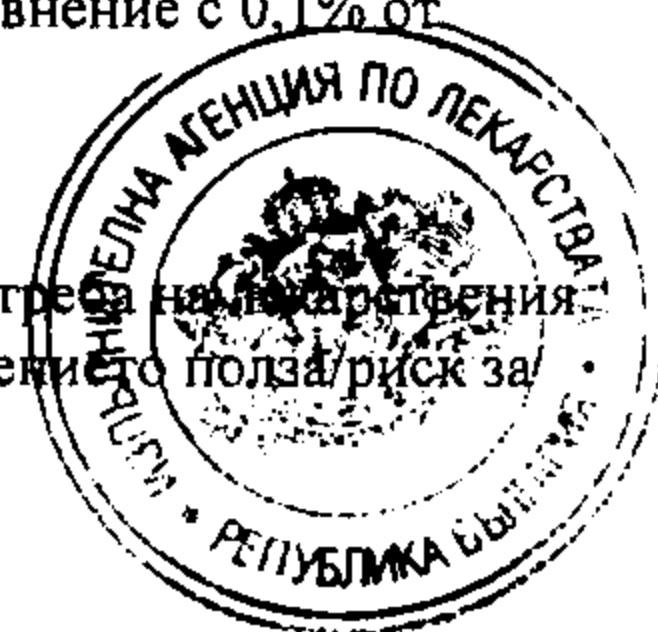
По време на премаркетинговите клинични проучвания, нови симптоми след прекратяване на лечението са съобщени при приблизително 5% от пациентите, лекувани с ребоксетин и при приблизително 4% от пациентите, лекувани с плацебо. В постмаркетинговия период е имало няколко спонтанни доклада за симптоми на отнемане, включително главоболие, замаяност, нервност и гадене, въпреки това от тези доклади няма постоянен очевиден модел на събитията при прекратяване на лечението с ребоксетин.

По време на краткосрочните проучвания при депресия, където сърдечната честота е била оценена с ЕКГ, ребоксетин е бил свързан със средно повишаване на сърдечния ритъм от 6 до 12 удара в минута в сравнение с плацебо.

По време на всички краткосрочни контролирани проучвания при депресия, средната промяна в пулса (в удари за минута) при пациентите, лекувани с ребоксетин е била 3,0; 6,4 и 2,9, съответно в изправено, седящо положение и спокойно състояние, в сравнение с 0; 0 и 0,5 при аналогични позиции при пациентите, лекувани с плацебо. При същите проучвания, 0,8% от пациентите, лекувани с ребоксетин са прекратили лечението поради тахикардия, в сравнение с 0,1% от пациентите, лекувани с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Изследванията за остра токсичност, проведени с животни, показват много ниска степен на токсичност, характеризираща се с широка граница на безопасност в сравнение с фармакологично активните дози. Клиничните признаци и причините за смърт се свързват със стимулиране на Централната Нервна Система (главно конвулсивни симптоми).

В няколко случая по време на клинични проучвания са прилагани дози, по-високи от препоръчаните (от 12 до 20 mg/ден) за период от няколко дни до няколко седмици – новосъобщените оплаквания включват ортостатична хипотония, тревожност и хипертония. Пациентите в старческа възраст може да са особено чувствителни към предозиране.

В клиничните проучвания, проведени преди маркетизиране на лекарството, са съобщени 5 случая на предозиране при прием само на ребоксетин или в комбинация 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.

В постмаркетинговия опит има няколко 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 проследяване на сърдечната дейност и на жизнените функции. Възможно е да са необходими общи поддържащи симптоматични мерки и/или еметизи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти, АТС код: N06A X18

Механизъм на действие

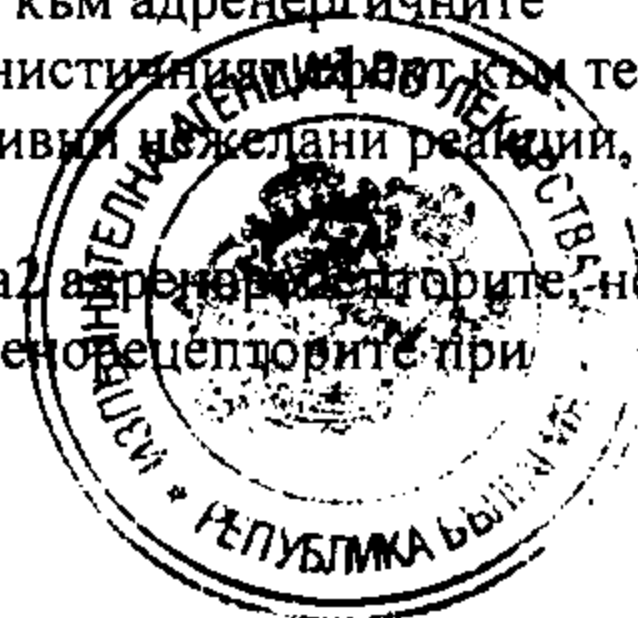
Ребоксетин е високо селективен и мощен инхибитор на обратния захват на норадреналин. Той е със слаб ефект по отношение на обратния захват на серотонин и не влияе върху обратния захват на допамин.

