

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edronax 4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 4 mg reboksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Jakourteen vasemmalla puolella on merkintä 'P' ja oikealla puolella 'U'. Tabletin toisella puolella on merkintä '7671'. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reboksetiini on tarkoitettu masennuksen/vakavan masennuksen akuuttiin hoitoon sekä parantuneen kliinisen tilan ylläpitoon potilailla, joilla on saatu aikaan hoitovaste.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Aikuiset

Suosittelun hoitoannos on 4 mg kahdesti vuorokaudessa (eli 8 mg/vrk) suun kautta. Hoito voidaan myös aloittaa tällä annoksella. Annos voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa 3–4 viikon kuluttua, jos kliininen vaste ei ole riittävä. Enimmäisvuorokausiannosta 12 mg/vrk ei saa ylittää. Pienintä tehokasta annosta ei vielä ole määritetty.

Ääkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa ääkkäiden potilaiden annos on ollut 2 mg kahdesti vuorokaudessa. Turvallisuutta ja tehoa ei kuitenkaan ole arvioitu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Siksi ääkkäille potilaille ei suositella reboksetiinia, kuten ei muitakaan masennuslääkkeitä, joilla ei ole tehty lumekontrolloituja tutkimuksia.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Edronaxia ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Aloitusannos munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on 2 mg kahdesti vuorokaudessa. Annostusta voidaan suurentaa potilaan sietokyvyn mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Reboksetiinia ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Lasten ja nuorten kliinisissä tutkimuksissa havaittiin itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) useammin masennuslääkkeitä saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla. Jos reboksetiinia silti kliinisen tarpeen perusteella päätetään käyttää, potilasta on seurattava tarkoin itsetuhoisten oireiden varalta. Lisäksi on otettava huomioon, että saatavilla ei ole pitkäaikaisia turvallisuustietoja lasten ja nuorten kasvun, kypsymisen ja kognitiivisen ja käyttäytymisen kehityksen suhteen.

Koska reboksetiinia ei ole testattu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on konvulsivisia häiriöitä ja koska kliinisissä tutkimuksissa on todettu joskus harvoin kouristuskohtauksia, sellaisia potilaita, joilla on anamneesissa konvulsivisia häiriöitä, on seurattava tarkoin reboksetiinin käytön aikana. Käyttö on lopetettava, jos potilaalla ilmenee kouristuskohtauksia.

MAO:n estäjien (mukaan lukien linetsolidi (antibiootti, joka on reversiibeli, ei-selektiivinen MAO:n estäjä) ja metyleenisini) ja reboksetiinin samanaikaista käyttöä olisi vältettävä niiden vaikutusmekanismien aiheuttaman mahdollisen riskin (tyramiinin kaltainen vaikutus) vuoksi.

Reboksetiinin ja muiden masennuslääkkeiden (trisykliset masennuslääkkeet, MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja litium) samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Kuten kaikkia muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt heilahtelua masennuksesta maniaan/hypomaniaan. Siksi kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita olisi seurattava tarkoin.

Itsemurha/itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävä paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Kliiniset kokemukset reboksetiinin käytöstä potilailla, joilla on samanaikaisia vakavia systeemisiä sairauksia, ovat vähäisiä. Potilaita, joilla on merkkejä virtsaretentiosta, eturauhasen liikakasvusta tai glaukoomasta tai joilla on anamneesissa sydänsairaus, on seurattava tarkoin.

Kun on käytetty enimmäissuositusannosta suurempia annoksia, on havaittu ortostaattisen hypotension ilmaantuvuuden lisääntymistä verrattuna suositusannoksilla havaittuun ilmaantuvuuteen. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun reboksetiinia käytetään samanaikaisesti muiden verenpainetta tunnetusti alentavien lääkkeiden kanssa.

Kliiniset kokemukset reboksetiin käytöstä iäkkäiden potilaiden pitkäaikaishoidossa ovat toistaiseksi vähäisiä. Näillä potilailla todettiin keskimääräisen kaliumtason laskua 14. hoitoviikosta alkaen. Kaliumpitoisuus pieneni enimmillään 0,8 mmol/l; se ei kuitenkaan kertaakaan alittanut normaalin vaihteluvälin alarajaa.

Reboksetiin käytön yhteydessä on raportoitu mydriaasia. Varovaisuutta tulee tämän vuoksi noudattaa määrättäessä reboksetiinia potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai joilla on akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -metaboliatutkimukset osoittavat, että reboksetiini metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-järjestelmän CYP3A4 -isoentsyymin, ei CYP2D6:n, välityksellä. Siksi CYP3A4:n potentit estäjät (ketokonatsoli, nefatsodoni, erytromysiini ja fluvoksamiini) odotettavasti suurentavat reboksetiinin pitoisuutta plasmassa. Eräissä tutkimuksissa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia tutkimushenkilöitä, todettiin, että CYP3A4:n potentti estäjä ketokonatsoli suurentaa reboksetiinin enantiomeerien pitoisuuksia plasmassa noin 50 prosentilla. Koska reboksetiinin terapeuttinen leveys on kapea, eliminaation estyminen on huomattava ongelma. Siksi reboksetiinia ei saa antaa yhdessä CYP3A4:ää tunnetusti estävien lääkkeiden kanssa, kuten atsolijohdoksiin kuuluvien sienilääkkeiden ja makrolidiantibioottien (kuten erytromysiinin) tai fluvoksamiinin kanssa.

