

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Edronax[®]
Reboxetina
Tableta
4.0 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Edronax[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Reboxetina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Metansulfonato de reboxetina equivalente a</i>	<i>4.0 mg</i>
<i>de reboxetina</i>	
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antidepresivo

La reboxetina está indicada para el tratamiento de enfermedades depresivas y para mantener la mejora clínica en pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento.

La remisión de la fase aguda de la enfermedad depresiva está asociada con una mejora en la calidad de vida del paciente en términos de adaptación social.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

La reboxetina es bien absorbida por el tracto gastrointestinal, con niveles plasmáticos pico que ocurren después de aproximadamente 2 horas. La unión con las proteínas plasmáticas es cerca de 97% (92% en sujetos de edad avanzada). En los estudios *in Vitro* se indica que la reboxetina es metabolizada por CYP3A4; las principales vías metabólicas identificadas son la desalquilación, hidroxilación, y oxidación seguido por conjugación de glucurónidos o sulfatos. La eliminación es principalmente por la vía urinaria (78%) y se excreta un 10% como fármaco sin cambio. La vida media de eliminación plasmática es de 13 horas. Los datos de estudios con *animales* indican que la reboxetina cruza la placenta y se distribuye en la leche materna.

Propiedades Farmacodinámicas.

La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina (SNRI), un débil inhibidor de serotonina, que no tiene actividad de dopamina y no tiene afinidad significativa para los receptores adrenérgicos, histaminérgicos o colinérgicos. Al inhibir la recaptación de norepinefrina, la reboxetina ocasiona un aumento agudo de las concentraciones sinápticas de la norepinefrina, seguido por una regulación hacia la baja y desensibilización de los receptores β y α_2 , unido a un aumento en la respuesta de los receptores postsinápticos α_1 . Es a través de esta modificación del sistema noradrenérgico que se cree que la reboxetina ejerce su actividad antidepresiva.

Se llevó a cabo un meta-análisis de reboxetina, placebo y estudios activos controlados incluyendo más de 5000 pacientes, en el cual la tasa de respuesta fue definida como una reducción de al menos el 50% en la línea basal según la Escala de Hamilton para Depresión, puntuación total en la última visita del tratamiento. En comparación con placebo, se observó una tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta con reboxetina (51,2% vs 43,6%).

La tasa de respuesta de la reboxetina no fue tan alta como la de otros antidepresivos (imipramina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, dotiepina y venlafaxina), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (59,7% vs 62,3%).

La seguridad y eficacia de reboxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor se han demostrado en estos estudios en los que la mayoría de los pacientes reclutados fueron evaluados en un nivel de depresión grave o muy grave.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la reboxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Menores de 18 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Ya que se han reportado casos raros de convulsiones en los estudios clínicos, la reboxetina debe administrarse bajo una supervisión estrecha a sujetos con un historial de trastornos convulsivos y debe discontinuarse si el paciente desarrolla ataques epilépticos.

Debe evitarse el uso combinado de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y la reboxetina. (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Como con todos los antidepresivos, han ocurrido cambios a manía/hipomanía. Se recomienda una supervisión estrecha de los pacientes bipolares.

Se recomienda tener precaución con los pacientes en los que se observa evidencia actual de retención urinaria y glaucoma.

Se ha observado hipotensión ortostática con mayor frecuencia a dosis más altas que la dosis máxima recomendada. Se recomienda tener una supervisión estrecha cuando se administra reboxetina con otros fármacos que se conocen reducen la presión arterial.

Se han reportado casos de Midriasis en asociación con reboxetina, por tanto, debe usarse con precaución cuando se ha prescrito a pacientes con presión intraocular incrementada o en riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:

No se debe emplear reboxetina para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos suicidas y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicionista y enojo) fueron observados con más frecuencia en los estudios clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos comparados con aquellos tratados con placebo. Si de todas maneras, con base en las necesidades clínicas, se toma la decisión de dar el tratamiento, el paciente debe ser monitoreado con cuidado para verificar que no haya síntomas suicidas. Además, no se tienen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto al crecimiento, maduración y desarrollo conductual y cognitivo.

Uso en adultos jóvenes (18-25 años de edad):

Un análisis adicional de datos acumulados de los antidepresivos actualmente disponibles mostró un mayor riesgo de pensamientos suicidas y comportamientos suicidas cuando se les comparó con placebo en adultos jóvenes en estudios a corto plazo de trastornos depresivos mayores (MDD, por sus siglas en inglés) y otros trastornos psiquiátricos. Actualmente, los datos son insuficientes para cuantificar un aumento en el riesgo de conductas y pensamientos suicidas asociados con el tratamiento de reboxetina. Sin embargo, cualquiera que considere el uso de reboxetina en los adultos jóvenes debe balancear este riesgo potencial con las necesidades clínicas.

