

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

EDRONAX 4 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 4 mg reboksetina v obliki 5,224 mg reboksetinijevega metansulfonata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela tableta okrogle oblike, konveksna, s premerom 8 mm, z zarezo na eni strani. Na levi strani zareze je oznaka »P«. Na desni strani zareze je oznaka »U«. Stran brez zareze je označena s »7671«. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Reboksetin je indiciran za akutno zdravljenje depresije ali hude depresije in za vzdrževanje kliničnega izboljšanja pri bolnikih, ki so se na začetku ugodno odzvali na zdravljenje.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Priporočeni terapevtski odmerek je 4 mg dvakrat na dan (8 mg/dan) peroralno. Ob uvedbi zdravljenja je mogoče dati celotni terapevtski odmerek. Po 3 do 4 tednih je v primeru nepopolnega kliničnega odziva mogoče ta odmerek povečati na 10 mg na dan. Največji dnevni odmerek naj ne preseže 12 mg na dan. Najmanjši odmerek, ki še učinkuje, še ni bil določen.

##### *Starejše osebe*

Pri starejših bolnikih so izvedli klinična preskušanja z odmerki 2 mg dvakrat na dan. Vendar pa varnosti in učinkovitosti niso ugotavljali v pogojih ob nadzoru s placebom. Zato reboksetina, tako kot drugih antidepressivov, ki jih niso preskušali ob nadzoru s placebom, za uporabo pri starejših ni mogoče priporočiti.

##### *Pediatrična populacija*

Reboksetina se ne sme uporabljati pri otrocih, starih do 18 let (glejte poglavje 4.4).

##### *Ledvična ali jetrna okvara*

Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro naj bo začetni odmerek 2 mg dvakrat na dan. Odmerek lahko povečamo v primeru, če ga bolnik dobro prenaša.

##### Način uporabe

Reboksetin je namenjen za peroralno uporabo.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Pediatrična populacija

Reboksetina ne smemo uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovalno vedenje in jeza) so bili v kliničnih preskušanjih pogosteje opaženi pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločimo za zdravljenje, moramo bolnika natančno spremljati glede pojava simptomov samomorilnosti. Poleg tega manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, odraščanjem, kognitivnim in vedenjskim razvojem.

Ker za reboksetin niso opravili kliničnih študij pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami in ker so v kliničnih študijah poročali o redkih primerih epileptičnih napadov, je treba osebam z anamnezo konvulzivnih motenj zdravilo dajati le pod skrbnim nadzorom. V primeru pojava epileptičnih napadov je treba takoj prenehati z dajanjem zdravila.

#### Serotoninski sindrom

Pri zaviralcih ponovnega privzema serotonina in noradrenalina [SNRI – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor], vključno s samim reboksetinom, in ob sočasni uporabi z drugimi serotoninergičnimi zdravili (npr. selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina [SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor], drugimi SNRI, triptani, tricikličnimi in tetracikličnimi antidepresivi, litijem, opioidi [npr. buprenorfin], triptofanom, buspironom, zaviralci monoamin oksidaze [MAO] in šentjanževko) so poročali o pojavu potencialno življenjsko ogrožajočega serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom lahko vključuje spremembe duševnega stanja (npr. zmedenost, agitacija, halucinacije, delirij in koma); avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, spremenljiv krvni tlak, hipertermija, diaforeza in vročinski oblivi); živčnomišične motnje (npr. tremor, okorelost, klonus in hiperrefleksija); gastrointestinalne znake in simptome (npr. navzea, bruhanje, diareja). Bolnike je treba spremljati glede pojava serotoninskega sindroma.

Zaradi potencialnega tveganja (učinek, podoben tiraminu), ki izhaja iz njihovega mehanizma delovanja, se je treba izogibati sočasni uporabi zaviralcev MAO (vključno z linezolidom [antibiotik, ki je neselektivni reverzibilni zaviralec MAO] in metilensko modrim) in reboksetina.