Matalia reboksetiinipitoisuuksia seerumissa on raportoitu, kun on samanaikaisesti annettu CYP3A4:n indusioijia, kuten fenobarbitaalia ja karbamatsepiiniä. Esimerkkejä muista CYP3A4:n indusioijista, jotka voivat alentaa reboksetiinin pitoisuutta seerumissa, ovat fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, ettei reboksetiini estä seuraavien P450-isoentsyymien aktiivisuutta: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhdisteillä, jotka metaboloituvat näiden entsyymien välityksellä. Kun reboksetiinin pitoisuus ylittää kliinisessä käytössä saavutettavat pitoisuudet, se estää CYP2D6:ta ja CYP3A4:ää. *In vivo* -tutkimuksista saadut tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että yhteisvaikutukset näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien muiden lääkkeiden kanssa eivät ole todennäköisiä.

Reboksetiin ja loratsepaamin välillä ei ole todettu merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta. Kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille, todettiin lievää tai kohtalaista tokkuraisuutta ja lyhytaikaista ortostaattista sydämensykkeen kiihtymistä.

Reboksetiini ei näytä voimistavan alkoholin vaikutusta kognitiivisiin toimintoihin terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

MAO:n estäjien (mukaan lukien linetsolidi (antibiootti, joka on reversiibeli, ei-selektiivinen MAO:n estäjä) ja metyleenisini) ja reboksetiinin samanaikaista käyttöä olisi vältettävä niiden vaikutusmekanismien aiheuttaman mahdollisen riskin (tyramiinin kaltainen vaikutus) vuoksi. Reboksetiinin ja muiden masennuslääkkeiden (trisykliset masennuslääkkeet, MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja litium) samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Ergotjohdosten ja reboksetiinin samanaikainen käyttö saattaa nostaa verenpainetta.

Ruoka viivästytti reboksetiinin imeytymistä, mutta ei vaikuttanut merkittävästi imeytyneen lääkeaineen määrään.

Hypokalemian mahdollisuus on otettava huomioon käytettäessä reboksetiinia samanaikaisesti kaliumvarastoja kuluttavien diureettien kanssa, vaikka tätä koskevia tietoja kliinisistä tutkimuksista ei olekaan käytettävissä.

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa *in vivo* -moniannostutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittävää interaktiota fluoksetiin ja reboksetiinin välillä. Toisenlaista vaikutusta ja turvallisuusprofiilia ei voida sulkea pois, kun potilaille käytetään samanaikaisesti reboksetiinia ja fluoksetiinia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä tutkimustietoa raskaudenaikaisesta altistuksesta reboksetiinille ei ole saatavilla. Markkinoille tulon jälkeen on saatu hyvin vähän turvallisuustietoa raskaudenaikaisesta käytöstä. Tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että reboksetiinista olisi haittaa raskaudelle tai sikiön/vastasyntyneen terveydelle.

Eläinkokeet eivät osoita suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta raskaudelle, alkion/sikiön kehitykselle tai synnytykselle. Joitakin kasvu- ja kehityshäiriöitä on havaittu rotanpoikasilla (ks. kohta 5.3).

Reboksetiinia pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon odotettavissa olevat hyödyt äidille ylittävät sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Imetys

Reboksetiin tiedetään erittyvän äidinmaitoon. Vaikuttavaa ainetta oletetaan siirtyvän äidinmaitoon hyvin vähän. Tietoa ei kuitenkaan ole riittävästi, jotta imeväiseen kohdistuva riski voitaisi poissulkea. Reboksetiinin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita, jos mahdolliset hyödyt ylittävät lapsen kohdistuvan riskin.

Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa reboksetiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyysparametreihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikka reboksetiinin vaikutus psykomotoriseen suorituskyykyyn on osoitettu lähes ole mattomaksi terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, kaikki psyykenlääkkeet voivat heikentää arviointikykyä tai taitoja. Potilasta on kehotettava noudattamaan varovaisuutta autoa ajaessaan tai käyttäessään vaarallisia koneita, kunnes hän on melko varma, ettei lääkehoito ole vaikuttanut suorituskyykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa reboksetiinia annettiin yli 2 100 potilaalle, joista noin 250 sai reboksetiinia vähintään vuoden ajan.

Taulukossa 1 (alla) esitetyt tiedot on yhteenveto haittavaikutuksista, joita on ilmennyt reboksetiinihoitoa saaneilla potilailla ≤ 8 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Taulukko sisältää myös haittavaikutuksia, joita on ilmennyt valmisteen markkinoille tulon jälkeen (yleisyys ei tiedossa).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

| Hyvin yleinen (≥1/10) | Yleinen (≥1/100, <1/10) | Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100) | Harvinainen (≥1/10 000, <1/1000) | Tuntematon |
|--|--|--|--|--|
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | | | | |
| | Vähentynyt ruokahalu | | | Hyponatremia |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> | | | | |
| Unettomuus | Kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus* | | | Aggressiivinen käytös, hallusinaatiot, itsemurha-ajatukset/-käyttäytyminen** |
| <i>Hermosto</i> | | | | |
| Huimaus | Päänsärky, parestesia*, akatisia, makuaisin muutos | | | |
| <i>Silmät</i> | | | | |
| | Silmän akkommodaatiohäiriö | Mydriaasi* | Glaukooma* | Silmänpaineen nousu |
| <i>Kuulo ja tasapainoelin</i> | | | | |
| | | Kiertohuimaus | | |
| <i>Sydän</i> | | | | |
| | Takykardia, sydämentykytys | | | |
| <i>Verisuonisto</i> | | | | |
| | Vasodilataatio, hypotensio, hypertensio* | | | Kehon ääreis- ja karkiosien kylmyys, Raynaud'in ilmiö |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | | | | |
| Suun kuivuminen, ummetus, pahoinvointi* | Oksentelu* | | | |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i> | | | | |
| Hyperhidroosi | Ihottuma* | | | Allerginen dermatiitti |
| <i>Munuaiset ja virtsatie</i> | | | | |
| | Tunne virtsarakon epätäydellisestä tyhjenemisestä, virtsatie tulehdus, dysuria, virtsaumpi | | | |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> | | | | |
| | Erektiohäiriö, kipu siemensyöksyssä, siemensyöksyn viivästyminen | | | Kipu kiveksissä |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | | | | |
| | Vilunväristykset | | | Ärtävyys |

