

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EDRONAX, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 4 mg reboksetyny (w postaci metanosulfonianu reboksetyny) – *Reboxetinum*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe, wypukłe tabletki o średnicy 8 mm z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Po lewej stronie rowka dzielącego znajduje się litera „P”, po prawej litera „U”. Na odwrocie tabletki znajduje się liczba „7671”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reboksetyna jest wskazana w intensywnym leczeniu depresji (w tym ciężkiej postaci) oraz w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, którzy dobrze zareagowali na leczenie początkowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka terapeutyczna podawana doustnie wynosi 4 mg dwa razy na dobę (8 mg/dobę). Pełną dawkę terapeutyczną można zastosować już od początku leczenia. W przypadku niepełnej odpowiedzi klinicznej po 3-4 tygodniach dawka ta może być zwiększona do 10 mg na dobę. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 12 mg. Jak dotąd, nie ustalono minimalnej skutecznej dawki produktu.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W badaniach klinicznych, w których brali udział pacjenci w podeszłym wieku, stosowano dawkę 2 mg dwa razy na dobę (4 mg/dobę). Jednak bezpieczeństwo i skuteczność produktu nie były oceniane w warunkach próby kontrolowanej z użyciem placebo. Dlatego, tak jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, których nie badano w warunkach kontrolowanych z użyciem placebo, nie należy stosować reboksetyny w tej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież

Stosowanie reboksetyny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie jest zalecane. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby powinna wynosić 2 mg dwa razy

na dobę. Dawkę tę można następnie zwiększać w zależności od reakcji pacjenta na produkt.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach klinicznych reboksetyny nie brali udziału pacjenci z napadami drgawek, ponadto w trakcie badań klinicznych występowały rzadkie przypadki napadów drgawkowych, dlatego u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie reboksetyna powinna być stosowana z zachowaniem szczególnej ostrożności, a w razie wystąpienia drgawek, leczenie powinno być przerwane.

Zespół serotoninowy:

Rozwój potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego zgłaszano w przypadku stosowania inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym samej reboksetyny i jednoczesnego przyjmowania innych leków serotonergicznymi (np. selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), innych leków SNRI, tryptanów, trójcyklicznych i tetracyklicznych leków przeciwdepresyjnych, związków litu, opioidów (np. buprenorfina), tryptofanu, buspironu, inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) i produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego) (patrz punkt 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. splątanie, pobudzenie, omamy, majaczenie i śpiączka); niestabilność autonomiczną (np. tachykardia, niestabilne ciśnienie tętnicze krwi, hipertermia, obfite pocenie się i uderzenia gorąca); nieprawidłowości nerwowo-mięśniowe (np. drżenie, sztywność, klonus i hiperrefleksja); żołądkowo-jelitowe objawy przedmiotowe i podmiotowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu serotoninowego.

Nie należy jednocześnie stosować reboksetyny i inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) ze względu na ryzyko związane z mechanizmem działania obu produktów (efekt tyraminopodobny), (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych nie oceniono wpływu jednoczesnego stosowania reboksetyny i innych leków przeciwdepresyjnych (leków trójpięścieniowych, inhibitorów MAO, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i soli litu).

Jeśli jednoczesne stosowanie reboksetyny z innymi lekami serotonergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.5). Pacjenci powinni być świadomi potencjalnego ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać leczenie reboksetyną i innymi jednocześnie stosowanymi lekami serotonergicznymi i rozpocząć leczenie objawowe.

Tak jak w przypadku wszystkich produktów przeciwdepresyjnych, w trakcie badań klinicznych obserwowano przypadki przejścia depresji w stan hipomaniakalny lub maniakalny. Dlatego zalecana jest dokładna obserwacja pacjentów z chorobą dwubiegunową.

Dzieci i młodzież

Reboksetyna nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W czasie badań klinicznych obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, niż w grupach, którym podano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie występują u niego zachowania samobójcze. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju funkcji poznawczych i behawioralnych.

