

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Edronax 4 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 4 mg de reboxetina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimido branco, redondo, convexo, com ranhura de um dos lados e marcado com um "P" na parte esquerda da ranhura e um "U" na parte direita da mesma. O lado oposto ao da ranhura é marcado com "7671". O comprimido pode ser dividido em duas metades iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

A reboxetina está indicada no tratamento agudo da doença depressiva/depressão major e no tratamento de manutenção de doentes que inicialmente respondem ao tratamento.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

##### *Adultos*

A dose terapêutica recomendada é de 4 mg duas vezes por dia, i.e., 8 mg por dia administrados por via oral. A dose terapêutica total pode ser administrada desde o início do tratamento. Após 3-4 semanas, esta dose pode ser aumentada para 10 mg por dia no caso de resposta clínica incompleta. A dose máxima diária não deve exceder 12 mg/dia. A dose mínima eficaz não foi ainda estabelecida.

##### *Idosos*

Os doentes idosos foram estudados em ensaios clínicos com doses de 2 mg duas vezes por dia. Contudo, a segurança e a eficácia não foram avaliadas em condições controladas por placebo. Assim sendo, e tal como os outros antidepressivos que não

foram estudados em condições controladas por placebo, o uso de reboxetina não pode ser recomendado.

#### *População pediátrica*

A reboxetina não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.4).

#### *Utilização em doentes com compromisso hepático ou renal*

A dose inicial em doentes com compromisso hepático ou renal deve ser de 2 mg duas vezes por dia, podendo ser aumentada com base na tolerância apresentada pelo doente.

#### Modo de administração

A reboxetina destina-se à utilização por via oral.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### População pediátrica

A reboxetina não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e fúria) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que se refere ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Como a reboxetina não foi clinicamente avaliada em doentes com doença convulsiva, e uma vez que se notificaram casos raros de crises convulsivas nos ensaios clínicos, o tratamento deverá ser efetuado sob estreita vigilância em doentes com história de convulsões, devendo ser suspenso no caso de aparecimento das mesmas.

#### Síndrome serotoninérgica

O desenvolvimento de síndrome serotoninérgica potencialmente fatal foi notificado com inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN), incluindo reboxetina isoladamente e com o uso concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos (por exemplo, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), outros IRSN, triptanos, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, lítio, opioides [por

exemplo, buprenorfina], triptofano, buspirona, inibidores da monoamina-oxidase [IMAOs] e hipericão) (ver secção 4.5).

A síndrome serotoninérgica pode incluir alterações no estado mental (por exemplo, confusão, agitação, alucinações, delírio e coma); instabilidade autonómica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia, sudorese e rubor); anomalias neuromusculares (por exemplo, tremor, rigidez, clónus e hiperreflexia); sinais e sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia). Os doentes devem ser avaliados quanto ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica.

A utilização concomitante de inibidores da monoamina-oxidase (MAO) (incluindo a linezolida (um antibiótico que é um inibidor reversível e não seletivo da MAO I) e azul de metileno) e de reboxetina deve ser evitada, dado o risco potencial (efeito tipo tiramina) baseado nos seus mecanismos de ação.

A utilização concomitante de reboxetina com outros antidepressivos (tricíclicos, inibidores da monoamina-oxidase, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e lítio) não foi avaliada nos ensaios clínicos.

Caso a utilização concomitante de reboxetina com outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificada, aconselha-se a monitorização cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e aumentos da dose (ver secção 4.5). Os doentes devem ser informados sobre o potencial risco de síndrome serotoninérgica. O tratamento com reboxetina e quaisquer agentes serotoninérgicos concomitantes deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem os eventos acima descritos e o tratamento sintomático de suporte deve ser iniciado.

Tal como com todos os antidepressivos, registaram-se durante os ensaios clínicos mudanças para períodos de mania/hipomania. Por conseguinte, recomenda-se a estreita vigilância dos doentes bipolares.

#### Suicídio/ideação suicida ou agravamento da situação clínica

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (comportamentos relacionados com suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas, ou mais, de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a experiência clínica geral, o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Os doentes com história de comportamentos relacionados com suicídio, ou que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos em adultos com perturbações do foro psiquiátrico demonstrou um aumento do risco de

comportamentos relacionados com o suicídio, em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos, comparativamente aos doentes a tomar placebo.

