



Edronax® 4 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edronax® 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 4 mg Reboxetin (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, konvexe Tablette mit einer Bruchrille auf einer Seite. Ein „P“ ist auf der linken und ein „U“ auf der rechten Seite der Bruchrille eingepreßt. Auf der Rückseite der Tablette ist „7671“ eingepreßt. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Reboxetin ist für die Behandlung akuter depressiver Erkrankungen/Major-Depression bestimmt. Die Behandlung sollte bei Patienten, die initial auf Edronax 4 mg Tabletten angesprochen haben, zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung fortgeführt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Reboxetin ist zum Einnehmen bestimmt.

Erwachsene

Die empfohlene therapeutische Dosis beträgt oral zweimal täglich 4 mg Reboxetin, entsprechend 8 mg Reboxetin/Tag. Die volle therapeutische Dosis kann von Therapiebeginn an gegeben werden. Nach 3 bis 4 Wochen kann diese Dosis bei unzureichender Wirkung auf 10 mg Reboxetin/Tag erhöht werden. Die maximale tägliche Dosis sollte 12 mg nicht überschreiten. Die minimal wirksame Dosis wurde bisher noch nicht bestimmt.

Ältere Patienten

Es wurden Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Diese Patienten erhielten eine Dosis von zweimal täglich 2 mg. Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit wurden nicht unter placebokontrollierten Bedingungen untersucht. Daher kann die Einnahme von Reboxetin – wie auch für andere Antidepressiva, die nicht unter placebokontrollierten Bedingungen untersucht wurden – bei älteren Patienten nicht empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Reboxetin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sollten zunächst als Anfangsdosis zweimal täglich 2 mg Reboxetin erhalten. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit erhöht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Reboxetin oder gegen einen weiteren Bestandteil des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Reboxetin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Da Reboxetin in klinischen Studien nicht an Patienten mit Krampfanfällen geprüft wurde und da während der klinischen Studien vereinzelt Anfälle beobachtet wurden, sollte das Arzneimittel nur unter engmaschiger Kontrolle an Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese verabreicht werden. Das Arzneimittel muss beim Auftreten von Krampfanfällen abgesetzt werden.

Eine Kombinationsbehandlung mit MAO-Hemmern (einschließlich Linezolid [einem Antibiotikum, das ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer ist] und Methylenblau) und Reboxetin sollte aufgrund ihrer Wirkungsmechanismen und dem daraus resultierenden möglichen Risiko (tyraminartiger Effekt) vermieden werden.

Eine Kombinationsbehandlung mit anderen Antidepressiva (Trizyklika, MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und Lithium) und Reboxetin wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Wie bei allen Antidepressiva ist während der klinischen Studien ein Wechsel zur Manie/Hypomanie beobachtet worden. Daher ist eine engmaschige Kontrolle bipolarer Patienten angezeigt.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen eintritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine

Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Die klinische Erfahrung mit Reboxetin bei Patienten mit schwerwiegenden systemischen Begleiterkrankungen ist begrenzt. Patienten mit Symptomen einer Harnretention, einer Prostatavergrößerung, eines Glaukoms oder einer kardialen Erkrankung in der Vorgeschichte sollten sorgfältig beobachtet werden.

Bei höheren als den maximal empfohlenen Dosen wurde häufiger ein orthostatischer Blutdruckabfall beobachtet als bei empfohlener Dosis. Bei gleichzeitiger Gabe von blutdrucksenkenden Arzneimitteln ist daher besondere Vorsicht geboten.

Klinische Erfahrungen mit Reboxetin bei der Langzeittherapie von älteren Patienten sind zurzeit begrenzt. Bei dieser Patientengruppe wurde ab der 14. Behandlungswoche eine Senkung des durchschnittlichen Kaliumspiegels gefunden. Die Reduktion betrug nicht mehr als 0,8 mmol/l. Der Kaliumspiegel fiel nie unter Normwerte.

In Verbindung mit Reboxetin wurden Fälle von Mydriasis berichtet. Daher sollte Reboxetin nur mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, die einen erhöhten Augeninnendruck oder das Risiko eines akuten Engwinkelglaukoms aufweisen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zum Metabolismus zeigen, dass Reboxetin in erster Linie durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert wird; Reboxetin wird nicht durch CYP2D6 metabolisiert. Es ist daher zu erwarten, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (Ketoconazol, Nefazodon, Erythromycin und Fluvoxamin) die Plasmakonzentration von Reboxetin erhöhen. In einer Studie an gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, die Plasmakonzentrationen der Reboxetin-Enantiomere um ca. 50 % erhöht. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Reboxetin ist eine Reduktion der Eliminationsrate bedenklich. Daher sollte Reboxetin nicht zusammen mit Arzneimitteln gegeben werden, die als CYP3A4-Inhibitoren bekannt sind, wie z. B. Azol-Antimykotika oder Makrolid-Antibiotika, wie Erythromycin, oder Fluvoxamin.