* näitä haittavaikutuksia on ilmennyt myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen

** Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu reboksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (≤ 8 viikkoa) haittavaikutuksia ilmeni noin 80 %:lla

reboksetiinihoitoa ja noin 70 %:lla lumelääkettä saaneelta potilaalta. Noin 9 % reboksetiinihoitoa ja noin 5 % lumelääkettä saaneen potilaan hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi.

Pitkäaikaista siedettävyyttä tutkittiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 143 reboksetiinia saanutta ja 140 lumelääkettä saanutta aikuispotilasta. Pitkäaikaishoidossa uutena esiintyneitä haittavaikutuksia ilmeni 28 %:lla reboksetiiniyöryhmän potilaista ja 23 %:lla lumeryhmän potilaista. Niiden vuoksi hoito oli keskeytettävä ensin mainitussa ryhmässä 4 %:lla ja viimeksi mainitussa ryhmässä 1 %:lla potilaista. Yksittäisten haittavaikutusten riski oli reboksetiinilla ja lumelääkkeellä suurin piirtein yhtä suuri. Pitkäaikaistutkimuksissa ei esiintynyt yhtään sellaista yksittäistä haittavaikutusta, jota ei olisi todettu lyhytaikaisessa hoidossa.

Lyhytaikaisissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui masennuspotilaita, hoidon aikana ilmenneiden oireiden ilmaantuvuudessa ei huomattu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä, lukuun ottamatta urologisia tapahtumia (esim. tunne virtsarakon epätäydellisestä tyhjenemisestä, virtsaamisvaikeuksia ja lisääntynyt virtsaamistiheys), joita ilmoitettiin prosentuaalisesti useammin reboksetiinilla hoidetuilla miespotilailla (31,4 % [143/456]) kuin reboksetiinilla hoidetuilla naispotilailla (7,0 % [59/847]). Sen sijaan lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla urologisten tapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä miespotilailla (5,0 % [15/302]) että naispotilailla (8,4 % [37/440]).

Iäkkäillä potilailla kaikkien ja yksittäisten haittavaikutusten esiintymistiheys ei ylittänyt yllä mainittuja lukuja.

Myyntilupahakemusta edeltäneissä kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamisen jälkeen ilmeni uusia oireita ja merkkejä noin 5 %:lla reboksetiinia ja noin 4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen spontaanin haittavaikutusten raportointijärjestelmän kautta on ilmoitettu muutamissa tapauksissa vieroitusoireita, kuten pääsärkyä, heitehuimausta, hermostuneisuutta ja pahoinvointia. Näiden ilmoitusten perusteella ei kuitenkaan todettu mitään yhteneväisiä haittavaikutuksia reboksetiinihoidon lopettamisen yhteydessä.

Niissä lyhytaikaisissa masennustutkimuksissa, joissa sydämensykeä arvioitiin EKG:llä, reboksetiiniin liittyi sydämensykkeen tiheneminen keskimäärin 6–12 lyönnillä minuutissa lumelääkkeeseen verrattuna.

Kaikissa lyhytaikaisissa kontrolloiduissa masennustutkimuksissa pulssin keskimääräinen muutos (sydämenlyöntinä minuuttia kohti) oli reboksetiinilla hoidetuilla potilailla 3,0 seisottaessa, 6,4 istuttaessa ja 2,9 selinmakuulla. Vastaavat luvut samoissa asennoissa olivat lumelääkettä saaneilla potilailla 0, 0 ja -0,5. Näissä samoissa tutkimuksissa 0,8 % reboksetiinilla hoidetuista potilaista keskeytti lääkehoidon sydämen tiheälyöntisyyden takia verrattuna 0,1 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eläimillä tehdyt akuuttia toksisuutta koskevat tutkimukset osoittavat, että lääkkeen farmakologisesti aktiivisten annosten toksisuus on hyvin vähäinen ja että sen turvallisuusmarginaali on leveä. Kliiniset merkit ja kuolinsyy liittyivät keskushermoston stimulaatioon (lähinnä kouristusoireita).

Kliinisissä tutkimuksissa muutamat potilaat saivat suositeltua suurempia annoksia (12–20 mg/vrk) muutamasta päivästä muutamaa viikkoon: uusina ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ortostaattinen hypotensio, ahdistuneisuus ja hypertensio. Iäkkäät potilaat saattavat olla yliannostukselle erityisen herkkiä.

Myyntilupahakemusta edeltäneissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin 5 yliannostustapausta pelkällä reboksetiinilla tai yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. Yksi potilaista nautti pelkkää reboksetiinia suun kautta 52 mg ja toinen potilas otti sitä 20 mg yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. Loput 3 potilasta ottivat reboksetiinia tuntemattoman määrän. Kaikki 5 potilasta toipuivat täysin. Pelkällä reboksetiinilla sattuneissa yliannostustapauksissa ei raportoitu EKG-poikkeavuuksia, koomaa eikä kouristuksia.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu muutama yliannostustapaus pelkkää reboksetiinia saaneilla potilailla: yksikään tapauksista ei johtanut kuolemaan. Ei-kuolemaan johtaneissa yliannostustapauksissa potilaiden on raportoitu ottaneen reboksetiinia jopa 240 mg. Yksi kuolemaan johtanut yliannostustapaus on raportoitu, ja siinä potilas oli nauttinut reboksetiinia yhdessä amitriptyliinin kanssa (ei tietoa annoksista).

Yliannostustapauksessa suositellaan sydämen toiminnan ja peruselintoimintojen seuranta. Yleinen oireenmukainen tukihoido ja/tai potilaan oksennuttaminen voi olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06A X18

Reboksetiini on erittäin selektiivinen ja potenti noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Sillä on vain vähäinen vaikutus 5-HT:n takaisinottoon eikä lainkaan vaikutusta dopamiinin takaisinottoon.

Noradrenaliinin takaisinoton estoa ja siitä aiheutuvia noradrenaliinin saatavuuden lisääntymistä synapsiraossa ja muutoksia noradrenergisessä transmissiossa pidetään tunnettujen masennuslääkkeiden eräinä tärkeimpinä vaikutusmekanismeina.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että reboksetiinilla ei ole merkittävää sitoutumistaipumusta adrenergisiin (α_1 , α_2 , β) eikä muskariinireseptoreihin. Kuvausten mukaan näiden reseptoreiden salpaukseen liittyy muiden masennuslääkkeiden käytön yhteydessä kardiovaskulaarisia, antikolinergisia ja sedatiivisia haittavaikutuksia. Vaikka reboksetiini ei sitoudu *in vitro* α_1 - tai α_2 -adrenoreseptoreihin, vaikutusta α -adrenoreseptoreiden toimintaan *in vivo* ei kuitenkaan voida poissulkea suurilla annoksilla käytettäessä.

Post hoc ositetussa analyysissä, jossa käytettiin 11 lumekontrolloidun tutkimuksen (yhteensä 2400 potilasta) tietoja, lievää tai kohtalaista masennusta sairastavien reboksetiini- ja lumeryhmän potilaiden välillä ei havaittu merkitsevää eroa, kun tarkasteltiin vastetta ensisijaiseen päätetapahtumaan (The Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) 21 kohdan asteikko). Teho osoitettiin selvästi vain potilailta, joilla oli vaikea tai hyvin vaikea masennus. Näistä tutkimuksista löytyy vain rajoitetusti tehotietoa reboksetiinin käytöstä lievästi tai kohtalaisesti masentuneille potilaille.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annetaan 4 mg reboksetiinia kerta-annoksena suun kautta, huippupitoisuus (noin 130 ng/ml) saavutetaan kahden tunnin kuluessa annostelusta. Tutkimustulosten mukaan aineen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on vähintään 60 %.

Reboksetiinin pitoisuus plasmassa pienenee monoeksponentiaalisesti ja puoliintumisaika on noin 13 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan viiden päivän kuluessa. Farmakokineetiikan lineaarisuus on osoitettu suun kautta annetuilla kerta-annoksilla kliinisesti suositellulla annosvälillä.

Lääke näyttää jakautuvan elimistön koko nestetilaan. Reboksetiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 97-prosenttisesti nuorilla ja 92-prosenttisesti iäkkäillä (affiniteetti alfa-1-hapan glykoproteiiniin on selvästi suurempaa kuin affiniteetti albumiiniin). Lääkkeen pitoisuus ei vaikuta merkittävästi sitoutumisasteeseen.

Reboksetiini metaboloituu pääasiassa *in vitro* sytokromi P450 3A:n (CYP3A4) välityksellä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, ettei reboksetiini estä seuraavien sytokromi P450 -isoentsyymien aktiivisuutta: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1. Reboksetiini estää sekä CYP2D6:ta että CYP3A4:ää ja sen sitoutumisaffiniteetti on vähäistä. Sillä ei kuitenkaan ole osoitettu vaikutusta näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden puhdistumaan *in vivo*. Varovaisuutta on noudatettava, jos reboksetiinia määrätään samanaikaisesti potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa.

Radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 78 % kulkeutui virtsaan. Vaikka lääke esiintyy yleisessä verenkierrossa ensisijaisesti muuttumattomassa muodossa (70 % kokonaisradioaktiivisuudesta AUC-arvona mitattuna), vain 10 % annoksesta kulkeutuu virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Nämä löydökset viittaavat siihen, että reboksetiini eliminoituu pääosin biotransformaation kautta ja että metaboliittien muodostuminen rajoittaa niiden erittymistä. Tärkeimmät tunnistetut metaboliaritit ovat 2-O-dealkylaatio, etoksifenoksirenkään hydroksylaatio ja morfoliirenkään oksidaatio ja sen jälkeen osittainen tai täydellinen glukuro- tai sulfokonjugaatio.

Lääke on saatavana raseemisena seoksena (kokeellisissa malleissa molemmat enantiomeerit ovat aktiivisia): kiraalista inversiota tai enantiomeerien välistä farmakokineettistä interferenssiä ei ole havaittu. Potentimman SS-enantiomeerin pitoisuus plasmassa on noin kaksi kertaa pienempi ja kulkeutuminen virtsaan kaksi kertaa suurempaa kuin vastaenantiomeerin. Näiden kahden enantiomeerin terminaalisisissa puoliintumisajoissa ei todettu merkittäviä eroja.

Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla on havaittu, että systeeminen altistus ja puoliintumisaika noin kaksinkertaistuvat. Samankaltaisia löydöksiä tai hieman suurempia (3-kertaisia) systeemisiä altistuksia esiintyy myös iäkkäillä potilailla verrattuna nuoriin terveisiin vapaaehtoisin tutkimushenkilöihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Reboksetiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- tai nisäkässoluissa *in vitro* mutta aiheutti kromosomipoikkeavuuksia ihmisen lymfosyyteissä *in vitro*. Reboksetiini ei aiheuttanut DNA-vaurioita hiivasoluissa eikä rotan maksasoluissa *in vitro*. Se ei aiheuttanut kromosomivaurioita hiiren mikrotumatestissä *in vivo* eikä lisännyt kasvainten ilmaantuvuutta hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

Hemosideroosia ilmoitettiin vain rottien toksisuustutkimuksissa.

Tällä yhdisteellä ei ole osoitettu eläintutkimuksissa teratogeenisiä vaikutuksia eikä muitakaan vaikutuksia yleiseen lisääntymiskykyyn. Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa suun kautta annettu reboksetiini (annos ≤ 90 mg/kg/vrk) ei muuttanut parittelukäyttäytymistä, hedelmällisyyttä

eikä yleistä lisääntymiskykyä.

Annostukset, jotka tuottivat ihmiselle hoitopitoisuuden plasmassa, heikensivät rotanpoikasten kasvua ja kehitystä ja aiheuttivat niille pitkäkestoisia käyttäytymismuutoksia.

Rotilla reboksetiini kulkeutuu maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Krospovidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vesipitoinen
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit ovat joko meripihkanvärisessä tyypin III lasipurkissa, joka on suljettu alumiinisella sinetöidyllä kierrekorkilla, jossa on polyeteenistä valmistettu aluskorkki, tai läpikuultamattomissa Al-PVDC/PVC-PVDC-läpipainoliuskissa.

Yksi pakkaus sisältää: 10, 20, 50, 60, 100, 120 tai 180 tablettia läpipainopakkauksessa ja 60 tablettia lasipurkissa.

Kerrannaispakkaukset: 3 x 60, 5 x 60 ja 10 x 60 tablettia läpipainopakkauksessa; ja 3 x 60,5 x 60 ja 10 x 60 tablettia lasipurkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17.11.1997

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 25.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Edronax 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 4 mg reboxetin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, konvex tablett med en brytskåra på ena sidan. Tabletten är märkt ”P” på den vänstra och ”U” på den högra sidan av skåran. På sidan utan skåra är tabletten märkt ”7671”. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reboxetin är avsett för akut behandling av depression/egentlig depression och för att bibehålla den kliniska förbättringen hos patienter som initialt svarat på behandlingen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ska sväljas.

Vuxna

Rekommenderad behandlingsdos är 4 mg två gånger dagligen (8 mg/dygn) oralt. Behandlingen kan inledas med full dos. Efter 3–4 veckor kan dosen ökas till 10 mg/dygn om full effekt ej uppnåtts. Maximal dygndos ska inte överskrida 12 mg. Lägsta effektiva dygndos är ännu inte fastställd.

Äldre

Äldre patienter har studerats med doser på 2 mg två gånger dagligen. Säkerhet och effekt har dock inte utvärderats i placebo-kontrollerade studier. På grund av detta rekommenderas inte reboxetin till äldre patienter. Samma förhållanden gäller för andra antidepressiva läkemedel där placebo-kontrollerade studier inte genomförts.

Barn och ungdomar under 18 år

Edronax rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Initial dos till patienter med njur- eller leversjukdom är 2 mg två gånger dagligen. Dosen kan ökas beroende på patientens tolerans.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Barn och ungdomar under 18 år

Reboxetin bör inte användas för behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient med reboxetin, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Mot bakgrund av att enstaka krampanfall har rapporterats i kliniska studier och att reboxetin inte har studerats på patienter med krampsjukdomar, ska reboxetin ges under noggrann övervakning till patienter med krampsjukdom i anamnesen och behandlingen avbrytas om patienten drabbas av anfall.

Samtidig användning av MAO-hämmare (inkluderat linezolid (ett antibiotikum som är en reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare) och metylenblått) och reboxetin ska undvikas pga. den potentiella risken (tyraminliknande effekt) baserat på verkningsmekanismen.

Samtidig användning av reboxetin och andra antidepressiva läkemedel (tricykliska, MAO-hämmare, SSRI och litium) har inte studerats i kliniska prövningar.

I likhet med övriga antidepressiva läkemedel har övergång till mani/hypomani inträffat i kliniska studier. Noggrann uppföljning av patienter med bipolär sjukdom rekommenderas därför.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (självmordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende eller suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Klinisk erfarenhet av behandling med reboxetin av patienter med allvarlig, systemisk sjukdom är begränsad. Noggrann övervakning rekommenderas vid behandling av patienter med urinretention, prostatahypertrofi, glaukom och hjärtsjukdom.

Ortostatisk hypotension har iakttagits i högre frekvens hos patienter som behandlats med doser över de rekommenderade jämfört med de patienter som behandlats med rekommenderad dos. Särskild

uppmärksamhet ska iakttas när reboxetin ges tillsammans med andra läkemedel som sänker blodtrycket.

Den kliniska erfarenheten av långtidsbehandling med reboxetin till äldre är för närvarande begränsad. En sänkning av den genomsnittliga serumnivån av kalium från och med behandlingsvecka 14 har iakttagits hos dessa patienter. Sänkningen översteg inte 0,8 mmol/l och kaliumnivån sjönk aldrig under den nedre normalgränsen.