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas. Os doentes (e os seus prestadores de cuidados de saúde) devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e alterações de comportamento, para procurar assistência médica imediatamente, caso estes sintomas ocorram.

A experiência clínica com a reboxetina nos doentes com doenças sistémicas concomitantes graves é limitada. Deverá efetuar-se uma vigilância estreita nos doentes com evidência atual de retenção urinária, hipertrofia prostática, glaucoma e história de doença cardíaca.

Para doses superiores às máximas recomendadas, observou-se com maior frequência a ocorrência de hipotensão ortostática, que o observado nas doses recomendadas. Deverá ser prestada atenção particular aquando da administração de reboxetina com outros fármacos conhecidos por reduzir a pressão arterial.

A experiência clínica com reboxetina no tratamento de longa duração nos doentes idosos é atualmente limitada. Nesta população, verificou-se uma redução nos níveis médios de potássio, com início na semana 14; a magnitude desta redução não excedeu 0,8 mmol/litro, nunca tendo havido uma redução dos níveis de potássio abaixo dos limites normais.

Foi notificada midríase em associação com a toma de reboxetina. Assim sendo, a reboxetina deve ser prescrita com precaução em doentes com pressão intraocular aumentada ou em doentes com risco de glaucoma agudo de ângulo fechado.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Estudos *in vitro* de metabolismo indicaram que a reboxetina é principalmente metabolizada pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450; a reboxetina não é metabolizada pela CYP2D6. Por conseguinte, espera-se que inibidores potentes da CYP3A4 (cetoconazol, nefazodona, eritromicina e fluvoxamina) aumentem a concentração plasmática de reboxetina. Num estudo realizado em voluntários saudáveis, o cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, aumentou a concentração plasmática dos enantiómeros da reboxetina, em aproximadamente 50%. A inibição da eliminação é uma importante preocupação devido à margem terapêutica estreita da reboxetina. Por conseguinte, a reboxetina não deve ser administrada em conjunto com medicamentos que inibam a CYP3A4, tais como fármacos antifúngicos do grupo azol, antibióticos macrólidos, como a eritromicina ou a fluvoxamina.

Foram notificados níveis séricos baixos de reboxetina com a administração concomitante de indutores da CYP3A4 como o fenobarbital e a carbamazepina. Exemplos de outros indutores CYP3A4 que podem reduzir os níveis séricos de reboxetina incluem, mas não são limitados a fenitoína, rifampicina e Erva de S. João (*Hypericum perforatum*).

Estudos *in vitro* demonstraram que a reboxetina não inibe a atividade das seguintes isoenzimas do P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1. Não são esperadas interações farmacocinéticas com compostos metabolizados por estas enzimas. Em concentrações superiores às de utilização clínica, a reboxetina inibe a CYP2D6 e CYP3A4, contudo, resultados de estudos *in vivo* sugerem que não são prováveis interações com outros fármacos metabolizados por estas enzimas.

Não se observaram interações farmacocinéticas recíprocas significativas entre a reboxetina e o lorazepam. Durante a sua administração concomitante em voluntários saudáveis, observou-se sonolência ligeira a moderada e aceleração ortostática de curta duração da frequência cardíaca.

A reboxetina não parece potenciar o efeito do álcool sobre as funções cognitivas em voluntários saudáveis.

#### Medicamentos serotoninérgicos

A serotonina é formada a partir do triptofano proveniente da dieta e armazenada no terminal pré-sináptico. É libertada durante a sinapse onde atua nos terminais pré-sinápticos e pós-sinápticos e é recaptada de volta ao terminal pré-sináptico para ser degradada pela monoamina-oxidase. A administração concomitante com qualquer outro medicamento que aumente a quantidade de serotonina livre na sinapse acarreta o risco de induzir a síndrome da serotonina. Medicamentos a ter em consideração são aqueles que inibem a recaptação de serotonina (ISRSs, IRSNs, tricíclicos e opioides); aqueles que inibem o catabolismo da serotonina (IMAOs, triptanos, hipericão); aqueles que aumentam a produção de serotonina (L-triptofano); aqueles que libertam serotonina (opióides como a buprenorfina); aqueles que atuam diretamente nos recetores de serotonina (triptanos, lítio, opioides); e os que funcionam por outros mecanismos (lítio, tricíclicos, tetracíclicos e opioides) (ver secção 4.4).