Samobójstwo / myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne choroby

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zachowań samobójczych), które może utrzymywać się aż do czasu uzyskania remisji choroby. Istotna poprawa stanu chorego może wystąpić po kilku tygodniach leczenia lub nawet później, dlatego też w tym okresie pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Praktyka kliniczna pokazuje, że ryzyko samobójstwa może wzrosnąć we wczesnych etapach zdrowienia.

Pacjenci, u których w przeszłości występowały zachowania samobójcze, oraz ci, u których przed rozpoczęciem leczenia wyobrażenia samobójcze były nasilone, są bardziej narażeni na ryzyko myśli i prób samobójczych. Dlatego powinni oni w trakcie terapii pozostawać pod uważną kontrolą. Dodatkowa metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych z użyciem placebo dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u młodych dorosłych (w wieku 18-25 lat) z rozpoznaniem epizodów depresyjnych ciężkich (ang. *Major Depressive Disorder*, MDD) lub leczonych z innych wskazań psychiatrycznych wykazała, że pacjenci poniżej 25 lat, przyjmujący leki przeciwdepresyjne, są narażeni na większe ryzyko zachowań samobójczych niż pacjenci otrzymujący placebo. W chwili obecnej brak wystarczających danych, aby określić ilościowo wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych w związku z leczeniem reboksetyną. Biorąc pod uwagę zastosowanie reboksetyny u młodych dorosłych, należy jednak rozważyć stosunek tego ryzyka do istniejącej potrzeby klinicznej.

W trakcie leczenia, zwłaszcza we wczesnych jego etapach oraz po zmianie dawki produktu, należy uważnie monitorować pacjentów, poświęcając szczególną uwagę osobom należącym do grupy dużego ryzyka. Pacjenci (oraz ich opiekunowie) powinni wiedzieć, że muszą szczególnie zwracać uwagę na nasilenie objawów klinicznych, pojawienie się zachowań i myśli samobójczych lub nietypowych zmian w zachowaniu, jak również, że powinni wówczas niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Doświadczenia kliniczne, dotyczące stosowania reboksetyny u pacjentów z towarzyszącymi chorobami układowymi, są ograniczone. Należy dokładnie obserwować pacjentów z objawami zatrzymania moczu, rozrostu gruczołu krokowego, jaskry i z chorobami serca w wywiadzie.

Przypadki niedociśnienia ortostatycznego obserwowano częściej po zastosowaniu dawek większych niż zalecana maksymalna dawka dobową reboksetyny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania reboksetyny jednocześnie z innymi produktami, które obniżają ciśnienie tętnicze.

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem reboksetyny. Konieczne jest zatem zachowanie ostrożności, kiedy lekarz przepisuje reboksetynę pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub z ryzykiem wystąpienia ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania.

Doświadczenie kliniczne, dotyczące długotrwałego stosowania reboksetyny u pacjentów w podeszłym wieku, jest ograniczone. W tej populacji pacjentów obserwowano zmniejszanie średnich wartości stężenia potasu począwszy od 14. tygodnia leczenia; stopień zmniejszenia nigdy nie był większy niż 0,8 mmol/litr, a stężenie potasu nigdy nie zmniejszyło się poniżej wartości prawidłowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że reboksetyna nie hamuje aktywności następujących izoenzymów cytochromu P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1. Nie powinny zatem występować interakcje farmakokinetyczne z lekami metabolizowanymi przez te enzymy. Reboksetyna, w stężeniach większych niż stężenia stosowane w badaniach klinicznych, hamuje CYP2D6 i CYP3A4, jednak, według wyników badań *in vivo*, wystąpienie interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przez te enzymy jest mało prawdopodobne.

Badania *in vitro*, dotyczące metabolizmu, wskazują, że reboksetyna jest przede wszystkim metabolizowana przez CYP3A4; reboksetyna nie jest metabolizowana przez układ CYP2D6. Można zatem spodziewać się, że silne inhibitory CYP3A4 (ketokonazol, nefazodon, erytromycyna i fluwoksamina) będą zwiększać stężenia reboksetyny w osoczu. W badaniu obejmującym zdrowych ochotników ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, zwiększał stężenia w osoczu enancjomerów reboksetyny o około 50%. Ze względu na niski indeks terapeutyczny reboksetyny, hamowanie eliminacji produktu może stać się istotnym problemem. Dlatego reboksetyny nie należy stosować jednocześnie z produktami hamującymi CYP3A4, takimi jak: azolowe środki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe np. erytromycyna lub fluwoksamina.

Zgłaszano zmniejszenie stężenia reboksetyny w surowicy podczas równoczesnego podawania induktorów izoenzymu CYP3A4, takich jak fenobarbital i karbamazepina. Przykładami innych induktorów izoenzymu CYP3A4, które mogą powodować zmniejszenie stężenia reboksetyny w surowicy, są m.in. fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Nie obserwowano istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy reboksetyną i lorazepamem. Podczas jednoczesnego stosowania obu tych produktów u zdrowych ochotników obserwowano objawy łagodnie lub umiarkowanie nasilonej senności i krótkotrwałego ortostatycznego przyspieszenia czynności serca.

Reboksetyna nie potęguje wpływu alkoholu na zdolności poznawcze u zdrowych ochotników.

Leki serotonergiczne:

Serotonina powstaje z tryptofanu pochodzącego z pożywienia i jest przechowywana w zakończeniu presynaptycznym. Uwalniana jest do synapsy, gdzie oddziałuje na zakończenia presynaptyczne i postsynaptyczne, i jest transportowana z powrotem do zakończenia presynaptycznego, gdzie jest rozkładana przez monoaminoooksydazę. Jednoczesne podawanie reboksetyny z jakimkolwiek innym lekiem, który zwiększa ilość wolnej serotoniny w synapsie, niesie ryzyko wywołania zespołu serotoninowego. Do nich należą leki, które hamują wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI, SNRI, trójcykliczne i opioidy); hamujące katabolizm serotoniny (MAO, tryptany, ziele dziurawca); te, które zwiększają produkcję serotoniny (L-tryptofan); te, które uwalniają serotoninę (opioidy, takie jak buprenorfina); bezpośrednio działające na receptory serotoninowe (tryptany, lit, opioidy); oraz te działające na podstawie innych mechanizmów (związki litu, trójpierścieniowe oraz czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne i opioidy) (patrz punkt 4.4).

Najpoważniejsze działania niepożądane, a nawet śmierć, były zgłaszane po jednoczesnym stosowaniu niektórych leków serotonergicznych z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO). Dlatego inhibitory MAO należy odstawić co najmniej 2 tygodnie przed ostrożnym rozpoczęciem leczenia reboksetyną. Dokładny czas może być różny i zależy od stosowanego konkretnego inhibitora MAO, czasu jego podawania oraz przyjmowanej dawki (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia reboksetyną należy dokładnie przeanalizować dotychczasową historię leczenia oraz zapytać pacjenta o stosowanie leków dostępnych bez recepty, leków roślinnych i nielegalnych substancji. W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego stosowania reboksetyny z innymi lekami o działaniu serotonergicznym. Jeżeli jednoczesne podawanie jest nieuniknione, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę reboksetyny, a pacjentów należy monitorować.

Należy unikać jednoczesnego stosowania reboksetyny i inhibitorów MAO, ze względu na ryzyko związane z mechanizmem działania obu produktów (efekt tyraminopodobny). W badaniach klinicznych nie oceniono wpływu jednoczesnego stosowania reboksetyny i innych leków: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów MAO, w tym linezolidu (antybiotyku, który jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO) oraz błękitu metylenowego, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i soli litu.

Jednoczesne stosowanie pochodnych ergotaminy i reboksetyny może prowadzić do podwyższenia ciśnienia tętniczego.

Spożywanie pokarmu opóźnia wchłanianie reboksetyny, nie wpływa natomiast istotnie na stopień wchłaniania produktu.

Mimo braku danych z badań klinicznych, należy rozważyć możliwość wystąpienia hipokaliemii w wypadku jednoczesnego podawania leków moczopędnych, powodujących utratę potasu.

W badaniu *in vivo* dotyczącym podawania produktu w dawkach wielokrotnych w grupie zdrowych ochotników nie zaobserwowano istotnej klinicznie interakcji pomiędzy fluoksetyną a reboksetyną. U pacjentów nie można wykluczyć odmiennych parametrów skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania reboksetyny z fluoksetyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania reboksetyny u kobiet w ciąży. Jednakże dane z obserwacji bardzo małej liczby ciąż uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazują, aby reboksetyna wywierała szkodliwe działanie na przebieg ciąży lub zdrowie płodu i (lub) noworodka.

Reboksetyna przenika przez łożysko.

W badaniach na zwierzętach obserwowano pewne zaburzenia wzrostu i rozwoju noworodków oraz długotrwałe zaburzenia behawioralne u potomstwa (patrz punkt 5.3), dlatego stosowanie reboksetyny w okresie ciąży powinno być ograniczone do przypadków, gdy spodziewane korzyści z leczenia matki przewyższają ryzyko dla rozwijającego się płodu.

Karmienie piersią

Reboksetyna przenika do mleka ludzkiego. Spodziewane stężenie substancji czynnej w mleku ludzkim jest bardzo niskie; jednakże dostępne informacje nie są wystarczające, aby wykluczyć ryzyko dla dziecka karmionego piersią. Stosowanie reboksetyny podczas karmienia piersią można rozważyć, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

Płodność

Brak danych z badań klinicznych dotyczących wpływu reboksetyny na płodność. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono jednak wpływu na parametry płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż wykazano, że reboksetyna wywiera mało istotny wpływ na sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, każdy lek psychoaktywny może powodować pogorszenie osądu lub ogólnej sprawności. Pacjentów należy przestrzec, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali niebezpiecznych maszyn, dopóki nie uzyskają uzasadnionej pewności, że produkt nie wpłynął na ich sprawność.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych reboksetynę otrzymywało ponad 2100 pacjentów, a około 250 z nich przyjmowało produkt przez co najmniej rok.

Częstość występowania jest określona według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do częstych działań niepożądanych, które ponad dwukrotnie częściej względem placebo wymagały przerwania terapii, należały: bezsenność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zwiększone pocenie się, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza (dotyczy tylko mężczyzn), zaburzenia odczuwania potrzeby oddawania moczu (dotyczy tylko mężczyzn) i bóle głowy.

W badaniach kontrolowanych placebo trwających do 8 tygodni, działania niepożądane zostały zgłoszone u około 80% pacjentów przyjmujących reboksetynę i u około 70% pacjentów przyjmujących placebo. Odsetek pacjentów przyjmujących reboksetynę lub placebo rezygnujących z leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił odpowiednio 9% i 5%.

Tabela 1. Związane z leczeniem działania niepożądane u pacjentów leczonych reboksetyną w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych o okresie trwania ≤ 8 tygodni

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Brak, utrata lub zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy
	Często	Akatzja, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia akomodacji
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Rozszerzenie naczyń krwionośnych, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierne pocenie się
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia odczuwania potrzeby oddawania moczu, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza, zakażenia układu moczowego, bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia ejakulacji i erekcji, ból przy wytrysku, opóźnienie wytrysku, zaburzenia ze strony jąder - przede wszystkim ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Dreszcze

W trakcie terapii reboksetyną lub niedługo po zaprzestaniu jej stosowania obserwowano przypadki wystąpienia myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