Edronax® 4 mg Tabletten



Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Induktoren, wie z. B. Phenobarbital und Carbamazepin, wurden niedrige Serumspiegel von Reboxetin beobachtet. Beispiele für andere CYP3A4-Induktoren, die den Serumspiegel von Reboxetin erniedrigen können, sind u. a. Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Reboxetin die Aktivität folgender P450-Isoenzyme nicht hemmt: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1. Pharmakokinetische Interaktionen mit Präparaten, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, sind nicht zu erwarten. In Konzentrationen, die jene bei der klinischen Anwendung überschreiten, hemmt Reboxetin CYP2D6 und CYP3A4; jedoch lassen die Ergebnisse aus *In-vivo*-Studien darauf schließen, dass Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich sind.

Es wurde keine bedeutsame pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Reboxetin und Lorazepam gefunden. Während ihrer gleichzeitigen Verabreichung an gesunde Probanden wurden leichte bis mäßige Schläfrigkeit und eine kurz andauernde orthostatische Erhöhung der Herzschlagfrequenz beobachtet.

Reboxetin verstärkt die Wirkung von Alkohol auf die kognitiven Funktionen bei gesunden Probanden offensichtlich nicht.

Eine Kombinationsbehandlung mit MAO-Hemmern (einschließlich Linezolid [einem Antibiotikum, das ein reversibler, nichtselektiver MAO-Hemmer ist] und Methylenblau) und Reboxetin sollte aufgrund ihrer Wirkungsmechanismen und dem daraus resultierenden möglichen Risiko (tyraminartiger Effekt) vermieden werden.

Eine Kombinationsbehandlung mit anderen Antidepressiva (Trizyklika, MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und Lithium) und Reboxetin

wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Ergotalkaloid-Derivaten und Reboxetin kann zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen.

Die Resorption von Reboxetin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert. Das Ausmaß der Resorption von Reboxetin wird jedoch durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinflusst.

Obwohl keine Daten aus klinischen Studien dazu vorliegen, sollte das mögliche Auftreten einer Hypokaliämie durch die gleichzeitige Einnahme von Kalium-ausschwemmenden Diuretika berücksichtigt werden.

In einer *In-vivo*-Studie mit Mehrfachdosierung bei gesunden Probanden wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Fluoxetin und Reboxetin beobachtet. Bei Patienten kann eine andere Wirkung und ein anderes Sicherheitsprofil bei der Kombination von Reboxetin mit Fluoxetin nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen aus klinischen Studien keine Daten zur Exposition mit Reboxetin während der Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen. Tierstudien zeigen generell keine direkten oder indirekten schädigenden Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung oder Geburtsvorgang. Bei neugeborenen Ratten wurde eine gewisse Beeinträchtigung des Wachstums und der Entwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Reboxetin sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle

Nutzen der Behandlung für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Reboxetin wird bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist zu erwarten, dass die Konzentration des in die Muttermilch ausgeschiedenen Wirkstoffs sehr gering ist, allerdings liegen keine ausreichenden Informationen vor, um ein Risiko für das gestillte Kind auszuschließen. Die Anwendung von Reboxetin in der Stillzeit kann in Erwägung gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko für das Kind überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In Tierversuchen wurde kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obwohl sich bei gesunden Probanden gezeigt hat, dass Reboxetin einen vernachlässigbaren Einfluss auf die psychomotorische Leistung hat, kann jedes psychoaktive Arzneimittel das Urteils- und Reaktionsvermögen beeinträchtigen. Patienten sollte zur Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen gefährlicher Maschinen geraten werden, bis sicher ist, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt worden ist.

4.8 Nebenwirkungen

Mehr als 2.100 Patienten haben bisher in klinischen Studien Reboxetin erhalten, ungefähr 250 davon mindestens 1 Jahr lang.