Mydriasis har rapporterats i samband med reboxetinbehandling. Därför ska reboxetin förskrivas med försiktighet till patienter med ökat intraokulärt tryck eller hos dem med risk för akut trångvikelsglaukom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro -metabolismstudier indikerar att reboxetin främst metaboliseras via CYP3A4, ett cytokrom P450 isoenzym. Reboxetin metaboliseras inte via CYP2D6. Läkemedel som är potenta CYP3A4-hämmare (ketokonazol, nefazodon, erytromycin och fluvoxamin) kan förväntas öka plasmakoncentrationen av reboxetin. Ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökade plasmakoncentrationen av reboxetin-enantiomerer med ca 50 % i en studie på friska frivilliga. På grund av reboxetins snäva terapeutiska intervall kan en hämning av eliminationen vara av stor betydelse. Reboxetin ska därför inte ges tillsammans med läkemedel som hämmar CYP3A4, t.ex. azolsvampmedel och makrolidantibiotika (såsom erytromycin) eller fluvoxamin.

Låga serumnivåer av reboxetin har rapporterats vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare såsom fenobarbital och karbamazepin. Exempel på andra CYP3A4-inducerare som kan minska serumnivåerna av reboxetin inkluderar fenytoin, rifampicin och johannesört.

In vitro -studier har visat att reboxetin inte hämmar följande P450 isoenzymer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2E1. Farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras via dessa enzymer förväntas därför inte. Vid plasmakoncentrationer överstigande kliniska doser hämmar reboxetin och CYP2D6 och CYP3A4. Resultat från *in vivo* -studier tyder dock på att interaktioner med andra läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer inte är troliga.

Ingen signifikant farmakokinetisk interaktion föreligger mellan reboxetin och lorazepam. Vid samtidig medicinering hos friska frivilliga har lätt till måttlig dåsighet och kortvarig ortostatisk hjärtfrekvensstegring observerats.

Reboxetin förefaller inte förstärka effekten av alkohol på kognitiva funktioner hos friska frivilliga.

Samtidig användning av MAO-hämmare (inkluderat linezolid (ett antibiotikum som är en icke-selektiv MAO-hämmare) och metylenblått) och reboxetin ska undvikas pga. den potentiella risken (tyraminliknande effekt) baserat på deras verkningsmekanism. Samtidig användning av reboxetin och andra antidepressiva läkemedel (tricykliska, MAO-hämmare, SSRI och litium) har inte utvärderats i kliniska studier.

Samtidig användning av ergot-derivat och reboxetin kan eventuellt orsaka förhöjt blodtryck.

Födointag fördröjer absorptionen av reboxetin, men påverkar inte signifikant absorptionsgraden.

Data från kliniska studier saknas och risk för att hypokalemi kan uppstå vid samtidig användning av reboxetin och kaliumsparande diuretika bör beaktas.

I en *in vivo* -studie med upprepad dosering på friska frivilliga observerades ingen kliniskt signifikant interaktion mellan fluoxetin och reboxetin. Man kan inte utesluta att en annan effekt och säkerhetsprofil kan fås hos patienter vid kombination av reboxetin och fluoxetin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga klinisk prövningsdata finns tillgängliga gällande exponering för reboxetin under graviditet. Efter marknadsintroduktion finns dock uppgifter om ett mycket begränsat antal kvinnor som använt reboxetin under graviditet vilket inte visar någon ökad risk för biverkningar under graviditet eller påverkan på hälsan hos fostret/det nyfödda barnet.

Djurstudier visar generellt inte direkt eller indirekt på någon skadlig effekt med avseende på dräktighet, embryonal/fetal utveckling eller nedkomst. Viss nedsättning i tillväxt och utveckling har påträffats hos neonatala råttor (se avsnitt 5.3).

Reboxetin ska endast ges under graviditet om den potentiella nyttan av behandling av modern överväger den möjliga risken för det utvecklande fostret.

Amning

Reboxetin utsöndras i bröstmjolk. Nivån av aktiv substans som överförs till bröstmjölken förväntas vara mycket låg, dock saknas tillräcklig information för att utesluta risk för barnet. Användning av reboxetin under amning kan övervägas om den potentiella nyttan överväger risken för barnet.

Fertilitet

Kliniska data gällande fertilitet saknas. I djurstudier har man dock inte observerat någon effekt på fertilitetsparametrarna (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om reboxetin har uppvisat obetydlig inverkan på psykomotorisk förmåga hos friska frivilliga bör det belysas att omdöme och motorisk förmåga kan försämrans av psykoaktiva läkemedel. Patienter bör uppmanas till försiktighet vid framförande av fordon och användande av maskiner tills att de känner sig säkra på att deras motoriska förmåga inte har påverkats.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier har drygt 2 100 patienter behandlats med reboxetin, varav ca 250 i minst 1 år.