Os efeitos indesejáveis mais graves e até mesmo morte foram notificados após o uso concomitante de certos medicamentos serotoninérgicos com inibidores da monoamina-oxidase (MAO). Portanto, os inibidores da MAO devem ser descontinuados pelo menos 2 semanas antes do início cauteloso do tratamento com reboxetina. A duração exata pode variar e depende do inibidor da MAO específico que está a ser utilizado, da duração da administração e da dosagem envolvida (ver secção 4.4).

Antes de iniciar o tratamento com reboxetina, o histórico de medicação anterior deve ser cuidadosamente avaliado e os doentes devem ser questionados sobre a utilização de medicamentos sem receita médica, fitoterapêuticos e drogas ilícitas. A utilização concomitante de reboxetina com outros medicamentos com efeito serotoninérgico deve

ser evitada sempre que possível. Quando a utilização concomitante for inevitável, deve ser utilizada a menor dose eficaz de reboxetina e os doentes devem ser monitorizados.

A utilização concomitante de inibidores da monoamina-oxidase (incluindo a linezolida (um antibiótico que é um inibidor reversível não seletivo da MAO) e azul de metileno) e da reboxetina deve ser evitada dado o risco potencial (efeito tipo tiramina), com base nos seus mecanismos de ação.

A utilização concomitante de reboxetina com outros antidepressivos (tricíclicos, inibidores da monoamina-oxidase, ISRS e lítio) não foi avaliada nos ensaios clínicos. A administração concomitante de derivados dos alcaloides da cravagem do centeio e reboxetina pode dar origem a aumento da pressão arterial.

A ingestão de alimentos retarda a absorção da reboxetina, mas não influencia significativamente a extensão da absorção.

Embora não se encontrem disponíveis dados de estudos clínicos, a possibilidade de ocorrência de hipocaliemia com a utilização concomitante de diuréticos espoliadores de potássio deverá ser considerada.

Num estudo, *in vivo*, de dose múltipla realizado em voluntários saudáveis, não foi observada interação clinicamente significativa entre a fluoxetina e a reboxetina. Não se pode excluir um efeito e perfil de segurança diferentes em doentes após a combinação da reboxetina e fluoxetina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos relativos à exposição à reboxetina durante a gravidez. Contudo, os dados de segurança pós-comercialização, relativos a um número muito limitado de gravidezes expostas, não revelam quaisquer efeitos adversos da reboxetina sobre a gravidez ou sobre a saúde do feto/recém-nascido.

De um modo geral, os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal ou ao parto. Foram observadas algumas perturbações no crescimento e desenvolvimento de ratos recém-nascidos (ver secção 5.3).

A reboxetina apenas deverá ser utilizada durante a gravidez caso o benefício potencial do tratamento para a mãe se sobreponha aos riscos possíveis para o feto em desenvolvimento.

##### Amamentação

Sabe-se que a reboxetina é excretada no leite materno. Calcula-se que o nível de substância ativa transferida para o leite materno seja muito baixo, contudo a informação existente é insuficiente para excluir o risco para o lactente. A utilização de reboxetina

durante a amamentação pode ser considerada caso os benefícios potenciais se sobreponham ao risco para a criança.

### Fertilidade

Não existem dados de ensaios clínicos para a fertilidade. No entanto, não foram observados efeitos nos parâmetros da fertilidade em estudos em animais (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Ainda que a reboxetina tenha demonstrado um efeito negligenciável no desempenho psicomotor em voluntários saudáveis, qualquer fármaco psicoativo pode comprometer o discernimento ou as capacidades. Os doentes deverão tomar precauções acerca da condução de veículos ou utilização de maquinaria perigosa até estarem, razoavelmente, certos que o seu desempenho não foi afetado.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Mais de 2100 doentes foram tratados com reboxetina nos estudos clínicos, aproximadamente 250 dos quais receberam reboxetina por um período de pelo menos 1 ano.

