

1. LEGEMIDLETS NAVN

Edronax 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 4,0 mg reboksetin (ekvivalent til 5,224 mg reboksetinmetansulfonat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

4 mg: Hvit, rund konveks tablett, diameter 8 mm, delestrek på én side. Tabletten er merket "P" på venstre side av delestreken og "U" på høyre side. På motsatt side er tabletten merket "7671".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt behandling av depressiv tilstand/alvorlig depresjon og for opprettholdelse av bedring hos pasienter med initialrespons på behandlingen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt dose er 4 mg to ganger daglig. Full terapeutisk dose kan gis ved oppstart av behandlingen. Ved utilfredsstillende klinisk respons kan dosen økes etter 3-4 uker til 10 mg daglig.

Maksimal døgndose: 12 mg.

Laveste effektive døgndose er ikke klarlagt.

Eldre

Bruk hos eldre anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er vurdert.

Pediatrisk populasjon

Bruk hos barn anbefales ikke, da sikkerhet og effekt ikke er vurdert.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon:

Anbefalt startdose for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er 2 mg 2 ganger daglig. Dosen kan økes avhengig av pasientens toleranse.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Edronax bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidale tanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne), er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer. I tillegg foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og atferdsmessig utvikling.

Da kliniske data for behandling av pasienter med krampetilstander mangler, og fordi kramper er rapportert i sjeldne tilfeller, bør pasienter med tidligere krampetendenser overvåkes nøye ved behandling med reboksetin. Ved utvikling av kramper må reboksetin seponeres.

Serotonergt syndrom

Utvikling av potensielt livstruende serotonergt syndrom er rapportert med serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-er). Dette inkluderer reboksetin alene eller i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (f.eks. selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), andre SNRI-er, triptaner, trisykliske og tetrasykliske antidepressiva, litium, opioider (f.eks. buprenorfin), tryptofan, buspiron, monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) og Johannesurt) (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental status (f.eks. forvirring, agitasjon, hallusinasjoner, delirium og koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi, diaforese og rødme), nevromuskulære abnormaliteter (f.eks. tremor, rigiditet, klonus og hyperrefleksi), gastrointestinale tegn og symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Pasienter bør overvåkes for forekomst av serotonergt syndrom.

Samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere, inkludert linezolid (et antibiotika som er en reversibel ikke selektiv MAO-hemmer) og metylenblått) og reboksetin bør unngås på grunn av den potensielle risiko (tyramineffekten) basert på deres virkningsmekanisme.

Samtidig bruk av reboksetin og andre antidepressiva (trisykliske, MAO-hemmere, SSRIer og litium) er ikke studert i kliniske studier, og er derfor ikke anbefalt.

Hvis samtidig bruk av reboksetin og andre serotonerge legemidler er klinisk berettiget, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved behandlingsstart og doseøkninger (se pkt. 4.5). Pasienter bør gjøres oppmerksomme på mulig risiko for serotonergt syndrom. Behandling med reboksetin og eventuelle andre serotonerge legemidler bør avbrytes umiddelbart hvis ovennevnte hendelser oppstår, og støttende symptomatisk behandling bør igangsettes.

Overgang til mani eller hypomani er rapportert i kliniske studier. Bipolare pasienter bør derfor overvåkes nøye.

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selv mordstanker, selvskading og selv mord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selv mord kan øke i de første fasene av bedringen.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selv mordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selv mordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En metaanalyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal atferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år. Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være

oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Klinisk erfaring med pasienter med samtidig alvorlig systemisk sykdom er begrenset. Nøye overvåking anbefales for pasienter med urinretensjon, prostatahypertrofi, glaukom og hjertesykdom.

Ved høyere dosering enn anbefalt er økende tendens til ortostatisk hypotensjon observert. Ved samtidig bruk av andre legemidler som senker blodtrykket, bør pasienten overvåkes nøye. Dosen bør reduseres ved nedsatt nyrefunksjon.

