

EUROPEAN PSYCHIATRY

Edición Española

Nombre

Apellidos

Domicilio

Población C.P.

D.N.I. o N.I.F.

Suscríbanme a:
EUROPEAN PSYCHIATRY, Ed. Española.
1999 (8 números)
7.500 pts. (IVA incluido)

PAGARE:

- A través de cuenta bancaria
- Mediante talón núm.
..... de de 199

(Firma)

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACION BANCARIA

Banco

Caja de Ahorros

Sucursal

Domicilio

Cuenta corriente o ahorro n.º

Titular cuenta

Ruego a Vds. se sirvan tomar nota de que deberán adeudar a mi cuenta con esa cantidad los efectos que les sean presentados para su cobro por SANED, S.L.

(firma)

....., de de 199

Enviar este boletín a SANED, S.L. Capitán Haya, 60, 28020 Madrid.

La recepción de estos datos está limitada a su uso para el envío de esta revista médica editada por Saned y por tanto al amparo de lo establecido en la Ley Orgánica 5/1992 reguladora del tratamiento automatizado de datos de carácter personal.

Norebox[®]

reboxetina comprimidos

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NOREBOX[®]

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Reboxetina 4,0 mg (equivalentes a 5,224 mg de metanosulfonato de reboxetina)

FORMA FARMACÉUTICA

Concentración de 4,0 mg: comprimido blanco, redondo, convexo de 8 mm de diámetro con ranura en una cara. A la izquierda de la ranura aparece la inscripción "P". A la derecha se lee la inscripción "U". En la cara opuesta a la de la ranura está inscrito "7671".

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas. La reboxetina está indicada en el tratamiento agudo de la depresión/depresión mayor y para el mantenimiento de la mejoría clínica en pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento.

Posología y forma de administración. Norebox comprimidos se debe administrar por vía oral.

Uso en adultos. La dosis terapéutica recomendada es de 4 mg dos veces al día (8 mg/día) por vía oral. Esta dosis terapéutica se puede administrar desde el comienzo del tratamiento. Al cabo de 3-4 semanas, esta dosis se puede incrementar hasta 10 mg/día si la respuesta clínica es insuficiente. La dosis diaria máxima no debe exceder los 12 mg. La dosis efectiva mínima aún no ha sido establecida.

Uso en los ancianos. Los pacientes ancianos han sido estudiados en ensayos clínicos a la dosis de 2 mg dos veces al día. Sin embargo, la seguridad y la eficacia no han sido evaluadas en ensayos controlados con placebo. Por tanto, al igual que otros antidepresivos que no han sido estudiados en ensayos controlados con placebo, la reboxetina no puede ser recomendada.

Uso en la infancia. No se recomienda administrar reboxetina a los niños, puesto que no se han evaluado su seguridad ni tampoco su eficacia en esta población.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática o renal debe ser 2 mg dos veces al día, esta dosis puede incrementarse basándose en la tolerancia del paciente.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a alguno de los componentes de esta formulación. Reboxetina está contraindicada en el embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo. Puesto que no se ha realizado ningún estudio clínico con reboxetina en los pacientes con trastornos convulsivos, y dado que se han descrito casos raros de crisis convulsivas en los ensayos clínicos, conviene vigilar estrechamente a los sujetos con antecedentes de convulsiones e interrumpir el tratamiento si el paciente desarrolla crisis.

En vista del riesgo potencial (efecto de la tiramina) basado en sus mecanismos de acción, debe evitarse el uso concomitante de reboxetina y de los IMAOs.

El uso concomitante de reboxetina con otros antidepresivos (tricíclicos, IMAO, ISRS y Litio) no ha sido evaluado durante los ensayos clínicos.

Al igual que sucede con todos los antidepresivos, se han descrito cambios hacia estados de manía/hipomanía durante los estudios clínicos. Se recomienda, por tanto, una vigilancia estrecha de los pacientes con un trastorno bipolar.

El riesgo de las tentativas de suicidio es propio de la depresión y puede persistir hasta que aparece una remisión significativa: así pues, se aconseja una supervisión cuidadosa de los pacientes durante la fase inicial del tratamiento.