A informação da Tabela I abaixo é um resumo das reações adversas observadas em doentes tratados com reboxetina em estudos clínicos controlados com placebo, com a duração de 8 ou menos semanas. Adicionalmente, a tabela também inclui reações adversas observadas na experiência de pós-comercialização (frequência desconhecida).

**Tabela 1: Reações adversas**

Muito Frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Pouco Frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do metabolismo e da nutrição				
	Diminuição do apetite			Hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico				
Insónia	Agitação*, ansiedade*			Comportamento agressivo, alucinação, ideação/comportamento suicida**
Doenças do sistema nervoso				

Tonturas	Cefaleia, parestesia*, acatisia, disgeusia			Síndrome serotoninérgica*
Afeções oculares				
	Alteração da acomodação	Midríase*	Glaucoma*	Pressão Intraocular aumentada
Afeções do ouvido e do labirinto				
		Vertigem		
Cardiopatias				
	Taquicardia, palpitações			
Vasculopatias				
	Vasodilatação, hipotensão, hipertensão*			Algidez periférica, fenómeno de Raynaud
Doenças gastrointestinais				
Xerostomia, obstipação, náusea*	Vômito*			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas				
Hiperidrose	Erupção cutânea*			Dermatite alérgica
Doenças renais e urinárias				
	Sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, infeção das vias urinárias, disúria, retenção urinária			
Doenças dos órgãos genitais e da mama				
	Disfunção erétil, dor ao ejacular, atraso na ejaculação			Dor testicular
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Arrepios			Irritabilidade

\* estas reações adversas também ocorreram na experiência pós-comercialização.

\*\* Foram notificados casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante o tratamento com reboxetina ou imediatamente após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Em estudos controlados por placebo com a duração de 8 ou menos semanas, foram notificados acontecimentos adversos em aproximadamente 80% dos doentes tratados com reboxetina e em aproximadamente 70% dos doentes tratados com placebo. As taxas de interrupção devido a acontecimentos adversos foram aproximadamente de 9% e 5% para os doentes tratados com reboxetina e para os doentes tratados com placebo, respetivamente.

Em relação à tolerância a longo prazo, 143 doentes adultos tratados com reboxetina e 140 doentes adultos tratados com placebo, participaram num estudo de longa duração controlado por placebo. Os acontecimentos adversos que ocorreram de novo no

tratamento de longa duração ocorreram em 28% dos doentes tratados com reboxetina e em 23% dos doentes tratados com placebo, tendo causado suspensão do tratamento em 4% e 1% dos casos, respetivamente. Verificou-se um risco semelhante de desenvolvimento de eventos individuais com a reboxetina e com o placebo. Nos estudos de longa duração não se observaram acontecimentos individuais que não tenham sido observados no tratamento de curta duração.

Nos estudos controlados de curta duração realizados em doentes com depressão não foi observada diferença com significado clínico entre géneros, quanto à frequência de sintomas resultantes do tratamento, com exceção dos acontecimentos urológicos (como a sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, disúria e frequência urinária), sendo notificados numa percentagem superior nos doentes tratados com reboxetina do sexo masculino (31,4% [143/456]) do que nos doentes tratados com reboxetina do sexo feminino (7,0% [59/847]). Em contraste, a frequência dos acontecimentos com relação urológica foi semelhante entre os doentes tratados com placebo do sexo masculino (5,0% [15/302]) e do feminino (8,4% [37/440]).

Na população idosa, a frequência de acontecimentos adversos totais, assim como a frequência de acontecimentos individuais, não foi superior àquelas referidas acima.

Nos estudos clínicos pré-comercialização, os sinais e sintomas notificados de novo após interrupção ocorrem em aproximadamente 5% dos doentes tratados com reboxetina e aproximadamente 4% dos doentes tratados com placebo. Na experiência pós-comercialização, ocorreram algumas notificações espontâneas de sintomas de privação, incluindo cefaleias, tonturas, nervosismo e náuseas; contudo, não foi evidente um padrão de acontecimentos consistente com a cessação do tratamento com a reboxetina.