I *tabell 1* (nedan) resultat är en sammanställning av biverkningar som observerats hos patienter som behandlas med reboxetin i placebo-kontrollerade studier som pågått ≤ 8 veckor. Denna tabell innehåller även biverkningar som rapporterats efter marknadsföring (Ingen känd frekvens)

Tabell 1: Biverkningar

| Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) | Ingen känd frekvens |
|---|---|--|---|--|
| <i>Metabolismoch nutrition</i> | | | | |
| | Minskad aptit | | | Hyponatremi |
| <i>Psykiska störningar</i> | | | | |
| Insomnia | Agitation*, ångest* | | | Aggressivt beteende, hallucinationer, suicidtankar/sucidalt beteende** |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | | | | |
| Yrsel | Huvudvärk, paraestasier*, akatisi, dysguesi | | | |

| | | | | |
|--|---|------------|----------|--------------------------------------|
| <i>Ögon</i> | | | | |
| | Ackommodations störningar | Mydriasis* | Glaukom* | Ökat intraokulärt tryck |
| <i>Öron och balansorgan</i> | | | | |
| | | Vertigo | | |
| <i>Hjärtat</i> | | | | |
| | Takykardi, palpitationer | | | |
| <i>Blodkärl</i> | | | | |
| | Vasodilatation, hypotension, hypertension* | | | Perifer kyla, Raynauds fenomen |
| <i>Magtarmkanalen</i> | | | | |
| Muntorrhet, Förstoppning, Illamående* | Kräkning* | | | |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | | | | |
| Hyperhidrosis | Utslag* | | | Allergisk dermatit |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | | | | |
| | Känsla av ofullständig blåstömning, urinvägsinfektion, dysuri, urinretention | | | |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i> | | | | |
| | Erektill dysfunktion, smärta vid ejakulation, försenad ejakulation | | | Testikelsmärta |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | | | | |
| | Frossa | | | Irritabilitet |

* dessa biverkningar förekom även i observationer efter marknadsföring

** Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med reboxetin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

I placebokontrollerade studier (≤ 8 veckor) rapporterades biverkningar hos cirka 80 % av de reboxetinbehandlade patienterna och hos cirka 70 % av de placebobehandlade patienterna. Behandlingsavbrott på grund av biverkningar var ca 9 % respektive 5 % för reboxetin- och placebobehandlade patienter.

Tolerans vid långtidsbehandling har undersökts i en studie med 143 vuxna patienter behandlade med reboxetin och 140 med placebo. Nyttillkomna biverkningar vid långtidsbehandling sågs hos 28 % av patienterna som behandlats med reboxetin och 23 % av de som fått placebo. Dessa biverkningar orsakade behandlingsavbrott i 4 % respektive 1 % av fallen. Risken för biverkningar var jämförbar för reboxetin och placebo. I långtidsstudier sågs inga biverkningar som inte observerats i korttidsstudier.

I kontrollerade korttidsstudier av patienter med depression sågs inga kliniskt signifikanta könsskillnader i biverkningsfrekvens, förutom urologiska biverkningar (t ex känsla av ofullständig blåstömning, dysuri och täta urintömningar). Dessa biverkningar var vanligare hos män som fått reboxetin (31,4 % [143/456]) än hos kvinnor (7,0 % [59/847]). Hos män och kvinnor som fått placebo var dock frekvensen av urologiska biverkningar likartad (5,0 % [15/302]) resp (8,4 % [37/440]).

Den totala biverkningsfrekvensen, liksom den individuella, var inte högre hos äldre än vad som rapporterats ovan.

I studier som genomförts före introduktion på marknaden förekom tecken och symtom till följd av avslutad behandling hos cirka 5 % av patienter som behandlades med reboxetin och hos cirka 4 % av de patienter som behandlades med placebo. I studier som genomförts efter lansering av Edronax har det förekommit rapporter om utsättningssymtom inkluderande huvudvärk, yrsel, nervositet och illamående. Dock kunde inget genomgående mönster uttydas av de reaktioner som uppvisades vid utsättning av reboxetin i dessa rapporter.

I de korttidsstudier vid depression där hjärtfrekvensen utvärderades med EKG visade reboxetin en ökad hjärtfrekvens med 6–12 slag per minut jämfört med placebo.

I kontrollerade korttidsstudier vid depression var medelvärdet på förändringen i puls (slag per minut) 3,0 i stående, 6,4 i sittande och 2,9 i liggande ställning för reboxetinbehandlade patienter, jämfört med 0, 0 resp –0,5 för placebo. I dessa studier förekom behandlingsavbrott pga takykardi hos 0,8 % av de patienter som fått reboxetin jämfört med 0,1 % av de som fått placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akuta toxicitetsstudier på djur tyder på mycket låg toxicitet med bred säkerhetsmarginal vid farmakologiskt aktiva doser. Kliniska symtom och dödsorsaker var relaterade till CNS-stimulering (i huvudsak krampstillstånd).

I några få fall, där doser över de rekommenderade har givits till patienter (12–20 mg dagligen) under en period från några få dagar till några veckor, har nydebuterade besvär i form av postural hypotension, ångest och hypertension rapporterats. Äldre kan vara särskilt känsliga för överdosering.

Fem fall av överdosering med reboxetin, i monoterapi eller i kombination med andra substanser, rapporterades under de kliniska studierna. En patient intog 52 mg reboxetin och en annan patient intog 20 mg reboxetin i kombination med andra läkemedel. Övriga tre patienter intog okända mängder reboxetin. Alla fem återhämtade sig fullständigt. EKG-avvikelser, koma eller konvulsioner efter överdosering av reboxetin i monoterapi har inte rapporterats.

I klinisk användning efter godkännande har få fall av överdosering med enbart reboxetin rapporterats: Inga av dessa har haft fatal utgång. Intag av upp till 240 mg reboxetin har rapporterats utan fatal utgång. En fatal överdos har rapporterats för en patient som intog reboxetin i kombination med amitriptylin (doser okända).

Vid överdosering ska hjärtfunktion och vitala tecken övervakas. Symtomatisk och/eller kräkningsframkallande behandling kan erfordras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06A X18

Reboxetin är en högsektiv och potent noradrenalinåterupptagshämmare. Den har endast svag effekt på 5-HT återupptaget och påverkar inte upptaget av dopamin.