La experiencia clínica acumulada con reboxetina en los pacientes con enfermedades sistémicas graves asociadas es aún limitada. De aquí que se necesite una vigilancia estrecha de los pacientes con signos claros de retención urinaria, hipertropía prostática, glaucoma y antecedentes de desórdenes cardiovasculares.

Cuando se administran dosis superiores a la máxima recomendada, se ha observado con gran frecuencia hipotensión ortostática. Se recomienda especial atención cuando se administra reboxetina junto con otros medicamentos que reducen la presión arterial.

De momento, la experiencia clínica con reboxetina en el tratamiento prolongado de los enfermos ancianos es limitada. Se ha comunicado un descenso de los niveles medios de potasio en este grupo a partir de la 14ª semana; la magnitud de esta reducción no excedió de 0,8 mmol/litro y los niveles de potasio jamás disminuyeron por debajo del límite normal.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Se desconoce la ruta metabólica de la reboxetina, por tanto es difícil predecir las interacciones entre reboxetina y otros fármacos. El enzima CYP2D6 del citocromo P450 no parece estar involucrado en el metabolismo de la reboxetina. Debido al estrecho margen terapéutico de reboxetina, la inhibición de su eliminación es fuente de preocupación. No se ha evaluado el potencial de los fármacos coadministrados, para inhibir la eliminación de la reboxetina. Por tanto Norebox no debe ser administrado junto a aquellos fármacos que se sepa inhiben otros enzimas, distintos de CYP2D6, metabolizadores de otros fármacos, tales como los agentes antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos tales como la eritromicina o fluvoxamina... La información relativa al potencial de la reboxetina para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos es limitada. Los datos in vivo indican que la glucoronización no está influenciada, ni es CYP3A4 inducida, por la reboxetina. Los datos in vitro muestran que la reboxetina a altas concentraciones inhibe a CYP3A4 y CYP2D6. Hasta que se disponga de más datos in vivo, la reboxetina debe usarse con precaución cuando se prescribe junto con otros fármacos de estrecho margen terapéutico y que son metabolizados por CYP3A4 y CYP2D6, tales como antiarrítmicos, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos o ciclosporinas.

No se conoce ningún tipo de interacción farmacocinética recíproca significativa entre la reboxetina y el lorazepam. Si se administran ambos de forma conjunta a voluntarios sanos puede observarse cierta somnolencia, leve o moderada, así como una aceleración ortostática pasajera de la frecuencia cardíaca.

Al parecer, la reboxetina no potencia los efectos del alcohol sobre las funciones cognitivas en voluntarios sanos. En vista del riesgo potencial (efecto de la tiramina), basado en sus mecanismos de acción, debe evitarse el uso concomitante de los IMAOs y reboxetina. El uso concomitante de reboxetina con otros antidepresivos (tricíclicos, IMAO, ISRS y Litio) no ha sido evaluado durante los ensayos clínicos.

El uso concomitante de ergo derivados y reboxetina puede dar lugar a un incremento de la presión sanguínea. La ingestión de alimentos retrasa la absorción de la reboxetina, pero no influye significativamente en la extensión de la absorción.

Aunque no se dispone de datos procedentes de los ensayos clínicos, debe considerarse la posibilidad de que ocurra hipopotasemia cuando se administran simultáneamente diuréticos que eliminan potasio.

Embarazo y lactancia. Los estudios realizados en animales no han revelado ningún efecto teratogénico ni tampoco sobre la función reproductora en general. Las dosis que producían concentraciones plasmáticas dentro de los márgenes terapéuticos para humanos, inducían una alteración del crecimiento y desarrollo y cambios de comportamiento a largo plazo en la descendencia de las ratas. La experiencia en seres humanos es muy limitada. Por eso, debe evitarse la administración de este medicamento durante el embarazo. Si se produjera la concepción durante el tratamiento, éste se interrumpirá lo antes posible, en cuanto se confirme el embarazo, con objeto de limitar la exposición del feto al medicamento. La reboxetina se excreta en la leche de las ratas. Así pues, aunque no se dispone de información sobre la

excreción de la reboxetina en la leche materna humana, no se recomienda su empleo en las mujeres lactantes. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** La reboxetina no es un sedante propiamente dicho. No se ha descrito ninguna alteración cognitiva ni psicomotora en los estudios clínicos efectuados con reboxetina, ni siquiera al administrar este compuesto junto con el alcohol. No obstante como ocurre con todos los fármacos psicoactivos, se debe advertir a los pacientes de la necesidad de extremar la precaución al utilizar maquinaria o conducir vehículos.