Klinisk erfaring med reboksetin i langtidsbehandling av eldre pasienter er begrenset. En senkning av gjennomsnittlig serumnivå av kalium fra og med behandlingsuke 14 er observert hos disse pasientene. Senkningen oversteg ikke 0,8 mmol/ml og kaliumnivået sank aldri under den nedre normalgrensen.

Mydriasis kan oppstå ved bruk av reboksetin. Det anbefales nøye overvåking av pasienter med økt intraokulært trykk eller pasienter med risiko for akutt trangvinkelglaukom (glaukom med liten kammervinkel).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier indikerer at reboksetin hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4. Reboksetin metaboliseres ikke av CYP2D6. Potente hemmere av CYP3A4 (ketokonazol, nefazodon, erytromycin og fluvoksamin) antas derfor å øke plasmakonsentrasjonen av reboksetin. I en studie på friske frivillige ble det sett at ketokonazol, en potent hemmer av CYP3A4, økte plasmakonsentrasjonen av reboksetinenantiomeren med omtrent 50 %. På grunn av reboksetins smale terapeutiske vindu kan en hemming av eliminasjonen være av stor betydning. Edronax skal derfor ikke gis sammen med legemidler som er kjent for å inhibere CYP3A4, som f.eks. imidazolderivater og makrolidantibiotika, som erytromycin, eller fluvoksamin.

Lavt serumnivå av reboksetin er rapportert ved samtidig bruk av CYP3A4-induktorer som f.eks. fenobarbital og karbamazepin. Eksempler på andre CYP3A4-induktorer som kan redusere serumnivåer av reboksetin inkluderer, men er ikke begrenset til; fenytoin, rifampicin og prikkperikum (Johannesurt).

In vitro-studier har vist at reboksetin ikke hemmer aktiviteten til følgende isozymer til cytokrom P450 (CYP): CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1. Farmakokinetiske interaksjoner er ikke forventet med legemidler som metaboliseres av disse enzymene. Ved doser som er høyere enn det som brukes i klinikken hemmer reboksetin både CYP2D6 og CYP3A4, men resultater fra *in vivo*-studier tyder på at interaksjoner med andre legemidler som metaboliseres av disse enzymene er lite sannsynlig.

Det er ikke sett signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom reboksetin og lorazepam. Ved samtidig administrering til friske frivillige ble det sett mild til moderat trøtthet og ikke-vedvarende ortostatisk akselerasjon av hjerterytmen.

Reboksetin synes ikke å potensere effekten av etanol på kognitive ferdigheter hos friske frivillige.

Serotonerge legemidler

Serotonin dannes fra tryptofan i kosten og lagres i den presynaptiske terminalen. Det frigjøres ut i den synaptiske spalten hvor det virker på de pre- og postsynaptiske nerveendeterminale. Deretter tas serotonin opp igjen i den presynaptiske terminalen, hvor det brytes ned av monoaminoksidase. Samtidig administrering med andre legemidler som øker mengden fritt serotonin i synapsen, medfører risiko for induksjon av serotonergt syndrom. Legemidler som må vurderes, er de som hemmer reopptak av serotonin (SSRI-er, SNRI-er, trisykliske antidepressiva og opioider); de som hemmer katabolisme av serotonin (MAO-hemmere, triptaner, Johannesurt); de som øker produksjonen av serotonin (L-tryptofan); de som frigjør serotonin (opioider som buprenorfin); de som virker direkte på serotoninreseptorer (triptaner, litium, opioider); og de som har andre virkningsmekanismer (litium, trisykliske og tetrasykliske antidepressiva og opioider) (se pkt. 4.4).

De alvorligste bivirkningene, inkludert død, er rapportert etter bruk av visse serotonerge legemidler samtidig med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere). MAO-hemmere bør derfor seponeres minst 2 uker før forsiktig oppstart med reboksetinbehandling. Denne tidsperioden kan variere og avhenger av hvilken MAO-hemmer som blir brukt, hvor lenge den har vært administrert og hvilken dose som er brukt (se pkt. 4.4).