Die Informationen in der nachfolgenden Tabelle 1 sind eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in 8-wöchigen oder kürzeren placebokontrollierten klinischen Prüfungen an Patienten unter Reboxetin-Behandlung beobachtet wurden. Zusätzlich beinhaltet die Tabelle Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung (Inzidenz unbekannt) beobachtet wurden.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	verminderter Appetit			Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen				
Schlaflosigkeit	Agitiertheit*, Angst*			aggressives Verhalten, Suizidgedanken/suizidales Verhalten**
Erkrankungen des Nervensystems				
Benommenheit	Kopfschmerzen, Parästhesie*, Akathisie, Geschmacksveränderungen			
Augenerkrankungen				
	Akkommodationsstörungen	Mydriasis*	Glaukom*	Erhöhung des Augeninnendrucks
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Schwindel		

Fortsetzung auf Seite 3



Fortsetzung Tabelle 1

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen				
	Tachykardie, Palpitationen*			
Gefäßerkrankungen				
	Vasodilatation, Hypotonie, Hypertonie*			peripheres Kältegefühl, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit*	Erbrechen*			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Hyperhidrose	Hautausschlag*			allergische Dermatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfektionen, Dysurie, Harnverhalt*			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**				
	Erektionsstörungen, Ejakulationsschmerz, Ejakulationsverzögerung			Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Schüttelfrost			Reizbarkeit

* Diese Nebenwirkungen traten auch nach der Markteinführung auf.

** Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Behandlung mit Reboxetin oder kurz nach Absetzen der Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In placebokontrollierten klinischen Prüfungen, die 8 Wochen oder kürzer dauerten, wurden Nebenwirkungen bei rund 80 % der Patienten unter Reboxetin-Behandlung und bei rund 70 % der Patienten unter Placebo-Behandlung berichtet. Die Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen betrug rund 9 % bei Patienten unter Reboxetin-Behandlung und rund 5 % bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Um die Verträglichkeit in der Langzeittherapie zu prüfen, wurden 143 erwachsene Patienten mit Reboxetin und 140 mit Placebo behandelt. Hierbei traten in der Reboxetin-Gruppe bei 28 % der Patienten unerwünschte Ereignisse während der Langzeitbehandlung neu auf, in der Placebo-Gruppe bei 23 %. Ein Therapieabbruch erfolgte in der Reboxetin-Gruppe in 4 % der Fälle, in der Placebo-Gruppe in 1 % der Fälle. Das Risiko für bestimmte unerwünschte Ereignisse war bei Reboxetin und Placebo ähnlich. In Langzeitstudien traten keine individuellen Ereignisse auf, die nicht auch in der Kurzzeittherapie beobachtet wurden.

Bei kontrollierten Kurzzeitstudien mit depressiven Patienten wurden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen festgestellt, mit Ausnahme der urologischen unerwünschten Ereignisse (Miktionsbeschwerden, Harnverhalt, Häufigkeit des Harnlassens), die bei einem höheren Anteil der männlichen Patienten (31,4 %; 143/456) als der weiblichen Patienten (7,0 %; 59/847), die ebenfalls mit Reboxetin behandelt wurden, auftraten. Im Gegensatz hierzu waren die mit Placebo behandelten Patienten hinsichtlich der Häufigkeit der urologischen un-

erwünschten Ereignisse (Männer: 5,0 % [15/302]; Frauen: 8,4 %; [37/440]) ähnlich.

Bei den älteren Patienten war die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse zusammen wie auch der einzelnen nie höher als oben berichtet.

Absetzphänomene, über die in klinischen Studien vor Markteinführung nach Abbruch der Einnahme berichtet wurde, traten bei rund 5 % der Patienten unter Reboxetin-Behandlung und bei rund 4 % der Patienten unter Placebo-Behandlung auf. Nach Markteinführung gab es einige Spontanberichte über Absetzsymptome einschließlich Kopfschmerzen, Benommenheit, Nervosität und Übelkeit; jedoch zeigte sich in diesen Berichten kein einheitliches Bild der Ereignisse bei Beendigung der Behandlung mit Reboxetin.

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien, bei denen die Herzschlagfrequenz mit EKG aufgenommen wurde, konnte unter Reboxetin eine durchschnittliche Herzfrequenzerhöhung von 6 bis 12 Schlägen pro Minute festgestellt werden.