Reacciones adversas. Durante los estudios clínicos se administró reboxetina a un número aproximado de 1.500 pacientes; 200 de ellos recibieron este tratamiento durante al menos un año.

En la tabla siguiente se exponen los datos referentes a los ensayos clínicos controlados con placebo.

Estudios de corta duración	REBOXETINA	PLACEBO
Nº pacientes	373	373
Total Efectos Adversos	69%	57%
Salidas debidas a Efectos Adversos	8%	7,5%
Efectos Adversos que motivaron la suspensión de la reboxetina con una frecuencia como mínimo, dos veces mayor que en el grupo placebo		
Insomnio	1,3%	0,5%
Aumento de la sudoración	1,1%	0,3%
Mareos o hipotensión	0,8%	0%
Parestesias	0,8%	0,3%
Impotencia, infección urinaria o disuria	0,5%	0%
Efectos adversos significativamente mayores en reboxetina respecto a placebo		
	REBOXETINA	PLACEBO
Sequedad de boca	27%	16%
Estreñimiento	17%	8%
Insomnio	14%	5%
Aumento de la sudoración	14%	7%
Taquicardia sintomática	5%	2%
Vértigo	2%	0%
Urgencia/retención urinaria (retención)	5% (2%)	2% (1%)
Impotencia	5%	0%

Por lo que respecta a la tolerancia a largo plazo, 143 enfermos adultos tratados con reboxetina y 140 con placebo participaron en un estudio controlado con placebo de larga duración. Un 28% de los enfermos tratados con reboxetina y un 23% de los del grupo placebo sufrieron acontecimientos adversos nuevos durante el tratamiento prolongado que motivaron el abandono en el 4% y 1% de los casos, respectivamente. El riesgo de padecer cada uno de los acontecimientos fue similar con la reboxetina y con el placebo. En los estudios de larga duración, entre los acontecimientos más frecuentes no se encontró ninguno que no se hubiera manifestado durante el tratamiento breve.

Las diferencias más relevantes en cuanto a la frecuencia de acontecimientos adversos según el sexo correspondieron a la frecuencia de la urgencia/retención urinaria, que ocurrió fundamentalmente a los varones (10% frente a 2% en las mujeres durante los tratamientos cortos, 14% frente a 1% en las mujeres durante los tratamientos largos). La frecuencia total e individual de los acontecimientos adversos no excedió en ningún caso de la notificada anteriormente en la población de la tercera edad.

Los signos y síntomas nuevos que aparecieron al suspender bruscamente la medicación ocurrieron muy pocas veces y con una frecuencia más baja en los enfermos tratados con reboxetina (4%) que en los que recibieron placebo (6%).

Durante los reconocimientos médicos, se observó un incremento de la frecuencia cardíaca con respecto al valor basal (o >20% o, hasta valores ≥ 100 latidos/min), sobre todo en los enfermos adulto (20% de los pacientes que recibieron tratamiento de corta duración frente a 6% en el grupo placebo y 23% en los pacientes que recibieron tratamiento prolongado frente a 17% en el grupo placebo).

Sobredosificación. Los estudios de toxicidad aguda realizados en los animales indican que la toxicidad es muy baja y el margen de seguridad con respecto a las dosis con actividad farmacológica, muy amplio. Los signos clínicos y la causa de muerte se relacionaron con una estimulación del SNC (principalmente, síntomas convulsivos).