Suicidio/pensamientos suicidas o deterioro clínico:

La depresión está asociada con un aumento en el riesgo de pensamientos suicidas, autodestrucción y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Ya que no puede haber una mejoría durante la primeras semanas o más del tratamiento, debe realizarse un monitoreo estrecho de los pacientes hasta que tal mejoría ocurra.

La supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos que tienen un alto riesgo debe estar acompañada de una terapia farmacológica especialmente en el tratamiento temprano y siguiente a cambios en la dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a las personas que brindan cuidado a estos pacientes) acerca de la necesidad de monitorear cualquier deterioro clínico, conducta o pensamientos suicidas o cambios poco usuales en el comportamiento y buscar asesoría médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

Efectos sobre la habilidad para manejar y usar maquinaria

Los pacientes deben tener precaución cuando manejen u operen maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que su desempeño no se ve afectado.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se tienen datos disponibles de estudios clínicos sobre la exposición de reboxetina durante el embarazo. Sin embargo, los datos de seguridad post-comercialización sobre un número muy limitado de embarazos expuestos no indican ningún efecto adverso de la reboxetina sobre el embarazo o sobre la salud del feto/bebé recién nacido. Los estudios con animales, en general, no indican ningún efecto dañino directo o indirecto con respecto al embarazo, desarrollo del embrión/feto o al momento del parto. Se ha observado algún trastorno en el crecimiento y desarrollo en neonatos de rata (Ver sección Precaución en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis). La reboxetina sólo debe utilizarse en el embarazo si los beneficios potenciales del tratamiento a la madre sobrepasan los posibles riesgos del desarrollo del feto.

Lactancia

Se conoce que la reboxetina se excreta en la leche materna. Se anticipa que el nivel de sustancia activa excretada en la leche materna es muy bajo; sin embargo, no hay información suficiente para excluir un riesgo en el lactante. El uso de reboxetina durante la lactancia puede ser considerado si los beneficios potenciales para la madre sobrepasan los riesgos posibles para el niño.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En estudios controlados con placebo, con duración de ocho semanas o menos, los eventos adversos fueron reportados en aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con reboxetina y en aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con placebo. Las tasas de discontinuación por eventos adversos fueron aproximadamente 9% y 5% para pacientes tratados con reboxetina y con placebo respectivamente.

Tabla 1. Resumen de efectos adversos emergentes al tratamiento en pacientes tratados con reboxetina en estudios clínicos controlados con placebo con una duración ≤ 8 semanas.

Clase de sistema-órgano según MedDRA	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos en el metabolismo y nutricionales	Común	Poco apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Común	Acatisia, disgeusia
	Muy común	Mareos
Trastornos oculares	Común	Trastorno de acomodación
Trastornos de oído y de laberinto	Poco común	Vértigo
Trastornos cardiovasculares	Común	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares	Común	Hipotensión, vasodilatación
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Estreñimiento, boca reseca

Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Muy común	Sudoración excesiva
Trastornos renales y urinarios	Común	Disuria, retención urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de mama	Común	Trastornos de eyaculación, disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Escalofríos

La única modificación que se encontró en los signos vitales fue un incremento en la velocidad del latido del corazón. A parte de la taquicardia, no existieron cambios consistentes en los electrocardiogramas que fueran observados durante el tratamiento con la reboxetina en pacientes adultos.

En estudios mayores de 8 semanas, fueron reportados nuevos eventos adversos en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con reboxetina y aproximadamente en el 25% de los pacientes tratados con placebo. El perfil de los eventos adversos que se presentaron en los estudios mayores de 8 semanas fue consistente con el de los estudios de 8 semanas o menos. Estos eventos adversos fueron asociados con tasas de discontinuación del 4% y 1%, respectivamente. La constipación fue el único evento observado más comúnmente en los pacientes tratados con reboxetina.

Los eventos adversos seguidos a la discontinuación fueron infrecuentes y ocurrieron en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con reboxetina y aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con placebo.