V kliničnih preskušanjih niso ocenjevali sočasne uporabe reboksetina in drugih antidepresivov (tricikličnih, zaviralcev MAO, SSRI in litija).

Če je sočasna uporaba reboksetina z drugimi serotoninergičnimi zdravili klinično upravičena, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še zlasti med uvedbo zdravljenja in pri zviševanju odmerkov (glejte poglavje 4.5). Bolnike je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za serotoninski sindrom. Zdravljenje z reboksetinom in katerimikoli sočasnimi serotoninergičnimi zdravili je treba ob pojavu zgoraj navedenih dogodkov nemudoma prekiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje.

Kot pri vseh antidepresivih so se v času kliničnih študij pojavljala prehajanja v manijo ali hipomanijo. Zato pri bipolarnih bolnikih priporočamo skrben nadzor.

#### Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in

samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja ali misli na samomor in na neobičajne spremembe vedenja, ter da se morajo v primeru, da se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Klinične izkušnje z reboksetinom pri bolnikih s hudimi sočasnimi sistemskimi boleznimi so omejene. Skrben nadzor je potreben pri bolnikih, ki imajo trenutno zastoj urina, hipertrofijo prostate, glavkom in anamnezo srčnih bolezni.

Pri bolnikih, ki so prejeli večje odmerke od največjih priporočenih, so ortostatsko hipotenzijo opazili pogosteje kot pri tistih, ki so prejeli priporočene odmerke. Posebna pazljivost je potrebna, če dajemo reboksetin z drugimi zdravili, za katera je znano, da nižajo krvni tlak.

Do sedaj so klinične izkušnje z reboksetinom pri starejših bolnikih, ki so bili zdravljeni dalj časa, omejene. Pri tej populaciji so odkrili, da se povprečne ravni kalija od 14. tedna dalje pričenjajo nižati; obseg zmanjšanja ni presegel 0,8 mmol/liter in ravni kalija se nikoli niso spustile pod normalne meje.

V povezavi z reboksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju reboksetina bolnikom z zvišanim očesnim tlakom ali s tveganjem za pojav glavkoma z zaprtim zakotjem potrebna previdnost.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri presnovnih študijah *in vitro* se je izkazalo, da se reboksetin presnavlja predvsem preko izoencima CYP3A4 citokroma P450; reboksetin se ne presnavlja preko CYP2D6. Zato bi pri močnih zaviralcih CYP3A4 (ketokonazol, nefazodon, eritromicin in fluvoksamin) pričakovali, da se bodo koncentracije reboksetina v plazmi povišale. V študiji na zdravih prostovoljcih so ugotovili, da je ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, zvišal plazemsko koncentracijo enantiomerov reboksetina za približno 50 %. Ker je terapevtsko območje pri reboksetinu ozko, predstavlja zaviranje izločanja glavno skrb. Reboksetina zato ne dajemo skupaj z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP3A4, kot so azolna protiglivična zdravila, makrolidni antibiotiki, kot je eritromicin, ali fluvoksamin.

Pri sočasni uporabi zdravil, ki inducirajo CYP3A4, kot sta fenobarbital in karbamazepin, so poročali o znižanih serumskih koncentracijah reboksetina. Primeri drugih zdravil, ki inducirajo CYP3A4 in ki lahko znižajo serumske koncentracije reboksetina, so fenitoin, rifampicin in šentjanževka ter tudi druga zdravila.

Študije *in vitro* so pokazale, da reboksetin ne zavira delovanja naslednjih izoencimov P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2E1. Pri spojinah, ki se presnavljajo preko navedenih encimov, farmakokinetičnega medsebojnega delovanja ni pričakovati. Pri koncentracijah, ki presegajo tiste v klinični rabi, reboksetin zavira CYP2D6 in CYP3A4, vendar pa rezultati študij *in vivo* nakazujejo, da medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki se presnavljajo preko teh encimov, ni verjetno.

Pri reboksetinu niso ugotovili nobenega pomembnega medsebojnega farmakokinetičnega delovanja z lorazepamom. Med sočasnim dajanjem so pri zdravih prostovoljcih opazili pojav blage do zmerne dremavice in kratkotrajn ortostatsko povzročen pospešen srčni utrip.

Kaže, da reboksetin pri zdravih prostovoljcih ne poveča učinka alkohola na kognitivne funkcije.

#### Serotoninergična zdravila

Serotonin nastaja iz triptofana iz hrane in se shranjuje v presinaptičnem končiču. Sprošča se v sinapso, kjer deluje na presinaptične in postsinaptične končiče, ter se vrača v presinaptični končič, kjer ga razgradi monoamin oksidaza. Sočasna uporaba katerihkoli drugih zdravil, ki povečajo količino prostega serotonina v sinapsi, prinaša tveganje za sprožitev serotoninskega sindroma. Upoštevati je potrebno zdravila, ki zavirajo ponovni privzem serotonina (SSRI, SNRI, triciklični antidepresivi in opiodi), zdravila, ki zavirajo katabolizem serotonina (zaviralci MAO, triptani, šentjanževka), zdravila, ki povečajo nastajanje serotonina (L-triptofan), zdravila, ki sproščajo serotonin (opiodi, kot je buprenorfin), zdravila, ki delujejo neposredno na serotoninske receptorje (triptani, litij, opiodi), in zdravila, ki delujejo preko drugih mehanizmov (litij, triciklični antidepresivi, tetraciklični antidepresivi in opiodi) (glejte poglavje 4.4).

Po sočasni uporabi določenih serotoninergičnih zdravil in zaviralcev monoamin oksidaze (MAO) so poročali o najresnejših neželenih učinkih in celo smrti. Zato je treba zdravljenje z zaviralci MAO prekiniti vsaj 2 tedna pred previdno uvedbo zdravljenja z reboksetinom. Točna dolžina časa se lahko razlikuje in je odvisna od konkretnega uporabljenega zaviralca MAO, trajanja njegove uporabe in odmerka (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja z reboksetinom je treba skrbno oceniti zgodovino predhodnega jemanja zdravil, bolnike pa je treba povprašati o uporabi zdravil brez recepta, zdravil rastlinskega izvora in prepovedanih drog. Sočasni uporabi reboksetina in drugih zdravil, ki imajo serotoninergični učinek, se je treba izogibati, kjer je to mogoče. Kadar se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek reboksetina, bolnike pa je treba spremljati.

Zaradi potencialnega tveganja (učinek, podoben tiraminu), ki izhaja iz njihovega mehanizma delovanja, se je treba izogibati sočasni uporabi zaviralcev MAO (vključno z linezolidom [antibiotik, ki je neselektivni reverzibilni zaviralec MAO] in metilensko modrim) in reboksetina.

V kliničnih preskušanjih niso ocenjevali sočasne uporabe reboksetina in drugih antidepresivov (tricikličnih, zaviralcev MAO, SSRI in litija).

Sočasna uporaba derivatov alkaloidov ergot in reboksetina lahko zviša krvni tlak.

Uživanje hrane je upočasnilo absorpcijo reboksetina, vendar ni pomembno vplivalo na obseg absorpcije.

Čeprav podatkov iz kliničnih študij ni, je pri sočasni uporabi diuretikov, ki povzročajo izgubo kalija, treba upoštevati možnost pojava hipokaliemije.

V klinični študiji *in vivo* z večkratnimi odmerki pri zdravih prostovoljcih niso zasledili klinično pomembnega medsebojnega delovanja med fluoksetinom in reboksetinom. Pri bolnikih sicer ni mogoče izključiti spremenjenega učinka in varnostnega profila pri jemanju kombinacije reboksetina in fluoksetina.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov iz kliničnih preskušanj o izpostavljenosti reboksetinu med nosečnostjo ni. Toda podatki o varnosti iz obdobja trženja, zbrani pri zelo omejenem številu izpostavljenih nosečnic, ne kažejo neželenih učinkov reboksetina na nosečnost ali na zdravje ploda/novorojenčka.

Študije na živalih na splošno niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na brejost, razvoj zarodka/ploda ali na skotitev. Pri novokotelih podganah so opazili določeno prizadetost rasti in razvoja (glejte poglavje 5.3).

Reboksetin smemo pri nosečnicah uporabljati le, če pričakovane koristi zdravljenja matere odtehtajo možna tveganja za razvijajoči se plod.

### Dojenje

Znano je, da se reboksetin izloča v materino mleko. Predvidoma je količina učinkovine, ki preide v materino mleko, zelo majhna, vendar pa ni dovolj podatkov, da bi lahko izključili tveganje za dojenega otroka. O uporabi reboksetina v obdobju dojenja lahko razmislimo, če možne koristi odtehtajo tveganje za otroka.

### Plodnost

O plodnosti ni podatkov iz kliničnih preskušanj, vendar pa v študijah na živalih niso opazili vpliva na parametre plodnosti (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Čeprav so na zdravih prostovoljcih ugotovili zanemarljiv vpliv reboksetina na psihomotorično storilnost, lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo poslabša razsodnost ali spretnosti voznika. Bolnike je treba opozoriti na previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, dokler niso povsem prepričani, da zdravilo nima vpliva na njihove sposobnosti.

## 4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah je reboksetin prejelo preko 2.100 bolnikov, od tega jih je 250 reboksetin prejelo najmanj eno leto.

Podatki v spodnji preglednici so povzetek neželenih učinkov, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z reboksetinom v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah, trajajočih 8 tednov ali manj. Poleg tega preglednica vključuje tudi neželene učinke, ki so jih opazili v obdobju trženja zdravila (pogostnost ni znana).

### **Preglednica: Neželeni učinki**

Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<i>presnovne in prehranske motnje</i>				
	zmanjšanje apetita			hiponatriemija
<i>psihiatrične motnje</i>				
nespečnost	agitacija*, anksioznost*			agresivno vedenje, halucinacije, samomorilna miselnost/vedenje**

<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<b>Neznana</b> <b>pogostnost</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<i>bolezni živčevja</i>				
omotica	glavobol, parestezija*, akatizija, disgevizija			serotoninski sindrom*
<i>očesne bolezni</i>				
	motnja akomodacije očesa	midriaza*	glavkom*	zvišan očesni tlak
<i>ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		vrtočlavinica		
<i>srčne bolezni</i>				
	tahikardija, palpitacije			
<i>žilne bolezni</i>				
	vazodilatacija, hipotenzija, hipertenzija*			hladne okončine, Raynaudov fenomen
<i>bolezni prebavil</i>				
suha usta, zaprtje, navzea*	bruhanje*			
<i>bolezni kože in podkožja</i>				
hiperhidroza	izpuščaj*			alergijski dermatitis
<i>bolezni sečil</i>				
	občutek nepopolne izpraznitve mehurja, okužba sečil, disurija, zadrževanje urina			
<i>motnje reprodukcije in dojk</i>				
	erektilna disfunkcija, bolečina pri ejakulaciji, zapožnela ejakulacija			bolečina v testisih
<i>splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
	mrzlica			razdražljivost

\* ti neželeni učinki so se pojavili tudi v obdobju trženja zdravila

\*\* Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z reboksetinom so opazili primere razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavje 4.4).

V s placebom nadzorovanih študijah, trajajočih 8 tednov ali manj, so o neželenih učinkih poročali pri približno 80 % bolnikov, ki so prejeli reboksetin, in pri približno 70 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Delež prekinitev zaradi neželenih učinkov je bil približno 9 % za bolnike, ki so prejeli reboksetin, in 5 % za bolnike, ki so prejeli placebo.

V zvezi z dolgoročnim prenašanjem zdravila so izvedli dolgoročno, s placebom nadzorovano študijo, ki je vključevala 143 odraslih bolnikov, zdravljenih z reboksetinom, in 140 odraslih bolnikov, ki so jemali placebo. Neželeni učinki so se na novo pokazali pri dolgoročnem zdravljenju pri 28 % bolnikov, zdravljenih z reboksetinom, kjer je bilo treba prekiniti zdravljenje pri 4 % bolnikov, in pri 23 % bolnikov, ki so jemali placebo, od katerih je jemanje prekinil 1 % bolnikov. Tveganje glede pojava posameznih neželenih učinkov je bilo pri reboksetinu in placebo podobno. V dolgoročnih študijah niso opazili posameznih neželenih učinkov, ki jih ne bi bili opazili tudi pri kratkoročnem zdravljenju.

V kratkotrajnih nadzorovanih študijah pri bolnikih z depresijo niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik med spoloma glede pogostosti simptomov, ki so se pojavili zaradi zdravljenja, z izjemo dogodkov na sečilih (kot so občutek nepopolne izpraznitve mehurja, disurija in pogostost uriniranja), o katerih so pri moških, zdravljenih z reboksetinom, poročali v višjem odstotku (31,4 % [143/456]) kot pri bolnicah, zdravljenih z reboksetinom (7,0 % [59/847]). Nasprotno pa je bila pogostost z urološkimi dogodki povezanih primerov pri skupini, ki je jemala placebo, med moškimi bolniki (5,0 % [15/302]) in bolnicami (8,4 % [37/440]) podobna.

Pri starejši populaciji pogostnost tako vseh kot tudi posameznih neželenih učinkov ni bila nič večja, kot je navedeno zgoraj.

V kliničnih študijah pred prihodom zdravila na trg so po prekinitvi jemanja zdravila na novo poročali o znakih in simptomih pri približno (5 %) bolnikov, zdravljenih z reboksetinom, in približno (4 %) bolnikov, ki so jemali placebo. V obdobju trženja zdravila so zabeležili nekaj spontanah poročil o odtegnitvenih simptomih, ki so vključevali glavobol, omotico, nervoznost in navzeo. Iz poročil je razvidno, da ni doslednega vzorca dogodkov ob prenehanju zdravljenja z reboksetinom.

V tistih kratkotrajnih študijah o depresiji, kjer so srčno frekvenco ugotavljali z EKG, so reboksetin povezovali s povečanjem hitrosti srčnega utripa v primerjavi s placebom, povprečno povečanje je znašalo 6 do 12 udarcev srca na minuto.

V vseh kratkotrajnih nadzorovanih študijah o depresiji se je hitrost srčnega utripa pri bolnikih, zdravljenih z reboksetinom, v povprečju spreminjala (v številu udarcev na minuto) glede na stoječ, sedeč ali ležeč položaj telesa, za 3,0, 6,4 in 2,9, v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo, kjer so bile te vrednosti v enakih stanjih 0, 0 in - 0,5. V istih študijah je 0,8 % bolnikov, zdravljenih z reboksetinom, zaradi tahikardije prenehalo jemati zdravilo, v primerjavi z 0,1 % bolnikov, ki so jemali placebo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Študije akutne toksičnosti, ki so jih opravili na živalih, so pokazale zelo majhno toksičnost s širokim razponom varnega območja glede na farmakološko aktivne odmerke. Klinični znaki in vzroki smrti so bili povezani s stimulacijo OŽS (v glavnem konvulzivni simptomi).

V nekaj primerih so v kliničnih študijah bolnikom za obdobje od nekaj dni do nekaj tednov dajali odmerke, večje od priporočenih (12 mg do 20 mg na dan): novejša poročila o težavah navajajo posturalno hipotenzijo, anksioznost in hipertenzijo. Starejši bolniki so za preveliko odmerjanje še posebej občutljivi.