Återupptagshämning av noradrenalin med åtföljande ökning av koncentrationen av noradrenalin i synapsen och modifiering av noradrenerg transmission är bland de mest relevanta verkningsmekanismerna för antidepressiva läkemedel.

Studier *in vitro* har visat att reboxetin inte har någon signifikant affinitet till adrenerga (α_1 , α_2 , β) och muskarina receptorer. Antagonism av dessa receptorer har beskrivits ge upphov till kardiovaskulära, antikolinerga och sedativa biverkningar vid behandling med andra antidepressiva läkemedel.

Reboxetin har inte affinitet till α_1 - eller α_2 -adrenoceptorer *in vitro*, men en funktionell påverkan av α -adrenoceptorer vid höga doser kan inte uteslutas.

I en post hoc stratifierad analys av data från 11 placebokontrollerade studier (med 2400 patienter), fann man ingen statistisk skillnad i svarsfrekvens på den primära effektvariabeln (The Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) 21 skattningsskala) för reboxetin jämfört med placebo hos patienter med mild till måttlig depression. Effekten var bara tydlig hos patienter med svår eller mycket svår depression. Från dessa studier finns begränsad effektdata tillgänglig för användning av reboxetin till patienter med mild till måttlig depression.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral tillförelse av en singeldos på 4 mg reboxetin till friska frivilliga uppmättes C_{max} i plasma till ca 130 ng/ml inom 2 timmar. Data tyder på att biotillgängligheten är minst 60 %.

Plasmanivåerna av reboxetin sjunker monoexponentiellt med en halveringstid på cirka 13 timmar. Steady state erhålls inom 5 dagar. Linjär farmakokinetik har påvisats efter tillförelse av en peroral singeldos inom det kliniskt rekommenderade dosintervallet.

Läkemedlet förefaller distribueras i totala kroppsvattnet. Proteinbindningsgraden i människa är 97 % hos unga och 92 % hos äldre (med avsevärt högre affinitet för surt alfa-1-glykoprotein än för albumin). Bindningsgraden påverkas inte av koncentrationen av läkemedlet.

In vitro studier visar att reboxetin främst metaboliseras via cytokrom P450 3A (CYP3A4).

In vitro studier har visat att reboxetin inte hämmar följande isoenzymer till cytokrom P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2E1. Reboxetin hämmar både CYP2D6 och CYP3A4 med låg bindningsaffinitet, men har inte visat någon effekt på *in vivo* clearance för läkemedel som metaboliseras av dessa enzym. Förskrivning av reboxetin tillsammans med läkemedel som är potenta CYP3A4-hämmare ska ske först efter särskilt övervägande.

Vid studier med radioaktivt märkt reboxetin utsöndras 78 % i urinen. Trots att läkemedlet i huvudsak förekommer i ometaboliserad form i den systemiska cirkulationen (70 % av total radioaktivitet uttryckt som AUC), utsöndras endast 10 % i oförändrad form i urinen. Dessa fynd tyder på att biotransformering står för huvuddelen av elimineringen av reboxetin samt att utsöndringen av metaboliter begränsas av bildningen av dessa. De huvudsakliga metaboliseringsvägarna är 2-O-dealkylering, hydroxylering av etoxyfenoxyringen och oxidering av morfolinringen, följt av partiell eller fullständig glukuro- eller sulfokonjugering.

Medicin föreligger som racemat (där båda enantiomererna är aktiva i experimentella modeller): ingen kiral inversion eller farmakokinetisk interferens har observerats mellan enantiomererna. Plasmanivåerna av den mer potenta SS-enantiomeren är ca hälften så låg och urinexkretionen dubbelt så hög som för den andra enantiomeren. Ingen signifikant skillnad har iakttagits avseende halveringstiderna.

En fördubbling av systemisk exponering och halveringstid har observerats hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Liknande eller något högre (3-faldig) ökning har iakttagits hos äldre patienter jämfört med yngre friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reboxetin framkallade inte genmutationer i bakterier eller däggdjursceller *in vitro*, men substansen framkallade kromosomavvikelser i humanlymfocyter *in vitro*. Reboxetin orsakade ingen skada på DNA i jästceller eller i leverceller från råtta *in vitro*. Reboxetin orsakade ingen kromosomskada i mikrokärntest på mus *in vivo*, ej heller ökade tumörincidensen i karcinogenicitetsstudier på mus och råtta.

Hemosideros har endast rapporterats i toxicitetsstudier på råtta.

Djurstudier har inte visat någon teratogen effekt eller påverkan på reproduktionen. I fertilitetsstudier på råtta, visades att reboxetin inte förändrade parningsbeteende, fertilitet eller den totala reproduktiva förmågan vid orala doser upp till 90 mg/kg/dag.

Doser som gav plasmakoncentrationer inom det för människa terapeutiska intervallet orsakade försämrad tillväxt och utveckling samt beteende förändringar som kvarstod lång tid hos avkomman till råtta.

Reboxetin utsöndras i modersmjölk hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Kalciumvätefosfatdihydrat
Krospovidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenhaltig
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna tillhandahålls i guldbrun glasburk typ III, försluten med förseglad skruvlock av aluminium och polyetylenkork, eller i ogenomskinlig tryckförpackning av aluminium-PVDC/PVC-PVDC.

En förpackning innehåller: 10, 20, 50, 60, 100, 120 eller 180 tabletter i tryckförpackning och 60 tabletter i glasburk.

Multipelförpackningar: 3 x 60, 5 x 60 och 10 x 60 tabletter i tryckförpackning, och 3 x 60, 5 x 60 och 10 x 60 tabletter i glasburk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12937

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.11.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 25.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.3.2020