Vigilancia post-comercialización

En la Tabla 2 se muestran los eventos post-comercialización que han sido reportados con el uso de la reboxetina:

Tabla 2. Vigilancia post-comercialización

Clase de sistema-órgano según MedDRA	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos en el metabolismo y nutricionales	No se conoce	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Común	Agitación, ansiedad
	No se conoce	Alucinación
Trastornos del sistema nervioso	Común	Paraestesia
Trastornos oculares	Poco común	Midriasis
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión
	No se conoce	Enfriamiento periférico, Fenómeno de Raynaud
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas
	Común	Vómito
Trastorno del sistema reproductor y de mama	No se conoce	Dolor testicular
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	No se conoce	Irritabilidad

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los estudios *in vitro* han demostrado que la reboxetina no inhibe la actividad de las siguientes isoenzimas del citocromo P-450 (CYP): CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2E1. A altas concentraciones, la reboxetina inhibe la CYP2D6, pero la significancia clínica de esta observación es desconocida. Los estudios *in vitro* indican que la reboxetina es un inhibidor muy débil de la CYP3A4.

Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que la reboxetina es primariamente metabolizada por CYP3A4; la reboxetina no es metabolizada por la CYP2D6. Por lo tanto, los compuestos que inhiben la actividad de la CYP3A4, deberá esperarse que incrementen las concentraciones en plasma de reboxetina. En un estudio en voluntarios sanos, se encontró que el Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, incrementa las concentraciones en plasma de los enantiómeros de la reboxetina aproximadamente al 50%.

Se han reportado bajos niveles séricos de reboxetina con la administración concomitante de inductores de CYP3A4 como son el fenobarbital y la carbamazepina.

No se ha encontrado una interacción farmacocinética significativa entre la reboxetina y el lorazepam.

En un estudio *in vivo* de múltiples dosis realizado en voluntarios sanos, no se observó interacción clínica significativa entre la fluoxetina y la reboxetina. No parece que la reboxetina aumente el efecto del alcohol sobre las funciones cognitivas en voluntarios sanos.

El uso concomitante de reboxetina con otros antidepresivos (como tricíclicos, IMAO, incluyendo linezolid [un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo] y azul de metileno, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y litio) no ha sido evaluado durante los ensayos clínicos

La extensión de la absorción de reboxetina no está significativamente influenciada por la ingesta concomitante de alimentos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

La única modificación en los signos vitales fue un incremento en la frecuencia cardiaca en posición erguida. Aparte de la taquicardia, no se observaron cambios consistentes en los trazos de ECG durante el tratamiento con reboxetina en pacientes adultos

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

In vitro, reboxetina no indujo mutaciones genéticas en las células mamíferas o bacteriales pero indujo aberraciones cromosomales en linfocitos humanos *in vitro*. La reboxetina no causó daño al ADN en células de levadura o hepatocitos de ratas *in vitro*. La reboxetina no causó daño cromosomal en una prueba de micronúcleo en ratón *in vivo*, y no incrementó la incidencia de tumor en los estudios de carcinogenicidad en ratas o ratones.

Se reportó hemosiderosis en estudios de toxicidad sólo en ratas.

Los estudios en animales no demostraron ningún efecto teratogénico o ningún efecto del compuesto del desempeño reproductivo global. En estudios de fertilidad en ratas, la reboxetina no alteró el comportamiento de apareamiento, la fertilidad ni el desempeño reproductivo general con dosis orales de hasta 90 mg/kg/día.

Las dosis que produjeron concentraciones en el plasma dentro del rango terapéutico en humanos indujeron un deterioro del crecimiento y de desarrollo y cambios conductuales a largo plazo en la descendencia de las ratas.

En las ratas, la reboxetina es excretada en la leche.

No existen datos de ensayos clínicos de fertilidad. Sin embargo, en los estudios en animales no se observó efecto alguno sobre los parámetros de fertilidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

El efecto clínico generalmente se observa después de 14 días de iniciado el tratamiento.

Uso en adultos:

La dosis terapéutica recomendada es de 4 mg dos veces al día (8 mg/día), administrada oralmente. Después de tres semanas la dosis puede ser incrementada hasta 10 mg/día en caso de una respuesta clínica incompleta.

Uso en ancianos (edad mayor de 65 años):

La dosis terapéutica recomendada es de 2 mg dos veces al día (4 mg/día) administrada oralmente. Después de 3 semanas, la dosis puede ser incrementada hasta 6 mg/día en caso de una respuesta clínica incompleta.