Før reboksetinbehandling startes opp, bør tidligere medisineringshistorikk gjennomgås nøye, og pasienter bør bli spurt om de bruker reseptfrie legemidler, urter og ulovlige rusmidler. Samtidig bruk av reboksetin med andre legemidler med serotonerg effekt bør unngås om mulig. Hvis det er uunngåelig med samtidig administrering, bør den laveste effektive reboksetindosen brukes, og pasientene bør overvåkes.

Samtidig bruk av MAO-hemmere (inkludert linezolid (et antibiotika som er en reversibel ikke selektiv MAO-hemmer) og metylenblått) og reboksetin bør unngås på grunn av den potensielle risiko (tyramineffekten) basert på deres virkningsmekanisme. Samtidig bruk av reboksetin og andre antidepressiva (trisykliske, MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) og litium) er ikke studert i kliniske studier, og er derfor ikke anbefalt.

Samtidig bruk av ergotderivater og reboksetin kan føre til økt blodtrykk.

Matinntak forsinkes absorpsjonen av reboksetin, men det er ingen signifikant påvirkning av absorpsjonsgraden.

Selv om data ikke er tilgjengelig fra kliniske studier, bør mulighetene for hypokalemi vurderes ved samtidig bruk av diuretika som ikke er kaliumsparende.

I en *in vivo* multidosetest utført på friske frivillige, ble det ikke sett noen klinisk signifikante interaksjoner mellom fluoksetin og reboksetin. Det kan ikke utelukkes en annen effekt- og sikkerhetsprofil hos pasienter ved samtidig bruk av fluoksetin og reboksetin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved bruk av reboksetin under graviditet er ikke klarlagt, da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Det finnes ingen tilgjengelige data fra kliniske studier hos mennesker. Imidlertid indikerer sikkerhetsdata etter markedsføring, fra et svært begrenset antall graviditeter, ingen bivirkninger på graviditet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet ved bruk av reboksetin. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryonal/føtal utvikling eller fødsel. Det er sett noe hemming av vekst og utvikling hos nyfødte rotter (se pkt. 5.3). Reboksetin skal kun brukes under graviditet dersom den potensielle nytten av behandlingen for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Reboksetin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Mengden legemiddel som skilles ut i morsmelk er antatt å være svært lav, men det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon for å kunne utelate en risiko for det diende barnet. Bruk av reboksetin under amming kan vurderes dersom den potensielle nytten for moren oppveier mulig risiko for barnet.

Fertilitet

Det finnes ingen fertilitetsdata fra kliniske studier. I dyrestudier ble det imidlertid ikke observert noen effekt på fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Selv om reboksetin har neglisjerbar effekt på psykomotoriske ferdigheter hos friske frivillige, kan ethvert psykoaktivt legemiddel svekke dømmekraft og ferdigheter. Som for alle psykoaktive legemidler, bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner. Man bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner før man er sikker på at yteevnen ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Mer enn 2 100 pasienter har fått reboksetin i kliniske studier, ca. 250 av disse har fått reboksetin i minst ett år.

Informasjonen gitt i tabellen nedenfor er et sammendrag av bivirkninger sett hos pasienter behandlet med reboksetin i placebo-kontrollerte kliniske studier av 8 ukers varighet eller mindre. I tillegg er det i tabellen også tatt med bivirkninger som er rapportert etter markedsføring (ukjent frekvens).

Tabell 1: Bivirkningstabell

Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>				
	Nedsatt appetitt			Hyponatremi
<i>Psykiatriske lidelser</i>				
Insomnia	Agitasjon*, angst*			Aggressiv oppførsel, hallusinasjon, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd **
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Svimmelhet	Hodepine, parestesier*, akatisi, dysgeusia			Serotonergt syndrom*
<i>Øyesykdommer</i>				
	Akkomodasjonsforstyrrelser	Mydriasis*	Glaukom*	Økt intraokulært trykk
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Vertigo		
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Takykardi, palpitasjoner			
<i>Karsykdommer</i>				
	Vasodilatasjon, hypotensjon, hypertensjon*			Perifer kulde, Raynauds fenomen
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Munntørhet, konstipasjon, kvalme*	Breknninger*			
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
Hyperhidrosis	Utslett*			Allergisk dermatitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
	Følelse av ufullstendig tømming av urinblæren, urinveisinfeksjon, dysuri, urinretensjon			
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Eretil dysfunksjon, ejakulasjonssmerte, forsinket ejakulasjon			Smerter i testiklene
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Lett forkjølelse			Irritabilitet

** disse bivirkningene er også rapportert etter markedsføring*

*** tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har blitt rapportert i løpet av behandling med reboksetin og like etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).*

I placebokontrollerte studier av 8 ukers varighet eller mindre, ble bivirkninger rapportert hos omtrent 80 % av pasienter behandlet med reboksetin og hos omtrent 70 % av pasienter som fikk placebo. Hyppighet for avbrytelse av behandling pga. bivirkninger var henholdsvis ca. 9 % hos pasienter behandlet med reboksetin og 5 % for pasienter på placebo.

I en kontrollert studie er toleransen ved langtidsbehandling sammenlignet for 143 voksne pasienter behandlet med reboksetin og 140 voksne pasienter behandlet med placebo. Nye bivirkninger oppstod hos 28 % av de reboksetinbehandlede pasientene versus (vs.) 23 % av de placebobehandlede, samt førte til seponering hos henholdsvis 4 % og 1 % av pasientene. Risikoen for å utvikle bivirkninger var like stor i reboksetin- og placebogruppen. Det er ikke rapportert andre bivirkninger i langtidsstudiene enn de som er observert ved korttidsbehandling.

I placebokontrollerte korttidsstudier av pasienter med depresjon, ble det ikke sett klinisk signifikante kjønnsforskjeller i frekvensen av plutselig oppståtte symptomer, med unntak av urologiske bivirkninger (som følelse av ufullstendig tømning av urinblæren, dysuri og vannlatingsfrekvens). Disse bivirkninger er rapportert med høyere prosentandel hos reboksetinbehandlede mannlige pasienter (31,4 % [143/456]) enn hos reboksetinbehandlede kvinnelige pasienter (7,0 % [59/847]). For placebobehandlede pasienter var derimot frekvensen av urologisk relaterte bivirkninger lik for menn (5,0 % [15/302]) og kvinner (8,4 % [37/440]).

Hos eldre pasienter var ikke frekvensen av totale bivirkninger eller enkeltstående bivirkninger, høyere enn det som er beskrevet ovenfor.

Symptomer etter brå seponering oppstod hos tilnærmet 5 % av pasienter behandlet med reboksetin og (4 %) hos pasienter som fikk placebo i studier før markedsføring. Etter markedsføring har det vært noen få spontanrapporter om symptomer ved seponering, som inkluderte hodepine, svimmelhet, nervøsitet og kvalme. Fra rapportene kom det likevel ikke frem et tydelig mønster i symptomer ved seponering av reboksetin.

I de korttidsstudiene på depresjon hvor hjerterytmen ble vurdert med EKG, ble reboksetin assosiert med gjennomsnittlig økning fra 6 til 12 slag per minutt, sammenliknet med placebo.

I alle placebokontrollerte korttidsstudier på depresjon var gjennomsnittlig endring i puls (i slag pr. minutt) for reboksetinbehandlede pasienter henholdsvis 3,0, 6,4 og 2,9 i stående, sittende og liggende stillinger, sammenliknet med 0,0 og 0,5 for placebobehandlede pasienter i tilsvarende stillinger. I de samme studiene seponerte 0,8 % av reboksetinbehandlede pasienter legemidlet på grunn av takykardi sammenliknet med 0,1 % av placebobehandlede pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutte toksikologistudier på dyr indikerer en svært lav toksisitet, med en bred sikkerhetsmargin med hensyn til farmakologisk aktive doser. Kliniske tegn og dødsårsak relateres til CNS-stimulering (hovedsakelig konvulsive symptomer).

I noen få tilfeller ble høyere doser enn anbefalt gitt til pasienter (12-20 mg daglig) i perioder fra et par dager til noen uker i kliniske studier. Nye rapporterte bivirkninger inkluderte postural hypotensjon, angst og hypertensjon. Eldre kan være spesielt følsomme for overdosering.

I kliniske studier som er gjort før markedsføring er det fem tilfeller av overdosering av reboksetin alene eller i kombinasjon med andre farmakologiske stoffer. Gitt mengde reboksetin var 52 mg alene hos én pasient og 20 mg i kombinasjon med andre stoffer hos en annen pasient. De resterende tre pasienter fikk ukjente mengder av reboksetin. Alle fem pasienter ble fullstendig restituert. Det er ingen rapporter om EKG-forandringer, koma eller kramper etter overdosering av reboksetin alene.

Etter markedsføring har det vært få rapporter på overdosering hos pasienter som tar reboksetin alene, og ingen av disse har vært dødelige. Ikke-dødelige overdoser er rapportert hos pasienter som har tatt opptil 240 mg reboksetin. Én dødelig overdose er rapportert hos en pasient som tok reboksetin i kombinasjon med amitriptylin (doser ukjent).

Ved overdosering anbefales overvåkning av hjerte- og andre vitale funksjoner, i tillegg til symptomatisk og/eller brekningsfremkallende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX18

Virkningsmekanisme

Reboksetin er en meget selektiv og potent noradrenalinreopptakshemmer. Reboksetin har kun en svak effekt på serotonin reopptak og påvirker ikke opptaket av dopamin.

Hemming av noradrenalin reopptak med påfølgende økt tilgjengelighet av noradrenalin i synapsekløften, fulgt av en nedregulering og desensitivisering av β - og α_2 -reseptorer, koblet med en økning i responsiviteten til postsynaptiske α_1 -reseptorer og modifisering av noradrenerg transmisjon er blant de mest relevante virkningsmekanismer for antidepressiva.

Farmakodynamiske effekter

In vitro-studier har vist at reboksetin ikke har signifikant affinitet for adrenerge (α_1 , α_2 og β), histaminerger, kolinerger eller muskarine reseptorer. Slik reseptorantagonisme er beskrevet å være assosiert med kardiovaskulære, antikolinerger og sedative bivirkninger hos andre antidepressiva. Funksjonell påvirkning av α -adrenoseptorer ved høye doser kan ikke utelukkes.

Klinisk effekt

I en post hoc stratifisert analyse med data fra 11 placebokontrollerte studier med 2 400 pasienter var det ingen statistiske forskjeller i responsraten ved det primære endepunkt (Hamiltons depresjonsskala, HAMD 21 ledd) for reboksetin mot placebo hos pasienter med mild til moderat alvorlig depresjon. Det var kun vist klar effekt hos pasienter med alvorlig til svært alvorlig depresjon. Fra disse studiene var det begrenset med tilgjengelig data på effekt ved bruk av reboksetin hos pasienter med mild til moderat alvorlig depresjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering av 4 mg reboksetin til friske frivillige er maksimalkonsentrasjoner på ca 130 nanogram/ml målt i plasma etter 2 timer. Biotilgjengeligheten er funnet å være minst 60 %.

Distribusjon

Reboksetin distribueres i kroppens totale væskevolum. Reboksetin bindes 97 % til plasmaproteiner hos unge og 92 % hos eldre (med høyere affinitet til sure glykoproteiner enn til albumin), uavhengig av plasmakonsentrasjonen.