In allen kontrollierten Kurzzeitstudien mit depressiven Patienten war die durchschnittliche Veränderung der Pulsfrequenz (Schläge pro Minute) für die mit Reboxetin behandelten Patienten 3,0 in stehender, 6,4 in sitzender und 2,9 in liegender Position, während sie für die mit Placebo behandelten Patienten 0 in stehender, 0 in sitzender und -0,5 in liegender Position war. In diesen Studien brachen 0,8 % der Patienten verglichen mit 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten aufgrund von Tachykardie ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Studien zur Akuttoxizität am Tier zeigten eine sehr niedrige Toxizität mit einem großen Sicherheitsbereich bezogen auf die pharmakologisch aktiven Dosen. Klinische Symptome und Todesursachen beruhten auf einer ZNS-Stimulierung (hauptsächlich krampfartige Symptome).

In wenigen Fällen wurden während klinischer Studien Patienten höhere (12 mg bis 20 mg/Tag) als die empfohlenen Dosen über einen Zeitraum von wenigen Tagen bis zu einigen Wochen verabreicht: Neu berichtete Beschwerden umfassen lageabhängigen niedrigen Blutdruck, Angst und Bluthochdruck. Ältere Patienten können besonders empfindlich auf Überdosierungen reagieren.

Fünf Fälle einer Überdosierung mit Reboxetin allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen wurden vor der Zulassung aus klinischen Studien berichtet. Die von einem Patienten eingenommene Menge an Reboxetin ohne weitere Arzneimittel war 52 mg und bei

Edronax® 4 mg Tabletten



einem anderen Patienten 20 mg mit anderen Arzneimitteln. Die verbliebenen 3 Fälle hatten unbekannte Mengen an Reboxetin eingenommen. Alle 5 Patienten haben sich vollständig erholt. Es wurden keine Fälle von EKG-Veränderungen, Koma oder Krampfanfällen nach alleiniger Überdosierung mit Reboxetin berichtet.

Es liegen seit Markteinführung des Produkts einige Fälle von Patienten mit Überdosierung von Reboxetin (bis zu 240 mg) als alleiniger Substanz vor, keiner verlief jedoch tödlich. Eine Überdosierung mit Todesfolge wurde bei einem Patienten berichtet, der Reboxetin mit Amitriptylin (Mengen jeweils unbekannt) eingenommen hatte.

Im Falle einer Überdosierung wird die Kontrolle der kardialen Funktion und Vitalparameter empfohlen. Allgemeine symptomatisch unterstützende Maßnahmen und/oder Magenentleerung können erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva
ATC-Code: N06AX18

Reboxetin ist ein hochselektiver und potenter Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer. Reboxetin hat nur einen schwachen Effekt auf die 5-HT-Wiederaufnahme und beeinflusst die Aufnahme von Dopamin nicht.

Zu den wichtigsten Wirkmechanismen bekannter Antidepressiva gehört die durch die Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung erhöhte Verfügbarkeit von Noradrenalin im synaptischen Spalt und die Modifikation der noradrenergen Transmission.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Reboxetin keine signifikante Affinität zu adrenergen (α_1 , α_2 , β) und muskarinischen Rezeptoren hat. Der antagonistische Effekt auf solche Rezeptoren wurde mit den kardiovaskulären, anticholinergen und sedativen Nebenwirkungen anderer Antidepressiva in Verbindung gebracht. Reboxetin hat *in vitro* keine Bindungsaffinität zu α_1 - oder α_2 -Adrenozeptoren, *in vivo* kann eine Interaktion mit α -Adrenozeptoren bei hohen Dosen nicht ausgeschlossen werden.

In einer nachträglichen, stratifizierten Analyse von Daten aus 11 placebokontrollierten Studien, an denen 2.400 Patienten teilnahmen, zeigte sich bei Patienten mit milder oder moderater Depression kein statistischer Unterschied in der Wirksamkeit am primären Endpunkt (HAMD-21-Fragenskala) zwischen Reboxetin und Placebo. Die Wirksamkeit wurde eindeutig nur bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer Depression nachgewiesen. Die Studien enthalten nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit bei der Anwendung von Reboxetin bei Patienten mit milder oder moderater Depression.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einer einzigen oralen Gabe von 4 mg Reboxetin an gesunde Probanden wurden innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme maximale Serumspiegel von bis zu 130 ng/

ml erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt mindestens 60 %.

Die Plasmaspiegel von Reboxetin fallen monoexponentiell mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden. Das Steady State wird innerhalb von 5 Tagen erreicht. Die Linearität der Pharmakokinetik wurde für den Dosisbereich, der die klinisch empfohlenen Dosen umfasst, nachgewiesen.