V kliničnih študijah, ki so jih izvedli preden je prišlo zdravilo na trg, so v 5 primerih poročali o prevelikem odmerjanju reboksetina samega ali v kombinaciji z drugimi farmakološko aktivnimi snovmi. Količina zaužitega reboksetina je bila 52 mg kot edino zdravilo pri enem bolniku in 20 mg v kombinaciji z drugimi zdravili pri drugem bolniku. Preostali trije bolniki so zaužili neznane količine reboksetina. Vseh 5 bolnikov si je popolnoma opomoglo. Pri prevelikem odmerjanju reboksetina samega niso poročali o nepravilnostih v EKG-ju, komi ali konvulzijah.

V obdobju trženja zdravila so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja pri bolnikih, ki so jemali samo reboksetin, vendar pa v vseh primerih brez smrtnega izida. Poročali so o bolnikih, ki so zaužili do 240 mg reboksetina, vendar brez smrtnega izida. O smrtnem primeru prevelikega odmerjanja so poročali pri bolniku, ki je zaužil reboksetin v kombinaciji z amitriptilinom (odmerki niso znani).

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljiv nadzor delovanja srca in spremljanje vitalnih znakov. Lahko so potrebni še simptomatski podporni ukrepi in/ali spodbujanje bruhanja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, drugi antidepresivi  
Oznaka ATC: NO6AX18

#### Mehanizem delovanja

Reboksetin je visoko selektiven in močan zaviralec ponovnega privzema noradrenalina. Ima le šibek učinek na ponoven privzem serotonina in ne vpliva na privzem dopamina.

Po poročilih je med najpomembnejšimi mehanizmi delovanja znanih antidepresivnih zdravil zaviranje ponovnega privzema noradrenalina in posledično povečanje razpoložljivosti noradrenalina v sinaptični reži ter sprememba noradrenergičnega prenosa.

#### Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da reboksetin nima pomembne afinitete za adrenergične ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ) in muskarinske receptorje. Antagonizem za takšne receptorje so opisovali v povezavi s srčnožilnimi, antiholinergičnimi in sedativnimi neželenimi učinki drugih antidepresivov. Reboksetin se *in vitro* ne veže na adrenergične receptorje  $\alpha_1$  ali  $\alpha_2$ , vendar pa v primeru velikih odmerkov *in vivo* ni mogoče izključiti delovanja na adrenergične receptorje  $\alpha$ .

#### Klinična učinkovitost

V naknadni, stratificirani analizi podatkov iz 11 s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so vključevala 2400 bolnikov z blago do zmerno depresijo, ki so prejeli reboksetin ali placebo, niso ugotovili statistične razlike v stopnjah odziva na primarni opazovani dogodek (HAMD - Hamiltonova lestvica za ocenjevanje depresije z 21 postavkami). Učinkovitost je bila jasno dokazana le pri bolnikih



s hudo ali zelo hudo depresijo. Iz teh preskušanj so na voljo le omejeni podatki o učinkovitosti reboksetina pri bolnikih z blago do zmerno depresijo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 4 mg reboksetina zdravim prostovoljcem so bile najvišje ravni približno 130 ng/ml dosežene v času dveh ur po odmerjanju. Podatki nakazujejo vsaj 60 % absolutno biološko uporabnost.

### Porazdelitev

Kaže, da se zdravilo porazdeli po celotni telesni tekočini. Reboksetin je v 97 % vezan na humane beljakovine v plazmi pri mladih in v 92 % pri starejših (z znatno višjo afiniteto za  $\alpha_1$  kisli glikoprotein kot albumin), brez znatne odvisnosti od koncentracije zdravila.