Uso en niños:

No se dispone de datos sobre el uso de reboxetina en niños. (Ver sección **Precauciones Generales**)

Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática

La dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática o renal de severa a moderada debe ser de 2 mg dos veces al día, la cual puede ser incrementada basándose en la tolerancia del paciente.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En unos cuantos casos, fueron administradas a pacientes dosis mayores que aquella recomendada (12 a 20 mg/día) por periodos en el rango de unos cuantos días a unas cuantas semanas durante estudios clínicos. Los eventos adversos emergentes al tratamiento incluyeron hipotensión postural, ansiedad, e hipertensión.

Dos casos de auto-sobredosificación con reboxetina han sido reportados. Ningún evento adverso serio fue reportado.

En caso de sobredosis es recomendable el monitoreo de la función cardiaca y de los signos vitales.

15. PRESENTACIONES

Caja con 30 tabletas de 4 mg
Caja con 60 tabletas de 4 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C y en lugar seco.
Protéjase de la luz

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo ni lactancia
No se use en menores de 18 años

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca.
Zona Industrial, C.P. 50140.
Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 274M98 SSA IV.

Clave de IPP: 163300415C0117

Fecha de aprobación: Agosto 01 de 2016

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	24May16
Médico que revisó y aprobó:	N/A
Fecha de Aprobación:	N/A
Referencia:	CDS 8 (04Nov16)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de las condiciones de almacenamiento.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Edronax[®]
Reboxetina
Tableta
4.0 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Edronax[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Reboxetina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Metansulfonato de reboxetina equivalente a 4.0 mg
de reboxetina

Excipiente cbp 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antidepresivo

La reboxetina está indicada para el tratamiento de enfermedades depresivas y para mantener la mejora clínica en pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento.

La remisión de la fase aguda de la enfermedad depresiva está asociada con una mejora en la calidad de vida del paciente en términos de adaptación social.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la reboxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Menores de 18 años.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Ya que se han reportado casos raros de convulsiones en los estudios clínicos, la reboxetina debe administrarse bajo una supervisión estrecha a sujetos con un historial de trastornos convulsivos y debe discontinuarse si el paciente desarrolla ataques epilépticos.

Debe evitarse el uso combinado de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y la reboxetina. (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Como con todos los antidepresivos, han ocurrido cambios a manía/hipomanía. Se recomienda una supervisión estrecha de los pacientes bipolares.

Se recomienda tener precaución con los pacientes en los que se observa evidencia actual de retención urinaria y glaucoma.

Se ha observado hipotensión ortostática con mayor frecuencia a dosis más altas que la dosis máxima recomendada. Se recomienda tener una supervisión estrecha cuando se administra reboxetina con otros fármacos que se conocen reducen la presión arterial.

Se han reportado casos de Midriasis en asociación con reboxetina, por tanto, debe usarse con precaución cuando se ha prescrito a pacientes con presión intraocular incrementada o en riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:

No se debe emplear reboxetina para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos suicidas y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicionista y enojo) fueron observados con más frecuencia en los estudios clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos comparados con aquellos tratados con placebo. Si de todas maneras, con base en las necesidades clínicas, se toma la decisión de dar el tratamiento, el paciente debe ser monitoreado con cuidado para verificar que no haya síntomas suicidas. Además, no se tienen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto al crecimiento, maduración y desarrollo conductual y cognitivo.

Uso en adultos jóvenes (18-25 años de edad):

Un análisis adicional de datos acumulados de los antidepresivos actualmente disponibles mostró un mayor riesgo de pensamientos suicidas y comportamientos suicidas cuando se les comparó con placebo en adultos jóvenes en estudios a corto plazo de trastornos depresivos mayores (MDD, por sus siglas en inglés) y otros trastornos psiquiátricos. Actualmente, los datos son insuficientes para cuantificar un aumento en el riesgo de conductas y pensamientos suicidas asociados con el tratamiento de reboxetina. Sin embargo, cualquiera que considere el uso de reboxetina en los adultos jóvenes debe balancear este riesgo potencial con las necesidades clínicas.

Suicidio/pensamientos suicidas o deterioro clínico:

La depresión está asociada con un aumento en el riesgo de pensamientos suicidas, autodestrucción y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Ya que no puede haber una mejoría durante la primeras semanas o más del tratamiento, debe realizarse un monitoreo estrecho de los pacientes hasta que tal mejoría ocurra.

La supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos que tienen un alto riesgo debe estar acompañada de una terapia farmacológica especialmente en el tratamiento temprano y siguiente a cambios en la dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a las personas que brindan cuidado a estos pacientes) acerca de la necesidad de monitorear cualquier deterioro clínico, conducta o pensamientos suicidas o cambios poco usuales en el comportamiento y buscar asesoría médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

Efectos sobre la habilidad para manejar y usar maquinaria

Los pacientes deben tener precaución cuando manejen u operen maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que su desempeño no se ve afectado.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se tienen datos disponibles de estudios clínicos sobre la exposición de reboxetina durante el embarazo. Sin embargo, los datos de seguridad post-comercialización sobre un número muy limitado de embarazos expuestos no indican ningún efecto adverso de la reboxetina sobre el embarazo o sobre la salud del feto/bebé recién nacido. Los estudios con animales, en general, no indican ningún efecto dañino directo o indirecto con respecto al embarazo, desarrollo del embrión/feto o al momento del parto. Se ha observado algún trastorno en el crecimiento y desarrollo en neonatos de rata (Ver sección Precaución en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis). La reboxetina sólo debe utilizarse en el embarazo si los beneficios potenciales del tratamiento a la madre superan los posibles riesgos del desarrollo del feto.

Lactancia

Se conoce que la reboxetina se excreta en la leche materna. Se anticipa que el nivel de sustancia activa excretada en la leche materna es muy bajo; sin embargo, no hay información suficiente para excluir un riesgo en el lactante. El uso de reboxetina durante la lactancia puede ser considerado si los beneficios potenciales para la madre sobrepasan los riesgos posibles para el niño.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En estudios controlados con placebo, con duración de ocho semanas o menos, los eventos adversos fueron reportados en aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con reboxetina y en aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con placebo. Las tasas de discontinuación por eventos adversos fueron aproximadamente 9% y 5% para pacientes tratados con reboxetina y con placebo respectivamente.

Tabla 1. Resumen de efectos adversos emergentes al tratamiento en pacientes tratados con reboxetina en estudios clínicos controlados con placebo con una duración ≤ 8 semanas.

Clase de sistema-órgano según MedDRA	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos en el metabolismo y nutricionales	Común	Poco apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Común	Acatisia, disgeusia
	Muy común	Mareos
Trastornos oculares	Común	Trastorno de acomodación
Trastornos de oído y de laberinto	Poco común	Vértigo
Trastornos cardiovasculares	Común	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares	Común	Hipotensión, vasodilatación
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Estreñimiento, boca reseca
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Muy común	Sudoración excesiva
Trastornos renales y urinarios	Común	Disuria, retención urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de mama	Común	Trastornos de eyaculación, disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Escalofríos

La única modificación que se encontró en los signos vitales fue un incremento en la velocidad del latido del corazón. A parte de la taquicardia, no existieron cambios consistentes en los electrocardiogramas que fueran observados durante el tratamiento con la reboxetina en pacientes adultos.

En estudios mayores de 8 semanas, fueron reportados nuevos eventos adversos en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con reboxetina y aproximadamente en el 25% de los pacientes tratados con placebo. El perfil de los eventos adversos que se presentaron en los estudios mayores de 8 semanas fue consistente con el de los estudios de 8 semanas o menos. Estos eventos adversos fueron asociados con tasas de discontinuación del 4% y 1%, respectivamente. La constipación fue el único evento observado más comúnmente en los pacientes tratados con reboxetina.

Los eventos adversos seguidos a la discontinuación fueron infrecuentes y ocurrieron en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con reboxetina y aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con placebo.

Vigilancia post-comercialización

En la Tabla 2 se muestran los eventos post-comercialización que han sido reportados con el uso de la reboxetina:

Tabla 2. Vigilancia post-comercialización

Clase de sistema-órgano según MedDRA	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos en el metabolismo y nutricionales	No se conoce	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Común	Agitación, ansiedad
	No se conoce	Alucinación
Trastornos del sistema nervioso	Común	Paraestesia
Trastornos oculares	Poco común	Midriasis
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión
	No se conoce	Enfriamiento periférico, Fenómeno de Raynaud
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas
	Común	Vómito
Trastorno del sistema reproductor y de mama	No se conoce	Dolor testicular
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	No se conoce	Irritabilidad

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los estudios *in vitro* han demostrado que la reboxetina no inhibe la actividad de las siguientes isoenzimas del citocromo P-450 (CYP): CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2E1. A altas concentraciones, la reboxetina inhibe la CYP2D6, pero la significancia clínica de esta observación es desconocida. Los estudios *in vitro* indican que la reboxetina es un inhibidor muy débil de la CYP3A4.

Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que la reboxetina es primariamente metabolizada por CYP3A4; la reboxetina no es metabolizada por la CYP2D6. Por lo tanto, los compuestos que inhiben la actividad de la CYP3A4, deberá esperarse que incrementen las concentraciones en plasma de reboxetina. En un estudio en voluntarios sanos, se encontró que el Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, incrementa las concentraciones en plasma de los enantiómeros de la reboxetina aproximadamente al 50%.

Se han reportado bajos niveles séricos de reboxetina con la administración concomitante de inductores de CYP3A4 como son el fenobarbital y la carbamazepina.

No se ha encontrado una interacción farmacocinética significativa entre la reboxetina y el lorazepam.

En un estudio *in vivo* de múltiples dosis realizado en voluntarios sanos, no se observó interacción clínica significativa entre la fluoxetina y la reboxetina. No parece que la reboxetina aumente el efecto del alcohol sobre las funciones cognitivas en voluntarios sanos.

El uso concomitante de reboxetina con otros antidepresivos (como tricíclicos, IMAO, incluyendo linezolid [un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo] y azul de metileno, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y litio) no ha sido evaluado durante los ensayos clínicos

La extensión de la absorción de reboxetina no está significativamente influenciada por la ingesta concomitante de alimentos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

In vitro, reboxetina no indujo mutaciones genéticas en las células mamíferas o bacteriales pero indujo aberraciones cromosomales en linfocitos humanos *in vitro*. La reboxetina no causó daño al ADN en células de levadura o hepatocitos de ratas *in vitro*. La reboxetina no causó daño cromosomal en una

prueba de micronúcleo en ratón *in vivo*, y no incrementó la incidencia de tumor en los estudios de carcinogenicidad en ratas o ratones.

Se reportó hemosiderosis en estudios de toxicidad sólo en ratas.

Los estudios en animales no demostraron ningún efecto teratogénico o ningún efecto del compuesto del desempeño reproductivo global. En estudios de fertilidad en ratas, la reboxetina no alteró el comportamiento de apareamiento, la fertilidad ni el desempeño reproductivo general con dosis orales de hasta 90 mg/kg/día.

Las dosis que produjeron concentraciones en el plasma dentro del rango terapéutico en humanos indujeron un deterioro del crecimiento y de desarrollo y cambios conductuales a largo plazo en la descendencia de las ratas.

En las ratas, la reboxetina es excretada en la leche.

No existen datos de ensayos clínicos de fertilidad. Sin embargo, en los estudios en animales no se observó efecto alguno sobre los parámetros de fertilidad.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

El efecto clínico generalmente se observa después de 14 días de iniciado el tratamiento.

Uso en adultos:

La dosis terapéutica recomendada es de 4 mg dos veces al día (8 mg/día), administrada oralmente. Después de tres semanas la dosis puede ser incrementada hasta 10 mg/día en caso de una respuesta clínica incompleta.

Uso en ancianos (edad mayor de 65 años):

La dosis terapéutica recomendada es de 2 mg dos veces al día (4 mg/día) administrada oralmente. Después de 3 semanas, la dosis puede ser incrementada hasta 6 mg/día en caso de una respuesta clínica incompleta.

Uso en niños:

No se dispone de datos sobre el uso de reboxetina en niños. (Ver sección **Precauciones Generales**)

Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática

La dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática o renal de severa a moderada debe ser de 2 mg dos veces al día, la cual puede ser incrementada basándose en la tolerancia del paciente.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En unos cuantos casos, fueron administradas a pacientes dosis mayores que aquella recomendada (12 a 20 mg/día) por periodos en el rango de unos cuantos días a unas cuantas semanas durante estudios clínicos. Los eventos adversos emergentes al tratamiento incluyeron hipotensión postural, ansiedad, e hipertensión.

Dos casos de auto-sobredosificación con reboxetina han sido reportados. Ningún evento adverso serio fue reportado.

En caso de sobredosis es recomendable el monitoreo de la función cardíaca y de los signos vitales.

13. PRESENTACIONES

Caja con 30 tabletas de 4 mg
Caja con 60 tabletas de 4 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo ni lactancia
No se use en menores de 18 años

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca.
Zona Industrial, C.P. 50140.
Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 274M98 SSA IV.

Clave de IPP: 163300415C0117

Fecha de aprobación: Agosto 01 de 2016

<i>Para control interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	24May16
Médico que revisó y aprobó:	N/A
Fecha de Aprobación:	N/A
Referencia:	CDS 8 (04Nov16)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de las condiciones de almacenamiento.