Die Substanz wird offensichtlich im gesamten Körperwasser verteilt. Reboxetin wird ohne signifikante Konzentrationsabhängigkeit bei jungen Patienten zu 97 % und bei älteren Patienten zu 92 % an menschliche Plasmaproteine gebunden, mit einer markant höheren Affinität zum α_1 -Säure-Glykoprotein als zum Albumin.

Reboxetin wird *in vitro* vorwiegend durch Cytochrom P450A4 (CYP3A4) metabolisiert. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Reboxetin die Aktivität folgender P450-Isoenzyme nicht hemmt: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1. Reboxetin hemmt sowohl CYP2D6 als auch CYP3A4 mit geringer Bindungsaffinität, hat aber keine Wirkung auf die *In-vivo*-Clearance von Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, gezeigt. Reboxetin sollte nur mit Vorsicht gemeinsam mit starken CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden.

78 % radioaktiv markierter Substanz einer Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Obwohl überwiegend unveränderte Substanz im Kreislauf vorhanden ist (70 % der Gesamtradioaktivität in Bezug auf die AUC), werden nur 10 % der Dosis als unveränderte Substanz im Urin ausgeschieden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Biotransformation die gesamte Elimination steuert und dass die Ausscheidung der Metaboliten durch deren Bildung begrenzt wird. Die hauptsächlichen Abbauewege, die gefunden wurden, sind 2-O-Dealkylierung, Hydroxylierung des Ethoxyphenoxy-Rings und Oxidation des Morpholin-Rings, gefolgt von der teilweisen oder vollständigen Glucuro- oder Sulfokonjugation.

Die Substanz liegt als Racemat vor (beide Enantiomere waren in Versuchsmodellen aktiv): es wurden weder chirale Inversion noch gegenseitige pharmakokinetische Interferenzen zwischen den Enantiomeren beobachtet. Die Plasmaspiegel des wirksamen S,S-Enantiomers sind ungefähr zweimal niedriger und die Urinausscheidung zweimal höher als die des anderen Enantiomers. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der terminalen Halbwertszeit der beiden Enantiomere beobachtet.

Eine Erhöhung der Plasmaspiegel und eine Verlängerung der Halbwertszeit bis zum 2-Fachen der Norm wurden bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz beobachtet. Im Vergleich zu jungen gesunden Probanden treten bei älteren Patienten ähnliche oder etwas größere Anstiege (bis zum 3-Fachen) der systemischen Exposition auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reboxetin verursachte *in vitro* keine Genmutationen bei Bakterien- oder Säugetierzellen, führte aber *in vitro* zu Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten.

Reboxetin verursachte *in vitro* keine DNS-Schäden in Hefezellen oder in Hepatozyten von Ratten. Reboxetin verursachte *in vivo* keine Chromosomenschäden bei Mäusen im Mikronukleustest und erhöhte nicht das Auftreten von Tumoren in Kanzerogenitätsstudien mit Mäusen und Ratten.

Über Hämolyse wurde lediglich in Toxizitätsstudien an Ratten berichtet.

Reboxetin erwies sich in Tierversuchen als nicht teratogen, die Fertilität wurde nicht beeinflusst. In Fertilitätsstudien an Ratten wurde bei oralen Dosen von bis zu 90 mg/kg/Tag kein Einfluss von Reboxetin auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die generelle Fortpflanzungsaktivität beobachtet.

Dosen, die zu Plasmaspiegeln im humantherapeutischen Bereich führten, verursachten bei Ratten Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowie langfristige Verhaltensstörungen bei den Nachkommen.

Bei Ratten wurde eine Ausscheidung von Reboxetin in die Milch nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten befinden sich entweder in orangefarbenen Typ-III-Glasflaschen mit kindersicherem Drehverschluss aus Aluminium mit Polyethylen-Innenbeschichtung oder in opaken Blistern aus Aluminium-PVDC/PVC-PVDC.

Die Packungen enthalten 10, 20, 50, 60, 100, 120 und 180 Tabletten in Blistern, 60 Tabletten in einer Glasflasche, Bündelpackungen mit dreimal 60, fünfmal 60 und zehnmal 60 Tabletten in Blistern oder Bündelpackungen mit dreimal 60, fünfmal 60 und zehnmal 60 Tabletten in Glasflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PHARMACIA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000



Edronax[®] 4 mg Tabletten

Mitvertreiber

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

41344.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08.12.1997

Datum der Verlängerung der Zulassung:
29.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt