

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EDRONAX 4 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Reboksetin metansülfonat 5.224 mg (4 mg Reboksetin baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, yuvarlak, konveks, 8 mm çapında bir yüzünde kırılma çizgisi bulunan tablet. Çizginin sol tarafında "P", sağ tarafında "U" harfleri, karşıt yüzünde "7671" kodu yer alır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar:

Reboksetin, majör depresyonun akut tedavisinde ve başlangıç tedavisine yanıt vermiş hastalarda klinik iyileşmenin devamını sağlamada endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli:

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen terapötik doz, günde iki kez ağızdan alınan 4 mg'dır (8 mg/gün). Tedaviye tam terapötik doz ile başlanabilir. 3-4 hafta sonra, yeterli klinik yanıt alınamaması durumunda bu doz günde 10 mg'a kadar artırılabilir. Günlük maksimum doz 12 mg'ı geçmemelidir. Minimum etkili doz henüz belirlenmemiştir.

Klinik etkinlik, tedaviye başladıktan 14 gün sonra görülür.

Uygulama şekli:

EDRONAX 4 mg tablet oral yoldan kullanılır. Aç ya da tok alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da orta ile ağır şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu günde iki defa 2 mg olmalıdır; bu doz hasta toleransına bağlı olarak artırılabilir.

Pediyatrik popülasyon:

Reboksetin, 18 yaşın altındaki çocukların ve adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Geriatrik popülasyon:

Önerilen terapötik doz, günde 2 defa 2 mg'dır (4 mg/gün). Reboksetine başladıktan 3 hafta sonra yeterli klinik yanıt alınamaması durumunda, bu doz günde 6 mg'a kadar artırılabilir. Ancak güvenlilik ve etkililik, plasebo kontrollü koşullarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, plasebo kontrollü koşullarda incelenmeyen diğer antidepresanlarda olduğu gibi, reboksetin önerilemez.

4.3 Kontrendikasyonlar

Formülde bulunan reboksetin veya diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik çalışmalarda nadiren de olsa epileptik nöbet vakaları görüldüğünden, daha önceden konvülsif hastalığı olduğu bilinen kişilere reboksetin, sıkı gözetim altında verilmeli ve hastada nöbet geliştiğinde kullanımı kesilmelidir.

Etki mekanizmalarını temel alan potansiyel risk (tiramin benzeri etki) düşünüldüğünde, MAO inhibitörlerinin ve reboksetinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Klinik çalışmalarda diğer antidepresanlarla (trisiklikler, MAO inhibitörleri, SSRI'lar ve lityum) reboksetinin birlikte kullanımı değerlendirilmemiştir.

Tüm antidepresanlarla olduğu gibi mani/hipomaniye geçişler olmuştur. Bipolar hastaların yakın takip altına alınması önerilir.

Ciddi eşlik eden sistemik hastalıkları olan hastalarda reboksetinle ilgili klinik deneyim sınırlıdır. İdrar retansiyonuna dair mevcut kanıtı, prostat hipertrofisi, glokom ve kardiyak hastalık hikayesi olan hastalarda yakından gözlem uygulanmalıdır.

Önerilen maksimum dozun üzerindeki dozlarda, ortostatik hipotansiyon önerilen doz aralığındakine kıyasla daha sık görülmüştür. Reboksetin, kan basıncını düşürücü etkisi olduğu bilinen ilaçlarla birlikte uygulandığında yakın takip önerilir.

Yaşlı hastaların uzun süreli tedavisinde reboksetinle ilgili klinik deneyim şu anda sınırlıdır. Bu popülasyonda, 14. haftadan itibaren ortalama potasyum düzeylerinde düşüş görülmüştür; bu düşüşün boyutu 0.8 mmol/litreyi geçmemiş ve potasyum düzeyleri hiçbir zaman normal sınırların altına inmemiştir.

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda kullanım:

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 25 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımının, intihar düşüncesi ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse doktor tarafından yakinen izlenmesi gereklidir.

Klinik araştırmalarda, intiharla ilgili davranışlar (intihar girişimi ve intihar dūřünceleri) ve dūřmanca tutum (çoğunlukla agresyon, zıtlama davranışı ve öfke), plaseboyla tedavi edilenlere kıyasla antidepresanlarla tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde daha sık gözlenmiştir. Yine de klinik ihtiyaç nedeniyle tedavi kararı alınırsa, intihar semptomlarının görölmesi açısından hasta dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, çocuklarda ve ergenlerde büyüme, olgunlaşma ve bilişsel - davranışsal gelişime ilişkin uzun süreli güvenlilik verileri bulunmamaktadır.

Depresyon; intihar dūřünceleri, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilgili olaylar) açısından artan riskle ilişkilendirilmektedir. Anlamli remisyon görölene kadar bu risk devam etmektedir. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha uzun süre boyunca bir iyileşme oluşamayacağı için, hastalar bu tür bir iyileşme görölene kadar yakından izlenmelidir. Genel klinik deneyim, intihar riskinin iyileşmenin erken evrelerinde artabileceği yönündedir.

Hastalarda ve özellikle yüksek risk taşıyanlarda, özellikle tedavinin başlarında ve doz değişikliklerinin ardından ilaç tedavisi yakından izlenmelidir. Hastalar (ve hastalara bakım sağlayan kişiler) herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya dūřüncesi ve davranışta anormal değişiklikler bakımından takibin ve bu semptomlar görüldüğünde hemen tıbbi yardım almanın gerekliliği konusunda uyarılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Şekilleri:

In vitro metabolizma çalışmaları, reboksetinin esas olarak sitokrom P450'nin izozimi olan CYP3A4 tarafından metabolize olduğunu göstermektedir; reboksetin CYP2D6 tarafından metabolize olmamaktadır. Bu nedenle, CYP3A4 'ün aktivitesini azaltan ilaçların (ketokonazol, nefazodon, eritromisin ve fluvoksamin), reboksetinin plazma konsantrasyonlarını artıracağı beklenmektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, güçlü CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün, reboksetin enantiomerlerinin plazma konsantrasyonlarını yaklaşık % 50 oranında artırdığı görülmüştür. Öte yandan reboksetinin fenobarbital ve karbamazepin gibi CYP3A4 indükleyici ilaçlar ile birlikte kullanımında düşük serum düzeyleri raporlanmıştır. Reboksetinin serum düzeylerini düşürebilecek diğer CYP3A4 indükleyici ilaçlar, bunlarla sınırlı olmamakla beraber fenitoin, rifampisin, ve St John's Wort'tur. Reboksetinin dar terapötik marjı nedeniyle, eliminasyonun inhibisyonu en önemli konulardan biridir. Bu nedenle reboksetin, azol grubu antifungal ajanlar, eritromisin gibi makrolid antibiyotikler veya fluvoksamin gibi CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen ilaçlarla birlikte verilmemelidir.

In vitro çalışmalar, reboksetinin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2E1 gibi sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivitelerini inhibe etmediğini göstermiştir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen bileşiklerde, farmakokinetik etkileşimler beklenmemektedir. Yüksek konsantrasyonlarda reboksetin CYP2D6'yı inhibe eder, ancak bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. *In vitro* alışmalar, reboksetinin CYP3A4'ü çok az inhibe ettiğini göstermiştir. *In vivo* alışma sonuçları bu enzimler ile metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşim ihtimali olmadığını ileri sürmektedir.

Reboksetin ile lorazepam arasında anlamli hiç bir farmakokinetik etkileşim saptanmamıştır. Sağlıklı gönüllülerde birlikte uygulanmaları sırasında, hafif - orta düzeyde uyku hali ve kalp atış hızında kısa süreli ortostatik hızlanma gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir *in vivo* çoklu doz çalışmasında, fluoksetin ve reboksetin arasında klinik önem taşıyan bir etkileşim gözlenmemiştir.

Reboksetinin sağlıklı kişilerde alkolün kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini potansiyelize etmediği düşünölmektedir.

Etki mekanizmalarını temel alan potansiyel risk (tiramin benzeri etki) düşünöldüğünde, MAO inhibitörlerinin ve reboksetinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Reboksetinin diğer antidepressanlarla (trisiklikler, MAO inhibitörleri, SSRI'lar ve lityum) birlikte kullanımı klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Ergot türevleri ve reboksetinin eşzamanlı kullanımı, kan basıncında artışla sonuçlanabilir. Birlikte alınan gıdalar reboksetinin absorpsiyon derecesini anlamlı derecede etkilemez.

Klinik çalışmalardan veriler mevcut olmamakla birlikte, potasyum kaybına neden olan diüretiklerin eşzamanlı kullanımı ile hipokalemi ihtimali dikkate alınmalıdır.

Özel popölyasyonlara ilişkin ek bilgiler

Mevcut değerildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Reboksetin için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değerildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonel / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3)

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında reboksetin kullanımı hakkında klinik araştırma verisi mevcut değerildir. Ancak gebelikte kullanımla ilgili çok sınırlı sayıda pazarlama sonrası güvenlilik verileri, reboksetinin gebelik veya fetüs/yeni doğan bebeğin sağlığı üzerinde hiçbir advers etkisini göstermemektedir.

Gebelerde yeterli ve kontrollü çalışma bulunmadığından yarar/risk oranı değerlendirilerek kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Reboksetinin anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Anne sütüne geçen etkin madde düzeyinin çok düşük olması beklenmektedir, ancak emzirilen bebek açasından riski olasılık dışı bırakmak için yeterli bilgi bulunmamaktadır. Potansiyel faydaların çocuğa yönelik riske göre ağır basması durumunda emzirme sırasında reboksetin kullanımı düşünölebilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmalarında genel olarak gebelik, embriyonal/fetal gelişim veya doğumla ilgili doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler görülmemektedir. Sıçan yenidoğanlarında büyüme ve gelişmede bazı bozukluklar kaydedilmiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Reboksetinin sağlıklı gönüllülerde psikomotor performans üzerindeki etkilerinin önemsiz olduğu görülmekle birlikte, psikoaktif ilaçlar karar yetisinde veya becerilerde bozukluğa yol açabilir. Hastalar performanslarının etkilenmediğinden makul düzeyde emin olana kadar araç kullanma veya tehlikeli makineleri alıştırma konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sekiz hafta veya daha kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmalarda, reboksetin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %80'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %70'inde advers etkiler bildirilmiştir. Advers etkilere bağlı olarak ilacı bırakma oranı reboksetin ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla yaklaşık %9 ve %5'dir.

Plasebo ile tedavi edilen hastalara oranla reboksetin ile tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak daha sık görülen advers etkiler şunlardır: ağız kuruluğu, kabızlık, uykusuzluk, terlemede artış, taşikardi, vertigo, idrar tutukluğu/retansiyonu ve impotans. İmpotans, esas olarak, günde 8 mg'dan daha yüksek dozlar ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür.

Hayati belirtilerdeki tek değişim, ayağa kalkmaya bağlı olarak görülen taşikardi olmuştur. Erişkin hastalarda, reboksetin ile tedavi süresince, EKG kayıtlarında taşikardiden başka hiçbir kalıcı değişiklik görülmemiştir.

8 haftadan daha uzun süren çalışmalarda, reboksetin ile tedavi gören hastaların yaklaşık %30'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inde yeni advers etki rastlanmıştır. Sekiz haftadan daha uzun süreli çalışmaların advers etki profili ile, sekiz hafta veya daha kısa süreli çalışmaların profilleri arasında bir farklılık söz konusu değildir. İlaç kesildiğinde görülen advers etkiler nadirdir; bu durum reboksetin grubundaki hastaların %4'ünde, plasebo grubundakilerin %1'inde görülmüştür. Reboksetin ile tedavi edilen grupta daha sık olarak gözlenen tek yan etki kabızlık olmuştur.

Tedavinin kesilmesi sırasında görülen advers etkiler nadir olup, reboksetin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %4'ünde ve plasebo ile tedavi edilenlerin %5'inde görülmüştür.

Klinik çalışmalarda 2100'den fazla hasta reboksetin almış olup bunların yaklaşık 250'si en az 1 yıl boyunca reboksetin kullanmıştır.

Plaseboya göre reboksetinde en az iki kat daha fazla çalışmadan çekilmeye neden olan yaygın advers olaylar arasında uykusuzluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu, bulantı, terleme, mesanenin tamamen boşalmaması hissi (yalnızca erkeklerde), idrar tutukluğu (yalnızca erkeklerde) ve baş ağrısı yer almaktadır.

Aşağıdaki bilgiler kısa süreli kontrollü çalışmalarla ilgilidir. Plaseboya göre reboksetinde en az iki kat daha fazla görülen çok yaygın veya yaygın advers olaylar aşağıda listelenmektedir.

Yan etkiler görülme sıklığı ve sistem organ sınıfına göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi bozuklukları:

Çok yaygın: Uykusuzluk

Yaygın: Vertigo, akatizi, sersemlik, tat alma duyusunda bozukluk

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın: Taşikardi, çarpıntı, vazodilatasyon, postural hipotansiyon

Göz bozuklukları:

Yaygın: Akomodasyon bozukluğu

Gastrointestinal bozukluklar:

Çok yaygın: Ağız kuruluğu, kabızlık

Yaygın: İştah eksikliği veya iştah kaybı

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Çok yaygın: Hiperhidroz

Böbrek ve idrar bozuklukları:

Yaygın: İdrar tutukluğu, mesanenin tam boşalmaması hissi, idrar yolu enfeksiyonu

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Yaygın: Erektile disfonksiyon, boşalma sırasında ağrı, geç boşalma (yalnızca erkeklerde), testiküler rahatsızlık-çoğunlukla ağrı (yalnızca erkeklerde)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın: Ürperme

Ayrıca, ajitasyon, anksiyete, iritabilite, agresif davranış, halüsinasyon, ekstremitelerde soğukluk, bulantı, kusma, alerjik dermatit/döküntü, parestezi ve hipertansiyona dair spontan raporlar mevcuttur.

Reboksetin tedavisi sırasında veya tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar düşüncesi veya intihar davranışı vakaları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uzun süreli tolere edilebilirlikle ilgili olarak, reboksetinle tedavi edilen 143 ve plasebo ile tedavi edilen 140 yetişkin hasta, uzun süreli plasebo kontrollü bir çalışmaya katılmıştır. Advers olaylar reboksetinle tedavi edilen hastaların %28'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %23'ünde uzun süreli tedavi ile yeni ortaya çıkmış ve sırasıyla vakaların %4'ü ve %1'inde çalışmadan çekilmeye neden olmuştur. Reboksetin ve plasebo ile her bir advers olayın gelişme riski benzer niteliktedir. Uzun süreli çalışmalarda, kısa süreli tedavide görülmeyen ayrı olaylar gözlenmemiştir.

Depresyonlu hastalarla yapılan kısa süreli kontrollü çalışmalarda, tedaviyle ortaya çıkan semptomların sıklığı açısından cinsiyetler arasında klinik olarak anlamlı farklılıklar kaydedilmemiştir; buna istisna olarak reboksetinle tedavi edilen kadın hastalara kıyasla (%7 [59/847]) reboksetinle tedavi edilen erkek hastaların daha yüksek bir yüzdesinde (%31.4 [143/456]) ürolojik olaylar (örneğin mesanenin tamamen boşalmaması hissi, idrar tutukluğu ve idrar sıklığı) rapor edilmiştir. Buna karşın, ürolojik olayların sıklığı, plasebo ile tedavi edilen erkek (%5 [15/302]) ve kadın (%8.4 [37/440]) hastalar arasında benzerlik göstermiştir.

Yaşlı popülasyonda, ayrı olayların yanı sıra toplam advers olayların sıklığı yukarıda rapor edilenden daha yüksek olmamıştır.

Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda, tedavinin ani olarak kesilmesiyle ilgili yeni bildirilen belirtiler ve semptomlar nadir olarak ve plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla (%6) reboksetinle tedavi edilen hastalarda (%4) daha az sıklıkla görülmüştür. Pazarlama sonrası deneyimde, baş ağrısı, baş dönmesi, sinirlilik ve bulantıyı içeren tedaviden çekilme semptomlarına dair birkaç spontan rapor alınmış, ancak bu raporlarda reboksetinle tedavinin kesilmesine dair tutarlı bir olay modeli belirgin olmamıştır.

Kalp atış hızının EKG ile değerlendirildiği kısa süreli depresyon çalışmalarında, plaseboya kıyasla reboksetin, kalp atış hızında dakikada 6 ila 12 atımlık ortalama artışlarla ilişkilendirilmiştir.

Depresyonla ilgili tüm kısa süreli kontrollü çalışmalarda, nabızdaki (dakika başına kalp atımı) ortalama değişiklik reboksetinle tedavi edilen hastalar için ayakta durma, oturma ve sırtüstü yatış pozisyonlarında sırasıyla 3, 6.4 ve 2.9 olurken, plasebo ile tedavi edilen hastalar için ilgili pozisyonlarda 0, 0 ve -0.5 olmuştur. Yine aynı çalışmalarda, plasebo ile tedavi edilen hastaların % 0.1'ine kıyasla reboksetinle tedavi edilen hastaların % 0.8'i taşikardi nedeniyle ilacı kesmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Reboksetin için aşağıdaki pazarlama sonrası olaylar rapor edilmiştir:

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Ajitasyon, anksiyete

Bilinmiyor: Halüsinasyonlar

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Parestezi

Vasküler bozukluklar:

Yaygın: Hipertansiyon

Bilinmiyor: Periferik soğukluk , Raynaud fenomeni

Gastrointestinal bozukluklar:

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: kusma

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Bilinmiyor: Testiküler ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Bilinmiyor: İritabilite

4.9 Doz aşımı ve tedavisi:

Hayvanlarda yürütülen akut toksisite çalışmaları, farmakolojik olarak aktif dozlar bakımından geniş bir güvenlik marjı ile çok düşük bir toksisite ortaya koymaktadır. Klinik belirtiler ve ölüm nedeni MSS stimülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (çoğunlukla konvülsif semptomlar).

Bazı vakalar için, klinik çalışmalar boyunca, birkaç günden birkaç haftaya varan zaman dilimi içinde, hastalara, tavsiye edilen dozlardan daha yüksek dozlar (12-20 mg/gün) verilmiştir. Yeni bildirilen şikayetler; postural hipotansiyon, anksiyete ve hipertansiyon olmuştur. Yaşlılar aşırı doza karşı özellikle hassas olabilir.

Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda, tek başına veya diğer farmakolojik ajanlarla kombinasyon halinde reboksetin aşırı dozuna dair 5 rapor mevcuttur. Alınan reboksetin miktarı, 1 hastada tek ajan olarak 52 mg ve başka bir hastada diğer ajanlarla kombinasyon halinde 20 mg olmuştur. Geri kalan 3 hasta bilinmeyen miktarda reboksetin yutmuştur. 5 hastanın beşi de tam olarak iyileşmiştir. Tek başına reboksetinle aşırı dozun ardından EKG anormalliği, koma veya konvülsiyon rapor edilmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde, tek başına reboksetin alan hastalarda doz aşımına dair birkaç rapor alınmıştır; bunların hiçbirinin ölümcül olduğu kanıtlanmamıştır. 240 mg'a kadar reboksetin alan hastalarda ölümcül olmayan aşırı dozlar rapor edilmiştir. Amitriptilinin kombinasyon halinde reboksetin alan (dozlar bilinmiyor) bir hastada ölümcül aşırı doz rapor edilmiştir.

Doz aşımı durumunda, kardiyak fonksiyon ve tüm hayati bulgular izlenmelidir. Genel semptomatik destekleyici ve/veya emetik önlemler gerekli olabilir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar
ATC kodu: NO6A X18

Reboksetin, noradrenalinin son derece selektif ve güçlü bir geri alım inhibitörüdür. 5-HT geri alımı üzerinde yalnızca zayıf bir etkisi olup, dopaminin geri alımını etkilememektedir.

Noradrenalin geri alımının inhibisyonu sonucunda sinaptik aralıkta noradrenalin düzeyinin artması ve noradrenerjik iletinin modifikasyonu bilinen antidepresan ilaçların en önemli etki mekanizmaları arasında yer almaktadır.

In vitro çalışmalar, reboksetinin adrenerjik (α_1 , α_2 , β) ve muskarinik reseptörlere anlamlı derecede afinitesinin olmadığını göstermiştir. Diğer antidepresan ilaçların (TCA'lar gibi), bu tür reseptörlere bağlanmaları nedeniyle kardiyovasküler, antikolinergik ve sedatif yan etkilerinin ortaya çıktığı açıklanmıştır. Reboksetin, α_1 veya α_2 adrenoseptörleri için *in vitro* bağlanma afinitesine sahip değildir ancak *in vivo* yüksek dozlarda α -adrenoseptörleri ile fonksiyonel bir etkileşim göz ardı edilemez.

Reboksetin, terapötik dozlarda, histamin ve dopamin reseptörlerine önemli derecede bağlanmamaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde, reboksetinin 1 ve 3 mg'lık tek dozlarının verilmesini takiben, doza bağlı EEG modifikasyonları (fronto-santral derivasyonlarda teta ve hızlı beta dalgalarında azalma) ve performansta iyileşme ile karakterize (peg-board testi) Santral Sinir Sistemi (SSS) belirtileri görülmüştür.

5000'in üzerinde hastanın dahil edildiği; reboksetin, plasebo ve aktif kontrollü çalışmalarının ele alındığı tedavi yanıtının en son vizite Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği skorlarındaki %50 azalma olarak tanımlandığı bir meta analiz yapılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında reboksetin ile istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bir cevap gözlenmiştir. (%51.2'ye karşı % 43.6)

Reboksetine verilen yanıt, aradaki fark anlamlı olmamasına rağmen, diğer aktif antidepresanlara (imipramin, fluoksetin, paroksetin, sitalopram, dothiepin, venlafaksin) yanıt kadar yüksek değildir. (%59.7'ye karşı %62.3)

Majör depresyon tedavisinde reboksetinin, güvenilirlik ve etkililiği, katılan hastaların çoğunun ciddi veya çok ciddi depresyon seviyesinde olduğu belirlenen bu çalışmalarda değerlendirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülere oral olarak 4 mg'lık tek doz reboksetinin verilmesinin ardından 2 saat içerisinde yaklaşık 130 mg/ml'lik doruk düzeylere ulaşılmıştır. Eldeki veriler mutlak

biyoyararlanımının en az %60 olduğunu göstermektedir. Reboksetinin plazma düzeyleri yaklaşık 13 saatlik bir yarılanma ömrü ile monoeksponensiyel olarak azalmaktadır. Beş gün içinde sabit durum koşulları gözlenmiştir.

Dağılım:

Reboksetinin tüm vücut sıvılarına dağıldığı düşünülmektedir. Reboksetin, ilaç konsantrasyonuyla önemli derecede ilişkili olmaksızın insan plazma proteinlerine (albumine kıyasla α_1 -asit glikoproteinine belirgin derecede daha yüksek afiniteyle) gençlerde %97 ve yaşlılarda % 92 oranında bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Reboksetin oral yoldan alındıktan sonra sitokrom P450 3A(CYP 3A4) aracılığıyla büyük oranda metabolize olur. İlaç, başlıca etoksifenoksi halkasının hidroksilasyonu ve morfolin halkasının o-dealkilasyonu ve oksidasyonu ile metabolize olur. *In vitro* çalışmalar, reboksetinin metabolizasyonundan, sitokrom P450'nin izozimi olan CYP3A4'ün başlıca sorumlu olduğunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalar, reboksetinin sitokrom P450'nin izozimleri olan CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2E1'in üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Yüksek konsantrasyonlarda reboksetin CYP2D6'yı inhibe etmektedir ancak bu durumun klinik yönden önemi bilinmemektedir. *In vitro* çalışmalar, reboksetinin çok zayıf bir CYP3A4 inhibitörü olduğunu göstermektedir. Reboksetin, düşük bağlanma afiniteleri olan CYP2D6 ve CYP3A4'ü inhibe etmekle birlikte, bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların *in vivo* klirensinde hiçbir etki göstermemiştir. Reboksetin, CYP3A4'ün potent inhibitörleri ile birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Eliminasyon:

Dozun yaklaşık %78'i idrar ile atılır. Sistemik dolaşımda değişmemiş ilaç baskın olmakla birlikte (EAA açısından, total radyoaktivitenin %70'i), dozun yalnızca %10'u idrarda değişmemiş ilaç olarak atılır. Bu bulgular, reboksetinin genel eliminasyonunun biyotransformasyon ile gerçekleştiğini ve metabolit atılımının bu metabolitlerin oluşumu ile sınırlandığını göstermektedir. Tanımlanan başlıca metabolik yollar 2-O-dealkilasyon, etoksifenoksi halkasının hidroksilasyonu ve morfolin halkasının oksidasyonunun ardından kısmi veya tam glukuro veya sülfü konjügasyondur.

İlaç rasemik karışım olarak mevcuttur (deneysel modellerde aktif olan her iki enantiyomer bulunmakta; enantiyomerler arasında ne kiral inversiyon ne de farmakokinetik etkileşim görülmüştür): kiral inversiyon veya enantiyomerler arasında karşılıklı farmakokinetik etkileşimler gözlenmemiştir. Daha güçlü olan SS enantiyomerin, eşdeğer enantiyomerine kıyasla plazma düzeyleri yaklaşık iki kat daha düşük ve idrar atılımı iki kat daha yüksektir. Bu iki enantiyomerin terminal yarılanma ömürleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Klinik olarak tavsiye edilen doz aralıklarında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Sağlıklı genç ve yaşlı gönüllülerde, depresyonlu hastalarda, böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan kişilerde tek veya birden fazla dozun oral verilmesinden sonra

reboksetinin farmakokinetiği incelenmiştir. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda sistemik maruziyette artışlar ve yaklaşık iki kat yarı ömür gözlenmektedir. Sağlıklı genç gönüllülere göre yaşlı hastalarda da sistemik maruziyette benzer veya biraz daha fazla (3 kat) artış görülmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Reboksetin *in vitro* bakteriyel veya memeli hücrelerinde gen mutasyonlarını indüklememiştir, ancak *in vitro* insan lenfositlerinde kromozomal aberasyonları indüklemiştir. Reboksetin *in vitro* maya hücrelerinde veya sıçan hepatositlerinde DNA hasarına neden olmamıştır. Reboksetin *in vivo* fare mikronükleus testinde kromozomal hasara yol açmamış, fare ve sıçanlarda yapılan karsinogenesis testlerinde tümör insidansını artırmamıştır.

Toksisite çalışmalarında yalnızca sıçanlarda hemosideroz rapor edilmiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, teratojenik etki veya genel üreme performansı üzerinde herhangi bir etki ortaya koymamıştır. İnsanlar için terapötik aralıkta plazma konsantrasyonlarını sağlayan dozlar, sıçanların yavrularında büyüme ve gelişme bozukluğu ve uzun süreli davranışsal değişiklikleri indüklemiştir.

Sıçanlarda reboksetin süte geçmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
Krospovidon (PVP-çarpaz bağlı)
Silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Aluminyum/PVDC ve PVC/PVDC opak blisterde ambalajlanır.
60 tabletlik ambalajda bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. **RUHSAT SAHİBİ**
Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58
8. **RUHSAT NUMARASI**
117/31
9. **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 18.02.2005
Ruhsat yenileme tarihi: 05.07.2011
10. **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**