

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Edronax 4 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 4 mg reboksetina u obliku reboksetin metansulfonata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete s razdjelnim urezom s jedne strane. Slovo "P" se nalazi s lijeve strane razdjelnog ureza. Slovo "U" se nalazi s desne strane ureza. Na suprotnoj strani tablete nalazi se oznaka "7671".

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reboksetin je indiciran za akutno liječenje depresivnih poremećaja/velikih depresivnih epizoda te za održavanje kliničkog poboljšanja u bolesnika koji su inicijalno pozitivno odgovorili na primijenjenu terapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena dnevna terapijska doza je 4 mg dva puta na dan, ukupno 8 mg dnevno kroz usta. Puna terapijska doza se može primijeniti od samog početka liječenja. Nakon 3 - 4 tjedna doza se može povećati na 10 mg na dan u slučaju prethodnog nepotpunog kliničkog odgovora. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 12 mg. Minimalna učinkovita doza nije još ustanovljena.

Stariji bolesnici

Primjena reboksetina u starijih bolesnika ispitivana je u dozama od 2 mg dva puta na dan. Međutim, sigurnost primjene i djelotvornost nisu ispitane u placebo kontroliranim uvjetima. Stoga se primjena reboksetina u starijih bolesnika ne može preporučiti, kao što je to slučaj i kod ostalih antidepresiva koji nisu ispitani u placebo kontroliranim uvjetima.

Pedijatrijska populacija

Edronax se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4.)

Oštećenje bubrega ili jetre

Početa doza reboksetina u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre treba biti 2 mg dva puta na dan, što se može povećati temeljem podnošljivosti lijeka.

Način primjene

Edronax se uzima peroralno.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Edronax se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata do 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) češće su uočeni u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se liječnik, u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u smislu uočavanja pojave suicidalnih simptoma.

Nema podataka o neškodljivosti Edronaxa u dugoročnoj primjeni u djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Budući da reboksetin nije klinički ispitan u bolesnika s konvulzivnim poremećajima te obzirom da su u kliničkim ispitivanjima prijavljeni rijetki slučajevi konvulzija, u bolesnika s konvulzivnim poremećajima preporuča se primjena pod pomnim nadzorom te prekid daljnjeg liječenja ako se razvije konvulzivni napadaj.

Serotoninski sindrom

Razvoj serotoninskog sindroma, koji potencijalno može ugroziti život, prijavljen je kod primjene inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI), uključujući primjenu samog reboksetina, i uz istodobnu primjenu drugih serotonergičkih lijekova (npr. selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina [engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI], drugih SNRI-ova, triptana, tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva, litija, opioida [npr. buprenorfin], triptofana, buspirona, inhibitora monoamin oksidaze [engl. *monoamine oxidase*, MAO] i gospine trave) (vidjeti dio 4.5).

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog stanja (npr. konfuziju, agitaciju, halucinacije, delirij i komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, labilni krvni tlak, hipertermiju, dijaforezu i navalu crvenila), neuromuskularne abnormalnosti (npr. tremor, ukočenost, klonus i hiperrefleksiju) i gastrointestinalne znakove i simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev). Bolesnike treba nadzirati radi moguće pojave serotoninskog sindroma.

Istodobnu primjenu MAO-inhibitora (uključujući linezolid (antibiotik koji je reverzibilni neselektivni MAO-inhibitor) i metilenskog plavila) i reboksetina je potrebno izbjegavati zbog potencijalnog rizika (učinci slični tiraminu) temeljenog na njihovom mehanizmu djelovanja.

Istodobna primjena reboksetina s drugim antidepresivima (tricikličkim, MAO-inhibitorima, SSRI i litijem) nije proučavana u kliničkim ispitivanjima.

Ako je istodobna primjena reboksetina s drugim serotonergičkim lijekovima opravdana kliničkim indikacijama, preporučuje se pažljivo nadziranje bolesnika, osobito tijekom početka liječenja i povećanja doze (vidjeti dio 4.5). Bolesnike je potrebno upoznati s mogućim rizikom od pojave serotoninskog sindroma. Liječenje reboksetinom i bilo kojim istodobno primijenjenim serotonergičkim lijekovima treba odmah prekinuti ako dođe do pojave gore navedenih događaja te početi s primjenom suportivnog simptomatskog liječenja.

Kao i kod primjene drugih antidepresiva, prelazak na maniju/hipomaniju je primijećen tijekom kliničkih ispitivanja. Stoga se preporuča pomno praćenje bipolarnih bolesnika.

Samoubojstvo/suicidalne misli ili pogoršanje kliničke slike

Depresija je povezana s povećanim rizikom suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstava (događaja povezanih sa samoubojstvom). Ovaj je rizik prisutan sve do pojave značajne remisije. Budući da do poboljšanja stanja ne mora doći tijekom prvih nekoliko ili više tjedana liječenja, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti sve dok se njihovo stanje ne poboljša. Temeljem općeg kliničkog iskustva poznato je da se rizik samoubojstva može čak i povećati u ranoj fazi oporavka.

Poznato je da u bolesnika koji u anamnezi imaju zabilježene događaje povezane sa samoubojstvom ili u onih u kojih je izražen znatan stupanj suicidalnih misli prije početka liječenja, postoji povećan rizik razmišljanja o samoubojstvu ili pokušaja samoubojstva te stoga takve bolesnike valja pažljivo pratiti tijekom liječenja. Metaanaliza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećan rizik suicidalnog ponašanja u skupini bolesnika mlađih od 25 godina koji su dobivali antidepresive u usporedbi s onima na placebo.

Tijekom liječenja antidepresivima nužno je pažljivo pratiti bolesnike, osobito visoko rizične bolesnike u ranoj fazi liječenja te nakon promjena doze. Bolesnike (i njihove njegovatelje) treba upozoriti na važnost praćenja bilo kakvih kliničkih znakova koji ukazuju na pogoršanje stanja, suicidalno ponašanje ili razmišljanje o samoubojstvu, kao i neuobičajene promjene u ponašanju, te da u slučaju pojave navedenih simptoma treba odmah potražiti pomoć liječnika.

Kliničko iskustvo u primjeni reboksetina u bolesnika s ozbiljnim pratećim sistemskim bolestima je ograničeno. Pojačani nadzor se preporuča u bolesnika s postojećom urinarnom retencijom, hipertrofijom prostate, glaukomom i bolestima srca u anamnezi.

Povećana incidencija ortostatske hipotenzije je primijećena u bolesnika koji su primali reboksetin u dozama većim od maksimalno preporučenih, u usporedbi s onima koji su primali preporučene doze. Poseban oprez je potreban kod primjene reboksetina u kombinaciji s drugim lijekovima koji snižavaju krvni tlak.

Kliničko iskustvo s primjenom reboksetina u dugotrajnom liječenju starijih bolesnika je još uvijek nedostavno. U toj je populaciji uočeno smanjenje prosječne koncentracije kalija u krvi nakon 14 tjedana liječenja pri čemu smanjenje koncentracije nije bilo veće od 0,8 mmol/l i nije nikad palo ispod granica normale.

Midrijaza je zabilježena vezano s primjenom reboksetina i stoga je potreban oprez prilikom propisivanja reboksetina bolesnicima s povišenim očnim tlakom ili onima s rizikom od akutnog glaukoma uskog kuta.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro metabolička ispitivanja su pokazala da se reboksetin primarno metabolizira pomoću CYP3A4 izoenzima citokroma P450, dok se ne metabolizira pomoću CYP2D6. Stoga jaki inhibitori aktivnosti CYP3A4 (ketokonazol, nefazodon, eritromicin i fluvoksamin) mogu dovesti do povećanja koncentracije reboksetina u plazmi. U ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, uočeno je da ketokonazol, koji je potentni inhibitor CYP3A4 enzima, povećava koncentraciju enantiomera reboksetina u plazmi za oko 50%. S obzirom na usku terapijsku širinu reboksetina, inhibicija eliminacije je posebno zabrinjavajuća. Reboksetin se stoga ne smije primjenjivati zajedno s lijekovima koji inhibiraju CYP3A4 enzim kao što su azolni antimikotici, makrolidni antibiotici poput eritromicina te fluvoksamin.

Niska razina reboksetina u serumu prijavljena je s istodobnom primjenom inhibitora CYP3A4 kao što su fenobarbiton i karbamazepin. Primjeri drugih inhibitora CYP3A4 koji mogu smanjiti razinu reboksetina u serumu uključuju, ali nisu ograničeni na, fenitoin, rifampicin i gospinu travu.

In vitro ispitivanja su pokazala da reboksetin ne inhibira aktivnost slijedećih P450 izoenzima: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1. Farmakokinetičke interakcije se stoga ne očekuju s tvarima koje se metaboliziraju putem navedenih enzima. U koncentracijama većim od onih koje su se koristile tijekom kliničkih ispitivanja, reboksetin inhibira CYP2D6 i CYP3A4, ali temeljem rezultata *in vivo* ispitivanja ne očekuju se interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću navedenih enzima.

Nije utvrđena značajna međusobna farmakokinetička interakcija između reboksetina i lorazepama. Tijekom njihove istodobne primjene u zdravih dobrovoljaca uočena je blaga do umjerena omamljenost te kratkotrajno ortostatsko ubrzanje rada srca.

Čini se da reboksetin ne potencira učinak alkohola na kognitivne funkcije u zdravih dobrovoljaca.

Serotonergički lijekovi

Serotonin se stvara od triptofana iz hrane i pohranjuje u presinaptički završetak. Otpušta se u sinapsu gdje djeluje na presinaptičke i postsinaptičke završetke te se prenosi natrag uz presinaptički završetak kako bi ga razgradila monoamin oksidaza. Istodobna primjena s bilo kojim drugim lijekom koji povećava količinu slobodnog serotonina u sinapsi nosi rizik od izazivanja serotoninskog sindroma. Treba uzeti u obzir lijekove koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina (SSRI-ovi, SNRI-ovi, triciklici i opiodi), lijekove koji inhibiraju katabolizam serotonina (MAO-inhibitori, triptani, gospina trava), lijekove koji povećavaju proizvodnju serotonina (L-triptofan), lijekove koji otpuštaju serotonin (opiodi poput buprenorfina), lijekove koji direktno djeluju na receptore serotonina (triptani, litij, opiodi) i lijekove koji djeluju putem drugih mehanizama (litij, triciklici, tetraciklici i opiodi) (vidjeti dio 4.4).

Nakon istodobne primjene određenih serotonergičkih lijekova zajedno s inhibitorima monoamin oksidaze prijavljene su najozbiljnije nuspojave pa čak i smrt. Stoga je potrebno prekinuti primjenu MAO-inhibitora barem 2 tjedna prije opreznog uvođenja terapije reboksetinom. Točna duljina vremena može varirati i ovisi o pojedinom MAO-inhibitoru koji se koristi, duljini vremena njegove primjene i primijenjenoj dozi (vidjeti dio 4.4).

Prije početka terapije reboksetinom potrebno je pažljivo procijeniti prethodnu medikacijsku povijest, a bolesnike ispitati o uzimanju bezreceptnih lijekova, biljnih i nedopuštenih lijekova/droga. Kad god je to moguće treba izbjegavati istodobnu primjenu reboksetina s drugim lijekovima koji imaju serotonergički učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu reboksetina, a bolesnike nadzirati.

Istodobnu primjenu MAO-inhibitora (uključujući linezolid (antibiotik koji je reverzibilni neselektivni MAO-inhibitor) i metilensko plavilo) i reboksetina je potrebno izbjegavati zbog potencijalnog rizika (učinci slični tiraminu) temeljenog na njihovom mehanizmu djelovanja.

Istodobna primjena reboksetina s drugim antidepressivima (tricikličkim, MAO-inhibitorima, SSRI i litijem) nije proučavana u kliničkim ispitivanjima.

Istodobna primjena derivata ergota i reboksetina može rezultirati povećanim krvnim tlakom.

Konsumacija hrane usporava apsorpciju reboksetina, ali ne utječe značajno na ukupnu apsorpciju.

Iako podaci iz kliničkih ispitivanja nisu dostupni, potrebno je razmotriti mogućnost pojave hipokalemije pri istodobnoj primjeni reboksetina i diuretika koji ne štede kalij.

Nisu zabilježene značajne interakcije između fluoksetina i reboksetina u studiji *in vivo* s višestrukim dozama u zdravih dobrovoljaca. U bolesnika se ne mogu isključiti različiti učinak i sigurnosni profil nakon primjene kombinacije reboksetina i fluoksetina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni reboksetina tijekom trudnoće nisu dostupni. Međutim, postmarketinški podaci o sigurnosti primjene lijeka pokazuju da u vrlo malom broju trudnoća tijekom kojih je postojala izloženost reboksetinu nije bilo neželjenih učinaka lijeka na trudnoću ili na zdravlje fetusa ili novorođenčeta.

Ispitivanja na životinjama općenito ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj ili porod. U novorođenčadi štakora zabilježeni su slučajevi poremećaja rasta i razvoja (vidjeti dio 5.3.).

Reboksetin se smije koristiti u trudnoći samo ako očekivana korist liječenja majke nadmašuje mogući rizik za razvoj fetusa.

Dojenje

Reboksetin se izlučuje u majčino mlijeko. Iako je očekivana koncentracija djelatne tvari u majčinom mlijeku vrlo niska, nedovoljno je podataka da bi se isključio rizik za dojenče. Primjena reboksetina tijekom dojenja je opravdana samo ako očekivana korist za majku nadmašuje rizik za dijete.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti iz kliničkih ispitivanja. Međutim, u ispitivanjima na životinjama nije utvrđen utjecaj na parametre plodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iako je reboksetin pokazao zanemariv učinak na psihomotorne sposobnosti u zdravih dobrovoljaca, svaki psihoaktivni lijek može umanjiti sposobnost rasuđivanja ili vještine. Bolesnici trebaju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima dok ne budu sigurni da lijek ne utječe na njihove sposobnosti i vještine.

4.8. Nuspojave

Preko 2100 bolesnika je liječeno reboksetinom tijekom kliničkih ispitivanja, od kojih je njih oko 250 lijek primalo najmanje godinu dana.

Podaci iz Tablice 1. prikazuju sažetak nuspojava u bolesnika liječenih reboksetinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 8 tjedana ili kraće. Nadalje, tablica također uključuje nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (nepoznata učestalost).

Nuspojave su navedene prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava, odnosno prema MedDRA-i. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 10\%$), često ($\geq 1\%$, $< 10\%$), manje često ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rijetko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), vrlo rijetko ($< 0,01\%$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave reboksetina

Organski sustavi	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji metabolizma i prehrane		<ul style="list-style-type: none"> • smanjen apetit 			<ul style="list-style-type: none"> • hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • nesаница 	<ul style="list-style-type: none"> • agitacija* • anksioznost* 			<ul style="list-style-type: none"> • agresivnost, • halucinacije • suicidalne misli/ponašanje**
Poremećaji živčanog sustava	<ul style="list-style-type: none"> • omaglica 	<ul style="list-style-type: none"> • glavobolja • parestezija* • akatizija • dizgeuzija 			<ul style="list-style-type: none"> • <u>serotoninski sindrom*</u>
Poremećaji oka		<ul style="list-style-type: none"> • poremećaj akomodacije 	<ul style="list-style-type: none"> • midrijaza* 	<ul style="list-style-type: none"> • glaukom* 	<ul style="list-style-type: none"> • povišeni očni tlak
Poremećaji uha i			<ul style="list-style-type: none"> • vrtoglavica 		

labirinta					
Srčani poremećaji		<ul style="list-style-type: none"> • tahikardija, • palpitacije 			
Krvožilni poremećaji		<ul style="list-style-type: none"> • vazodilatacija • hipotenzija • hipertenzija 			<ul style="list-style-type: none"> • Raynaudov sindrom, • periferna hladnoća
Poremećaji probavnog sustava	<ul style="list-style-type: none"> • suhoća usta, • konstipacija, • mučnina* 	<ul style="list-style-type: none"> • povraćanje* 			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • hiperhidroza 	<ul style="list-style-type: none"> • osip* 			<ul style="list-style-type: none"> • alergijski dermatitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		<ul style="list-style-type: none"> • osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura, • infekcije mokraćnog sustava, • dizurija, • retencija mokraće 			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		<ul style="list-style-type: none"> • erektilna disfunkcija • bol pri ejakulaciji • odgođena ejakulacija 			<ul style="list-style-type: none"> • bolni testisi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		<ul style="list-style-type: none"> • zimica 			<ul style="list-style-type: none"> • razdražljivost

*ove nuspojave javile su se i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

** slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tijekom liječenja reboksetinom ili kratko nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4.)

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 8 tjedana ili kraće, nuspojave su zabilježene u približno 80% bolesnika liječenih reboksantinom u odnosu na 70% bolesnika koji su primali placebo. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je približno 9% u bolesnika liječenih reboksetinom u odnosu na 5% u bolesnika koji su primali placebo.

Tijekom dugotrajnih placebo kontroliranih ispitivanja podnošljivosti, prikupljeni su podaci o 143 odrasla bolesnika liječena reboksetinom i 140 bolesnika koji su dobivali placebo. Nuspojave su zabilježene u 28% bolesnika liječenih reboksetinom i u 23% bolesnika iz placebo skupine, a do prekida liječenja zbog nuspojava je došlo u 4% bolesnika liječenih reboksetinom i 1% bolesnika iz placebo skupine. Rizik pojave određene nuspojave bio je podjednak u skupini bolesnika koji su dobivali reboksetin i placebo. Tijekom dugotrajnih ispitivanja nije uočena niti jedna nuspojava koja nije zabilježena tijekom kratkotrajnih ispitivanja.

Tijekom kratkotrajnih kontroliranih ispitivanja bolesnika s depresijom, nisu uočene klinički značajne razlike među spolovima u učestalosti liječenjem izazvanih simptoma, osim poremećaja mokraćnog sustava (kao što su osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura, otežan početak mokrenja i češće mokrenje), koji su se češće javljali u muškaraca (31,4% [143/456]) nego u žena (7,0% [59/847]). Nasuprot tome, učestalost poremećaja mokraćnog sustava je bio podjednak u muškaraca (5,0% [15/302]) i žena (8,4% [37/440]) liječenih placebo.

U starijih bolesnika, ukupna učestalost nuspojava, kao i učestalost pojedinačnih slučajeva nije se razlikovala u odnosu na prethodno opisane.

U premarketinškim kliničkim ispitivanjima, znakovi i simptomi naglog prekida liječenja bili su rijetki i manje česti u bolesnika liječenih reboksetinom (5%) u odnosu na placebo (4%). U postmarketinškom razdoblju bilo je nekoliko spontanijih prijava simptoma ustezanja koji su uključivali glavobolju, omaglice, nervozu i mučninu. Međutim, nije uočena pravilnost u pojavljivanju ovih događaja prilikom prestanka liječenja reboksetinom.

U kratkotrajnim ispitivanjima depresije, u kojima je srčana frekvencija procjenjivana EKG-om, reboksetin je uzrokovao prosječno povećanje srčane frekvencije za 6-12 otkucaja u minuti u usporedbi s placebo.

U svim kratkotrajnim ispitivanjima depresije, prosječna promjena srčane frekvencije (broja otkucaja u minuti) u bolesnika liječenih reboksetinom bila je 3,0 u stojećem položaju; 6,4 u sjedećem položaju i 2,9 u ležećem položaju, u usporedbi s 0, 0 i -0,5 otkucaja u minuti u bolesnika liječenih placebo. U navedenim ispitivanjima 0,8% bolesnika liječenih reboksetinom je prekinulo daljnje liječenje zbog tahikardije, u usporedbi s 0,1% bolesnika u placebo skupini.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Ispitivanja akutne toksičnosti u životinja upućuju na vrlo malu toksičnost te visoku razinu neškodljivosti u odnosu na farmakološki aktivne doze. Klinički znakovi i uzrok smrti su bili povezani sa stimulacijom središnjeg živčanog sustava (uglavnom konvulzivni simptomi).

U manjeg broja bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja primijenjene su doze reboksetina veće od preporučenih (12-20 mg na dan) u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Nuspojave koje su zabilježene u tih bolesnika su posturalna hipotenzija, anksioznost i hipertenzija. Stariji bolesnici mogu biti posebno osjetljivi na predoziranje.

U premarketinškim kliničkim ispitivanjima bilo je ukupno prijavljenih 5 slučajeva predoziranja reboksetinom samim ili u kombinaciji s drugim lijekovima. U jednog bolesnika koji je uzimao samo reboksetin ukupna doza lijeka bila je 52 mg, dok je u drugog bolesnika koji je reboksetin uzimao u kombinaciji s drugim lijekovima ukupna doza bila 20 mg. Za preostala 3 bolesnika nije poznata ukupna doza. Svih 5 bolesnika se u potpunosti oporavilo. Nije bilo prijavljenih promjena u EKG-u, kome ili konvulzija nakon predoziranja samim reboksetinom.

U postmarketinškom razdoblju prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja u bolesnika koji su uzimali samo reboksetin od kojih niti jedan nije bio sa smrtnim ishodom. Slučajevi predoziranja bez smrtnog ishoda prijavljeni su čak u bolesnika koji su uzeli do 240 mg reboksetina. Jedan smrtni slučaj je prijavljen u bolesnika koji je uzimao reboksetin u kombinaciji s amitriptilinom (doze nisu poznate).

U slučaju predoziranja, preporuča se praćenje srčanih funkcija i vitalnih znakova. Opće suportivne mjere i/ili mjere za induciranje povraćanja mogu biti potrebne.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX18

Mehanizam djelovanja

Reboksetin je visoko selektivan i učinkovit inhibitor ponovne pohrane noradrenalina. Ima slab učinak na ponovnu pohranu 5-HT i nema učinak na ponovnu pohranu dopamina.

Inhibicija ponovne pohrane noradrenalina koja dovodi do povećanja koncentracije noradrenalina u sinaptičkim pukotinama te modifikacije noradrenergičkog prijenosa impulsa predstavlja jedan od najvažnijih mehanizama djelovanja antidepresiva.

Farmakodinamički učinci

In vitro ispitivanja su pokazala da reboksetin nema značajni afinitet ni za adrenergičke (α_1 , α_2 , β), niti za muskarinske receptore. Upravo je antagonističko djelovanje na te receptore razlog kardiovaskularnih, antikolinergičkih i sedativnih nuspojava ostalih antidepresiva.

Reboksetin nema afinitet za α_1 ili α_2 adrenergičke receptore u *in vitro* uvjetima, ali se ne može isključiti funkcionalna interferencija s α -adrenergičkim receptorima u visokim dozama u *in vivo* uvjetima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U naknadnim (*post hoc*) stratificiranim analizama podataka iz 11 placebom kontroliranih ispitivanja koja uključuju 2400 bolesnika, nije bilo statističkih razlika u stopama odgovora na primarne ciljeve (HAMD skala od 21 točke) za reboksetin u odnosu na placebo u bolesnika s blagom do umjereno teškom depresijom. Djelotvornost se mogla jasno pokazati samo u bolesnika s teškom ili vrlo teškom depresijom. Ograničeni su podaci iz tih ispitivanja o djelotvornosti primjene reboksetina u bolesnika s blagom do umjereno teškom depresijom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene jednokratne doze od 4 mg reboksetina u zdravih dobrovoljaca, vršne koncentracije u krvi se postižu unutar 2 sata i iznose 130 ng/ml. Podaci upućuju na to da je apsolutna bioraspoloživost najmanje 60%.

Distribucija

Čini se da se lijek distribuira u ukupnoj vodi u organizmu. U visokom postotku (97%) je vezan na proteine plazme u mlađih osoba i u nešto manjem (92%) u starijih osoba (s većim afinitetom za α_1 kiseli glikoprotein nego za albumin), a bez značajne ovisnosti o koncentraciji lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Količina radioaktivnosti izlučene u urinu kreće se oko 78% primijenjene doze. Iako je nepromijenjeni oblik reboksetina predominantno prisutan u sistemskoj cirkulaciji (70% ukupne radioaktivnosti u odnosu na površinu ispod krivulje) samo se 10% primijenjene doze izluči nepromijenjeno u urinu. Ovi rezultati upućuju da biotransformacija upravlja cjelokupnom eliminacijom reboksetina te da je izlučivanje metabolita ograničeno brzinom njihovog stvaranja. Glavni identificirani metabolički putovi su 2-O-dealkilacija, hidroksilacija etoksifenoksi prstena i oksidacija morfolinskog prstena, nakon kojih slijedi parcijalna ili kompletna glukurokonjugacija ili sulfokonjugacija.

Lijek je dostupan kao racemična smjesa (u kojoj su oba enantiomera aktivna u eksperimentalnim modelima), bez zabilježene kiralne inverzije i recipročne farmakokinetičke interferencije između enantiomera. Koncentracija potentnijeg SS enantiomera u plazmi je dva puta manja, a izlučivanje urinom

dva puta veće u usporedbi s odgovarajućim enantiomeričkim oblikom. Nisu uočene značajne razlike u završnim poluvremenima eliminacije između ta dva enantiomera.

Sistemska izloženost i poluvrijeme eliminacije u bolesnika s renalnom insuficijencijom i hepatalnom insuficijencijom je otprilike dva puta veća. Slično ili čak i veće (trostruko) povećanje sistemske izloženosti se također može uočiti u starijih bolesnika u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracije reboksetina u krvi padaju monoeksponencijalno s poluvremenom eliminacije od oko 13 sati. Stanje dinamičke ravnoteže se postiže tijekom 5 dana. Farmakokinetika je linearnog tipa što je dokazano primjenom pojedinačnih oralnih doza u rasponu preporučenih terapijskih doza.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Reboksetin se *in vitro* pretežno metabolizira putem citokrom P4503A (CYP3A4) enzima. *In vitro* ispitivanja su pokazala da reboksetin ne inhibira aktivnost sljedećih izoenzima citokroma P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1. Reboksetin inhibira CYP2D6 i CYP3A4, ali s niskim afinitetom vezanja. Nema *in vivo* učinaka na izlučivanje lijekova koji se metaboliziraju putem tih enzima. Potreban je oprez kod propisivanja istodobne primjene reboksetina s potentnim inhibitorima CYP3A4 enzima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reboksetin ne inducira genske mutacije bakterija ili stanica sisavaca *in vitro*, ali inducira aberacije kromosoma u ljudskim limfocitima *in vitro*. Reboksetin ne uzrokuje oštećenje DNK gljiva niti hepatocita štakora *in vitro*. Reboksetin ne uzrokuje oštećenje kromosoma tijekom *in vivo* mikronukleus testa u miša. Također ne uzrokuje ni povećanu incidenciju pojave tumora u ispitivanju kancerogenosti u miševa i štakora.

Hemosideroza je uočena u ispitivanju toksičnosti samo u štakora.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, kao ni učinke na reproduktivnost. U ispitivanjima plodnosti u štakora pri oralnim dozama do 90 mg/kg/dan, reboksetin nije utjecao na promjenu ponašanja prilikom parenja, na plodnost ili općenito na reproduktivnost.

Doze kojima su u ljudi postignute koncentracije u plazmi unutar terapijskog raspona, inducirale su oštećenje rasta i razvoja, kao i dugotrajne promjene ponašanja u mladunčadi štakora.

U štakora se reboksetin izlučuje u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 (3x20) tableta u blisteru (Al-PVDC/PVC-PVDC), u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-843519291

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. listopad 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 05. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10/2023.