En muy pocas ocasiones se han administrado dosis superiores a las recomendadas a pacientes (12 mg a 20 mg/día) durante períodos que oscilan desde unos días hasta varias semanas en los estudios clínicos: las complicaciones nuevas consistieron en hipotensión postural, ansiedad e hipertensión. Los pacientes ancianos pueden ser particularmente vulnerables a la sobredosificación.

Durante los estudios clínicos se comunicaron dos casos de sobredosificación voluntaria con reboxetina, aunque no se observó ningún acontecimiento adverso grave.

Cuando ocurra una sobredosificación se recomienda vigilar la función cardíaca y las constantes vitales. Es posible que necesiten medidas sintomáticas de soporte y/o inducción del vómito.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes. Celulosa microcristalina; Fosfato cálcico dibásico dihidrato; Croscovidona; Sílice, coloidal hidratado; Estearato magnésico

Incompatibilidades. No se conocen.

Período de validez. 36 meses.

Precauciones especiales de conservación. Consérvese a una temperatura igual o inferior a 25°C.

Naturaleza y contenido del recipiente. Norebox se presenta en comprimidos envasados en tiras blíster opacas de aluminio-PVDC/PVC-PVDC.

Cada envase contiene 20 ó 60 comprimidos en tiras blíster.

Instrucciones de uso/manipulación. No existe ninguna instrucción especial para la manipulación de este medicamento.

Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización Pharmacia & Upjohn S.A.; Ctra. Rubi, 90-100; 08190 Sant Cugat del Vallés-BARCELONA

Precios

Norebox 4 mg 20 comprimidos PVP 2.403 ptas. PVP IVA4 2.499 ptas.

Norebox 4 mg 60 comprimidos PVP 6.829 ptas. PVP IVA4 7.102 ptas.

Texto Revisado: diciembre 1997

Financiado por la Seguridad Social en aportación reducida.

- Dubini A, Bosc M, Polin V. Noradrenaline-se/ective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. J Psychopharmacol 1997;11(4):S17-S23.
- Brunello N, Racagni G. Rationale for the development of noradrenaline reuptake inhibitors. Human Psychopharmacol 1998;13:513-519.
- Burrows J.D. Reboxetine: a review of antidepressant efficacy and tolerability. J Clin Psychiatry 1998;59(suppl).
- Berzewski h, Van Moffaert M, Gagianco A. Efficacy and tolerability of reboxetine co,mpared with imipramine in a double -blind study in patiens suffering from major depressive episodes. Eur neuropsychofarmacol 1997;7-sup1-:S37-S47.
- Massana J. J. Clin Psychiatry 1998; 59(suppl).
- Nigam A. The clinical consequences of the selection of an antidepressant. J Clin Psychiatry 1992;53(9, suppl):19-24.



Pharmacia
& Upjohn

Abandonando *la depresión*

Reencontran



NUEVO
PARA LA
DEPRESIÓN

do la vida

*Presentamos el primero de una nueva
clase de antidepresivos:*

*Inhibidores Selectivos de la Recaptación
de Noradrenalina (IRNA)*

- **Inhibición altamente selectiva de la recaptación de la noradrenalina para el alivio eficaz de la depresión.**
- **Significativamente superior a la fluoxetina para mejorar el funcionamiento social evaluado por el propio paciente.¹**
- **Con potencial para restituir la energía y la motivación de los pacientes.²**
- **Tan efectivo como imipramina y desipramina.^{3,4}**
- **Más eficaz que la fluoxetina en un subconjunto de pacientes con depresión grave.⁵**
- **Perfil de tolerabilidad favorable; los efectos secundarios más comunes son sequedad bucal, estreñimiento, insomnio y aumento de la sudoración.^{5,6}**
- **Baja toxicidad en caso de sobredosis.^{#3}**

Datos clínicos limitados.

Norebox[®] 4 mg dos veces al día
reboxetina comprimidos



*Mejora del funcionamiento social
Restituyendo la energía y la motivación*



Pharmacia
& Upjohn

DORMIR...

...una necesidad para cualquier edad



- *Induce rápidamente al sueño*
- *6-7 horas de sueño continuado*



Dalparan[®]

ZOLPIDEM (DCI)

Inductor del sueño no benzodiazepínico



- *Jornada activa y despejada*