W celu oceny długoterminowej tolerancji produktu przeprowadzono długoterminowe badanie kontrolowane placebo, w którym wzięło udział 143 pacjentów przyjmujących reboksetynę oraz 140 pacjentów przyjmujących placebo. Podczas terapii długoterminowej nowe działania niepożądane wystąpiły u 30% pacjentów w grupie reboksetyny i u 25% pacjentów w grupie placebo, i spowodowały przerwanie terapii u odpowiednio 4% i 1% chorych. Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych było podobne w grupie reboksetyny i placebo. W badaniach długoterminowych nie wystąpiły inne działania niepożądane poza tymi, które opisano w badaniach krótkoterminowych. Jedynym zdarzeniem obserwowanym częściej u pacjentów otrzymujących reboksetynę były zaparcia.

W badaniach krótkoterminowych u pacjentów z depresją, częstość działań niepożądanych nie różniła się istotnie u kobiet i u mężczyzn, z wyjątkiem powikłań urologicznych (takich jak: uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza, zaburzenia odczuwania potrzeby oddawania moczu i częstomocz), które częściej były opisywane u mężczyzn (31,4%[143/456]) niż u kobiet przyjmujących reboksetynę (7%[59/847]). Częstość powikłań urologicznych u pacjentów przyjmujących placebo była natomiast podobna u mężczyzn (5%[15/302]) i kobiet (8,4%[37/440]).

W populacji pacjentów w podeszłym wieku całkowita częstość wszystkich działań niepożądanych, jak i częstość poszczególnych działań niepożądanych, nie różniła się od przedstawionej powyżej.

W badaniach klinicznych przed wprowadzeniem produktu do obrotu objawy związane z nagłym odstawieniem produktu wystąpiły u 5% pacjentów przyjmujących reboksetynę oraz u 4% pacjentów przyjmujących placebo. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono kilka spontanicznych raportów dotyczących wystąpienia objawów odstawienia, w tym bólu głowy, zawrotów głowy, nerwowości oraz nudności; ze zgłoszeń tych nie wyłaniał się jednak żaden spójny wzorzec zdarzeń zachodzących po zaprzestaniu leczenia reboksetyną.

W tych badaniach krótkoterminowych u pacjentów z depresją, w których mierzono częstość pracy serca za pomocą EKG, stosowanie reboksetyny było związane z przyspieszeniem pracy serca w pozycji stojącej, w porównaniu z placebo, o średnio 6 do 12 uderzeń na minutę. Oprócz tachykardii, u dorosłych pacjentów leczonych reboksetyną nie obserwowano żadnych spójnych zmian w zapisach EKG.

We wszystkich badaniach krótkoterminowych u pacjentów z depresją, średnia zmiana częstości pracy serca (wyrażona w uderzeniach na minutę) w grupie leczonych reboksetyną wyniosła 3,0; 6,4 i 2,9 w pozycji stojącej, siedzącej i leżącej na plecach w porównaniu z odpowiednio 0; 0 i 0,5 w tych samych pozycjach u pacjentów przyjmujących placebo. W tych samych badaniach z powodu tachykardii leczenie przerwało 0,8% pacjentów przyjmujących reboksetynę oraz 0,1% pacjentów w grupie placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane, które zostały zgłoszone po wprowadzeniu reboksetyny do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Niedobór sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne	Często	Pobudzenie, lęk
	Nieznana	Omamy, agresywne zachowanie

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje
	Nieznana	Zespół serotoninowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Nieznana	Obwodowe oziębienie, zespół Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Ból jąder
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Alergiczne zapalenie skóry, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Drażliwość

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach ostrej toksyczności przeprowadzonych na zwierzętach wykazano bardzo małą toksyczność produktu i szeroki margines bezpieczeństwa w zakresie dawek aktywnych farmakologicznie. Objawy kliniczne i przyczyna zgonu były związane z pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego (z powodu drgawek).