Nos estudos de curta duração realizados na depressão, nos quais a frequência cardíaca foi avaliada por ECG, a reboxetina foi associada ao aumento médio da frequência cardíaca, comparativamente ao placebo, de 6 para 12 batimentos por minuto.

Na totalidade dos estudos controlados de curta duração realizados na depressão, a variação média na pulsação (em batimentos por minuto) nos doentes tratados com reboxetina foi de 3,0, 6,4 e 2,9 nas posições de pé, sentado e dorsal, respetivamente, em comparação com 0, 0 e -0,5 nos doentes tratados com o placebo nas posições correspondentes. Nestes ensaios clínicos 0,8% dos doentes tratados com reboxetina interromperam o fármaco devido a taquicardia, comparativamente a 0,1% dos doentes tratados com placebo.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P. através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)  
ou através dos seguintes contactos:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Os estudos de toxicidade aguda efetuados em animais evidenciam uma toxicidade muito baixa, com uma margem de segurança muito ampla relativamente às doses farmacologicamente ativas. Os sinais clínicos e a causa de morte relacionaram-se com a estimulação do sistema nervoso central (principalmente sintomas convulsivos).

Em alguns casos, administraram-se aos doentes durante os ensaios clínicos doses superiores às recomendadas (12 mg a 20 mg por dia) durante um período variando entre poucos dias e algumas semanas: as queixas notificadas de novo incluíram hipotensão postural, ansiedade e hipertensão. Os idosos podem ser particularmente vulneráveis à sobredosagem.

Nos estudos clínicos pré-comercialização ocorreram 5 notificações de sobredosagem com a reboxetina isolada ou em associação a outros agentes farmacológicos. A quantidade de reboxetina ingerida por um doente foi de 52 mg como fármaco isolado e por outro doente foi de 20 mg em associação a outros fármacos. Os restantes 3 doentes ingeriram quantidades não conhecidas de reboxetina. Os cinco doentes recuperaram completamente. Após a sobredosagem com a reboxetina isolada não houve notificações de anomalias no ECG, coma ou convulsões.

Durante a experiência pós-comercialização ocorreram poucas notificações de sobredosagem nos doentes a tomar reboxetina isolada, nenhuma destas provou ser fatal. A sobredosagem não fatal nos doentes foi notificada em doentes a tomar até 240 mg de reboxetina. Um caso de sobredosagem fatal foi notificado num doente que ingeriu reboxetina em associação com amitriptilina (doses desconhecidas).

No caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização da função cardíaca e dos sinais vitais. Poderão ser necessárias medidas gerais de suporte sintomático e/ou o uso de eméticos.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 – Sistema Nervoso Central. Psicofármacos.  
Antidepressivos  
Código ATC: N06AX18

#### Mecanismo de ação

A reboxetina é um inibidor potente e altamente seletivo da recaptação da noradrenalina. Tem apenas um efeito fraco na recaptação do 5-HT e não afeta a captação de dopamina.

A inibição da recaptação da noradrenalina e consequente aumento da sua disponibilidade na fenda sináptica e modificação da transmissão noradrenérgica encontram-se entre os mecanismos de ação mais relevantes dos fármacos antidepressivos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que a reboxetina não apresenta afinidade significativa para os recetores adrenérgicos ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ) e muscarínicos; verificou-se que o antagonismo destes recetores estava associado a efeitos secundários cardiovasculares, anticolinérgicos e sedativos de outros fármacos antidepressivos.

A reboxetina é destituída de afinidade de ligação *in vitro* tanto para os adrenorecetores  $\alpha_1$  como  $\alpha_2$ , contudo, uma interferência funcional com os adrenorecetores  $\alpha$  com doses elevadas *in vivo* não pode ser excluída.