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.

Фармакодинамични ефекти

Изследванията *in vitro* показват незначителен афинитет на молекулата към адренергичните (алфа1, алфа2, бета) и мускариновите рецептори; твърди се, че 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 адренергичните рецептори, но не може да бъде изключено функционално взаимодействие с алфа-адренергичните рецептори при високи дози *in vivo*.



Клинична ефикасност и безопасност

При *post hoc* стратифициран анализ на данните от 11 плацебо-контролирани проучвания, включващи 2 400 пациенти, не е установена статистическа разлика в степента на отговор при първичната крайна точка (HAM-D скала с 21 въпроса) при ребоксетин в сравнение с плацебо при пациенти с лека до умерено тежка депресия. Ефикасността е ясно демонстрирана само при пациенти с тежка или много тежка депресия. От тези проучвания са налични ограничени данни за ефикасност при употребата на ребоксетин при пациенти с лека до умерено тежка депресия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация и елиминиране

Количеството радиоактивност, екскретирано в урината, възлиза на 78% от приложената доза. Въпреки че непромененият ребоксетин преобладава в системната циркулация (70% от общата радиоактивност, изразена като площта под кривата AUC), само 10% от дозата се екскретира в непроменено лекарство 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 етоксифеноксипръстена 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.

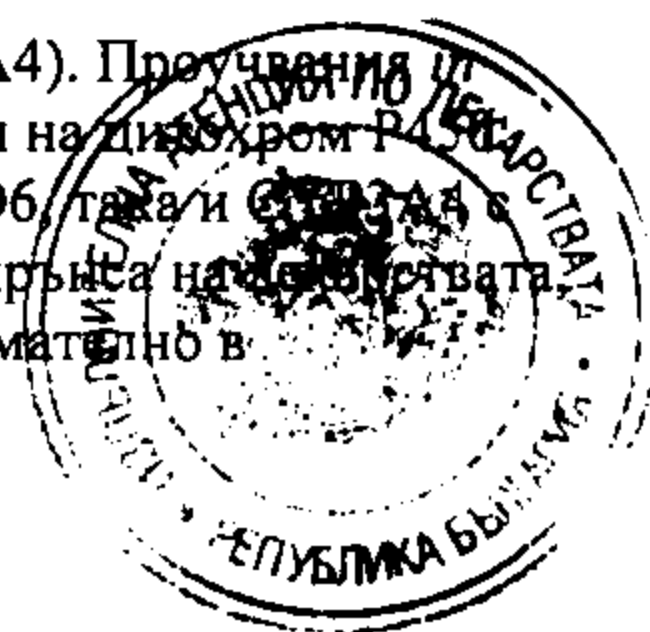
При пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност се наблюдава увеличение на системната експозиция и на плазменото време на полуелиминиране около два пъти. Подобни или малко по-големи увеличения (3 пъти) на системната експозиция се срещат при пациенти в старческа възраст в сравнение с млади здрави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

Линейност/нелинейност

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 единични перорални дози фармакокинетиката на ребоксетин е линейна.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

In vitro ребоксетин се метаболизира основно чрез цитохром P4503A (CYP3A4). Проучвания *in vitro* показват, че ребоксетин не потиска активността на следните изоензими на цитохром P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и 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.



5.3 Предклинични данни за безопасност

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.

В изследванията за токсичност се наблюдава хемосидероза само при плъхове.

Проучванията при животни не показват никакъв тератогенен ефект или някакъв ефект върху част или цялата репродуктивна функция. При проучванията върху фертилитета при плъхове, ребоксетин в перорални дози до 90 mg/kg дневно, не променя поведението при чифтосване, фертилитета или общата репродуктивна функция.

Дози, при които се постигат плазмени концентрации в терапевтичния диапазон при хора, са предизвикали нарушения в растежа и развитието и дългосрочни поведенчески промени при потомството на плъхове.

Ребоксетин се екскретира в кърмата при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Кросповидон
Силициев диоксид
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Бутилка: съхранявайте опаковката плътно затворена, за да предпазите от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в алуминий-PVDC/PVC-PVDC непрозрачни блистери или в бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със сушител силикагел в цилиндър, затворена с капачка от полипропилен с натискане и завъртане срещу отваряне от деца.

Всяка опаковка съдържа 20 и 60 таблетки в блистери, или 20 и 60 таблетки в бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900065

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

Дата на първо разрешаване: 22 март 1999 г.
Дата на последно подновяване: 01 август 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