Biotransformasjon og eliminasjon

70 % av tilført reboksetin utskilles i umetabolisert form (70 % av total radioaktivitet, målt som AUC), mens bare 10 % av dosen utskilles umetabolisert i urinen. Dette tyder på at biotransformering står for størstedelen av elimineringen samt at utskillelsen av metabolitter begrenses av metaboliseringshastigheten. Hovedmetabolisering er 2-O-dealkylering, hydroksylering av etoksyfenoksyringen og oksydering av morfolinringen, etterfulgt av delvis eller fullstendig glukuronidering eller sulfatkonjugering.

Reboksetin foreligger som racemat. Begge enantiomere er vist å være aktive i eksperimentelle modeller, og kiral inversjon eller farmakokinetisk interferens mellom enantiomerene er ikke sett. Plasmanivåer av den mest potente SS-enantiomeren er omtrent halvparten, og urinutskillelsen det dobbelte, av verdiene for den minst aktive enantiomeren. Ingen signifikant forskjell i endelig halveringstid ble funnet mellom de to enantiomerene.

78 % av dosen utskilles i urinen.

Pasientfaktorer: Økt systemisk eksponering og doblet halveringstid er observert hos pasienter med nyresvikt og leversvikt. Liknende reaksjoner, eller enda høyere økning (tredobling) i systemisk eksponering, er også observert hos eldre pasienter i forhold til unge, friske frivillige.

Data fra dyrestudier indikerer at reboksetin krysser placenta og skilles ut i brystmelk.

Linearitet/ikke-linearitet

Plasmakonsentrasjonen av reboksetin avtar monoeksponentialt med halveringstid på ca 13 timer. Steady state nivå nåes innen 5 døgn. Lineær farmakokinetikk er sett ved klinisk anbefalt doseringsnivå.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Reboksetin metaboliseres hovedsakelig *in vitro* via CYP3A4. *In vitro*-studier har vist at reboksetin ikke hemmer aktiviteten til følgende isozymmer til cytokrom P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1. Ved doser som er høyere enn anbefalt, hemmer reboksetin både CYP2D6 og CYP3A4 med lave bindingsaffiniteter, men det er ikke vist noen effekt på *in vivo* clearance av legemidler metabolisert av disse enzymene. Reboksetin bør forskrives med forsiktighet sammen med potente hemmere av CYP3A4.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier i rotter og hunder ble det observert tegn på levertoksisitet ved høye doser. Fettlever forekom i rotter, og økt leverenzymverdier og hypertrofi forekom i hund. Hos rotte forekom også hemosiderose.

Reboksetin induserte ikke genmutasjoner i bakterielle eller mammalske celler *in vitro*, men forårsaket kromosomavvik i humane lymfocytter *in vitro*. Reboksetin forårsaket ikke DNA-skade i gjærceller eller i leverceller hos rotter *in vitro*. Reboksetin forårsaket ikke kromosomskade i en mikronukleustest på mus *in vivo*. Karsinogenitetsstudier hos mus og rotter viste ingen økt forekomst av tumorutvikling.

Dyrestudier har ikke vist teratogen effekt. Doser som ga plasmakonsentrasjoner innenfor det terapeutiske området hos mennesker, forårsaket en hemming i vekst og utvikling samt langvarige adferdsmessige endringer hos avkom av rotter. Peri- og postnatale studier i rotter viste nedsatt fødselsvekt og økt postnatal dødelighet fra doser på 25 mg/kg/dag. Kryssoppfostringsstudier viste at den økte dødeligheten av rotteungene skyldtes både en *in utero* faktor og en faktor under diing. I fertilitetsstudier på rotter ble det ikke vist forandring i parringsatferd, fertilitet eller generell forplantningsevne ved perorale doser av reboksetin på opptil 90 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Krysspovidon
Silika, kolloidal, vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene oppbevares i aluminium-PVDC / PVC-PVDC ugjennomsiktige blistere. Hver pakke inneholder 20 eller 60 tabletter i blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 1997-00992

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 1999

Dato for siste fornyelse: 21. april 2009

10. OPPDATERINGSDATO

06.11.2023