W kilku przypadkach, podczas badań klinicznych, pacjenci przyjmowali większe od zalecanych dawki produktu (12 mg do 20 mg/dobę) przez okres od kilku dni do kilku tygodni. Nowo zgłaszanymi objawami niepożądanymi były: niedociśnienie ortostatyczne, lęk oraz nadciśnienie tętnicze. Osoby w podeszłym wieku mogą być szczególnie wrażliwe na przedawkowanie produktu.

W badaniach klinicznych przed wprowadzeniem produktu do obrotu, opisano 5 przypadków przedawkowania reboksetyny podawanej pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi produktami. Jeden z pacjentów przyjął 52 mg reboksetyny, inny 20 mg reboksetyny w skojarzeniu z innymi produktami. Pozostali trzej pacjenci przyjęli nieustalone dawki reboksetyny. Wszyscy pacjenci powrócili do stanu pełnego zdrowia. Nie opisywano zaburzeń w zapisie EKG, śpiączki lub drgawek po przedawkowaniu samej reboksetyny.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisano przypadki przedawkowania reboksetyny przyjmowanej pojedynczo; żaden z przypadków nie zakończył się zgonem pacjenta. Nie opisywano zgonów pacjentów, którzy przyjmowali do 240 mg reboksetyny. Opisano jeden zgon - pacjenta, który przedawkował reboksetynę w skojarzeniu z amitryptyliną (dawki produktów nieznane).

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie czynności serca oraz czynności życiowych. Konieczne może okazać się zastosowanie podtrzymującego leczenia objawowego i (lub) środków wymiotnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, kod ATC: NO6AX18

Mechanizm działania

Reboksetyna jest wybiórczym i silnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Wykazuje tylko niewielki wpływ na wychwyt zwrotny serotoniny i nie ma wpływu na wychwyt dopaminy. Nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów adrenergicznych, histaminergicznych ani cholinergicznych. Hamując wychwyt zwrotny noradrenaliny, reboksetyna powoduje gwałtowne zwiększenie jej dostępności w szczelinie synaptycznej, a następnie zmniejszenie liczby i desensytyzację receptorów β i α_2 z jednoczesnym wzrostem reaktywności postsynaptycznych receptorów α_1 . Ta modyfikacja przewodnictwa noradrenergicznego stanowi jeden z głównych mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* nie wykazano istotnego powinowactwa reboksetyny do receptorów adrenergicznych (α_1 , α_2 , β) i receptorów muskarynowych; działanie antagonistyczne wobec tych receptorów wiąże się z występowaniem działań niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym, objawami antycholinergicznymi oraz uspokajającymi podczas leczenia innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Reboksetyna w warunkach *in vitro* nie działa na adrenoreceptory α_1 i α_2 , nie można jednak wykluczyć czynnościowej interferencji z receptorami α , po zastosowaniu dużych dawek produktu w warunkach *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W stratyfikowanej analizie *post hoc* z 11 badań kontrolowanych placebo, obejmujących 2400 pacjentów, nie stwierdzono statystycznej różnicy we współczynnikach odpowiedzi w pierwszorzędownym punkcie końcowym (skala 21 punktowa HAMD) u pacjentów z depresją o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, leczonych reboksetyną, w porównaniu z placebo. Wyraźną skuteczność wykazano tylko u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką depresją. Dane dotyczące skuteczności reboksetyny stosowanej u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie nasiloną depresją, uzyskane z tych badań, są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników po podaniu doustnym pojedynczej dawki 4 mg reboksetyny maksymalne stężenia, wynoszące około 130 ng/ml, są osiągnane po 2 godzinach od przyjęcia produktu. Dane wskazują, że całkowita biodostępność produktu wynosi co najmniej 60%.