### Biotransformacija in izločanje

Količina radioaktivno označenega odmerka, izločenega z urinom, znaša 78 % le-tega. Čeprav v sistemskem obtoku prevladuje nespremenjeno zdravilo (70 % celotne radioaktivnosti, izraženo v površini pod krivuljo AUC), se z urinom samo 10 % zdravila izloči v nespremenjeni obliki. Te ugotovitve nakazujejo, da celotno izločanje reboksetina narekuje biotransformacija in da je izločanje presnovkov omejeno z njihovim nastajanjem. Glavne presnovne poti, ki so bile identificirane, so 2-O-dealkilacija, hidroksilacija etoksifenoksi obroča in oksidacija morfolinskega obroča s posledično delno ali popolno glukuro- ali sulfo-konjugacijo.

Zdravilo je na voljo v obliki racemata (oba enantiomera sta bila aktivna v eksperimentalnih modelih); kiralne inverzije kot tudi recipročne farmakokinetične interference med enantiomeroma niso opazili. Ravni močnejšega enantiomera SS v plazmi so približno dvakrat nižje in izločanje z urinom dvakrat višje kot pri njegovem enantiomeru. Glede končnega razpolovnega časa pri obeh enantiomerih niso opazili nobenih bistvenih razlik.

Pri bolnikih z ledvično in jetrno insuficienco so opazovali povečanje sistemske izpostavljenosti in približno dvakrat daljši razpolovni čas. Pri starejših bolnikih se je v primerjavi z mladimi, zdravimi prostovoljci, pojavljalo podobno ali nekoliko večje (3-kratno) povečanje sistemske izpostavljenosti.

### Linearnost/nelinearnost

Nivoji reboksetina v plazmi so se monoeksponentno zmanjševali z razpolovnim časom približno 13 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v roku 5 dni. Linearnost farmakokinetike je bila dokazana v območju enkratnih peroralnih odmerkov v razponu klinično priporočenega odmerjanja.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Reboksetin se *in vitro* presnavlja predvsem preko citokroma P4503A (CYP3A4). Študije *in vitro* so pokazale, da reboksetin ne zavira aktivnosti naslednjih izocimov citokroma P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2E1. Reboksetin s šibko vezavno afiniteto zavira tako CYP2D6 kot CYP3A4, vendar *in vivo* ni učinkoval na očistek zdravil, ki se presnavljajo preko teh encimov. Pri predpisovanju reboksetina skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V celicah bakterij ali sesalcev *in vitro* reboksetin ni povzročil genskih mutacij, pri humanih limfocitih pa je *in vitro* inducirala kromosomsko aberacijo. Reboksetin ni povzročil poškodb DNA v celicah kvasovk ali pri podganjih hepatocitih *in vitro*. Reboksetin ni povzročil poškodb mišjih kromosomov pri izvedbi mikrojedrnega testa *in vivo*, prav tako ni povečal pojavnosti tumorjev v študijah kancerogenosti pri miših in podganah.

O hemosiderozi so poročali samo v študijah toksičnosti pri podganah.

Študije na živalih niso pokazale kakršnihkoli teratogenih učinkov ali kakršnihkoli učinkov spojine na celotno sposobnost razmnoževanja. V študijah plodnosti pri podganah reboksetin pri peroralnih odmerkih do 90 mg/kg/dan ni spremenil paritvenega vedenja, plodnosti ali splošne sposobnosti razmnoževanja.

Odmerki, ki so pri človeku povzročili plazemske koncentracije znotraj terapevtskega razpona, so škodljivo vplivali na rast in razvoj ter povzročili dolgoročne vedenjske spremembe pri podganjih mladičih.

Pri podganah se reboksetin izloča v mleko.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- mikrokristalna celuloza (E460)
- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)
- krospovidon (E1201)
- koloidni hidratirani silicijev dioksid (E551)
- magnezijev stearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so v pretisnem omotu iz aluminija-PVDC / PVC-PVDC.  
Posamezno pakiranje vsebuje: 60 tablet v pretisnih omotih (3 x 20 tablet v pretisnem omotu).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/99/00527/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29.11.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 20.07.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11.10.2023