Dystrybucja

Reboksetyna jest dystrybuowana do wszystkich płynów ustrojowych. Reboksetyna wiąże się z białkami osocza w 97% u osób młodych i 92% u pacjentów w podeszłym wieku (z większym powinowactwem do α_1 kwaśnej glikoproteiny niż do albuminy) i nie zależy to istotnie od stężenia

produktu.

Metabolizm i eliminacja

Radioaktywność oznaczana w moczu stanowiła 78% dawki. Mimo że w krążeniu ustrojowym dominuje niezmienną postać produktu (70% całkowitej radioaktywności wyrażanej wartością AUC), to tylko 10% dawki jest wydalane w postaci niezmiennionej z moczem. Dowodzi to, że główną drogą wydalania produktu jest biotransformacja, a szybkość wydalania metabolitów jest ograniczona szybkością ich powstawania. Głównymi zidentyfikowanymi szlakami metabolicznymi są 2-O-dealkilacja, hydroksylacja pierścienia etoksyfenolowego oraz oksydacja pierścienia morfolinowego, po czym następuje częściowe lub całkowite sprzężanie z kwasem glukuronowym lub grupą sulfonową.

Produkt dostępny jest w postaci mieszaniny racemicznej (obydwa enancjomery są aktywne w modelach doświadczalnych). Nie obserwowano inwersji chiralnej ani wzajemnych oddziaływań farmakokinetycznych między enancjomerami. Stężenia silniejszej izoformy SS w osoczu są dwa razy mniejsze, a wydalanie wraz z moczem dwukrotnie większe w porównaniu do drugiego enancjomeru. Nie obserwowano istotnych różnic w okresach półtrwania obydwu enancjomerów.

U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby obserwuje się zwiększenie ekspozycji układowej na produkt oraz dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania. Podobne lub nieco większe (3-krotne) zwiększenie ekspozycji obserwuje się u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenia reboksetyny w surowicy zmniejszają się wykładniczo, a okres półtrwania produktu wynosi około 13 godzin. Stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu 5 dni. Liniową farmakokinetykę wykazano po zastosowaniu pojedynczych doustnych zalecanych klinicznie dawek produktu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

In vitro reboksetyna jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Badania *in vitro* wykazały, że reboksetyna nie hamuje aktywności następujących izoenzymów cytochromu P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1. Reboksetyna hamuje zarówno CYP2D6 jak i CYP3A4, jednak powinowactwo do tych układów jest małe i w badaniach *in vivo* nie obserwowano wpływu na metabolizm leków metabolizowanych przez te układy enzymatyczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania reboksetyny i silnych inhibitorów CYP3A4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Reboksetyna nie indukuje mutacji genowych w komórkach bakterii i komórkach ssaków *in vitro*, lecz indukuje aberracje chromosomowe w ludzkich limfocytach *in vitro*.

Reboksetyna nie uszkadza DNA w komórkach drożdży ani w hepatocytach szczura *in vitro*.

Reboksetyna nie wywołuje *in vitro* uszkodzeń chromosomów w teście mikrojądrowym u myszy oraz nie zwiększa częstości występowania nowotworów w testach rakotwórczości u myszy i szczura.

Donoszono o wystąpieniu hemosyderozy tylko w badaniach toksyczności na szczurach.

W badaniach reboksetyny na zwierzętach nie wykazano teratogenicznego wpływu ani wpływu na rozrodczość. W badaniach płodności u szczurów nie wykazano wpływu na zachowania godowe, płodność ani ogólną zdolność do reprodukcji po zastosowaniu doustnych dawek do 90 mg/kg/dobę.

Dawki, po których osiąga się stężenia w osoczu odpowiadające zakresowi terapeutycznemu u ludzi, wywoływały zaburzenia wzrostu, rozwoju oraz długotrwałe zaburzenia behawioralne u potomstwa szczurów.

U szczurów reboksetyna przenika do mleka matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Krospowidon
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 lub 60 tabletek w blistrach Aluminium-PVDC/PVC-PVDC w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 8416

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 maja 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.10.2023