#### Eficácia clínica

Numa análise estratificada *post hoc* de dados de 11 ensaios controlados por placebo envolvendo 2400 doentes, não houve diferença estatística nas taxas de resposta nos parâmetros de avaliação primários (item da escala HAMD 21) para a reboxetina versus placebo em doentes com depressão de gravidade leve a moderada. A eficácia só foi claramente demonstrada em doentes com depressão grave ou muito grave. Destes ensaios, existem dados limitados de eficácia disponíveis no uso da reboxetina em doentes com depressão de gravidade leve a moderada.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Após a administração oral de uma dose única de reboxetina de 4 mg a voluntários saudáveis, são obtidos níveis máximos de cerca de 130 ng/ml nas 2 h após a administração. Os dados indicam que a biodisponibilidade absoluta é de pelo menos 60%.

#### Distribuição

O fármaco parece ser distribuído pela água total do organismo. A reboxetina liga-se em 97% às proteínas plasmáticas humanas em jovens e 92% em idosos (com afinidade acentuadamente superior para a glicoproteína ácida  $\alpha_1$  do que para a albumina), sem haver uma dependência significativa da concentração do fármaco.

#### Biotransformação e eliminação

A quantidade de radioatividade excretada na urina corresponde a 78% da dose. Apesar do fármaco inalterado predominar na circulação sistêmica (70% da radioatividade total, em termos de AUC), apenas 10% da dose é excretada sob a forma de fármaco inalterado na urina. Estes resultados sugerem que a biotransformação lidera a eliminação global da reboxetina, sendo a excreção de metabolitos limitada pela sua formação. As principais vias metabólicas identificadas são a 2-O-desalquilação, hidroxilação do anel etoxifenoxi e oxidação do anel morfolínico, seguida de glucoro- ou sulfoconjugação parcial ou completa.

O fármaco encontra-se disponível como uma mistura racémica (sendo ambos os enantiómeros ativos nos modelos experimentais): não se observou inversão quiral, nem interferências farmacocinéticas recíprocas entre os enantiómeros. Os níveis plasmáticos do enantiómero mais potente SS são cerca de duas vezes inferiores e a excreção urinária duas vezes superior aos da outra forma enantiomérica. Não se observaram diferenças significativas nos tempos de semivida terminal dos dois enantiómeros.

Observou-se aumento na exposição sistêmica e no tempo de semivida de aproximadamente duas vezes nos doentes com insuficiência renal e hepática. Aumentos semelhantes, ou um pouco superiores (3 vezes) na exposição sistêmica, ocorreram também em doentes idosos comparativamente a voluntários jovens saudáveis.

#### Linearidade/não linearidade

Os níveis plasmáticos de reboxetina descem de forma monoexponencial, com um tempo de semivida de cerca de 13 h. As condições do estado estacionário são obtidas ao fim de 5 dias. A linearidade da farmacocinética foi demonstrada no intervalo de doses únicas orais clinicamente recomendadas.

#### Relações farmacocinética/farmacodinâmica

A reboxetina, in vitro, é principalmente metabolizada pela via do citocromo P4503A (CYP3A4). Estudos in vitro demonstraram que a reboxetina não inibe a atividade das seguintes isoenzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1. A reboxetina inibe a CYP2D6 e a CYP3A4, com baixa afinidade de ligação, contudo in vivo não se observou efeito na depuração de fármacos metabolizados por estas enzimas. Recomenda-se precaução na prescrição de reboxetina concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A reboxetina não induziu mutações genéticas em bactérias ou células de mamíferos in vitro. Contudo induziu aberrações cromossômicas em linfócitos humanos in vitro. O uso de reboxetina não causou danos no ADN em células de levedura ou hepatócitos de rato in vitro. A reboxetina não causou danos cromossomais num teste de micronúcleos de ratos in vivo e não aumentou a incidência de tumores em estudos de carcinogenicidade em ratinhos e ratos.

Foi notificada a ocorrência de hemossiderose apenas nos estudos de toxicidade realizados em ratos.

Os estudos em animais não demonstraram qualquer efeito teratogénico ou qualquer efeito do composto na capacidade reprodutiva global. Em estudos de fertilidade em ratos com dosagens até 90 mg/kg/dia, a reboxetina não alterou o comportamento de acasalamento, fertilidade ou desempenho reprodutivo.

As dosagens que produzem concentrações plasmáticas dentro da margem terapêutica em seres humanos induzem perturbações de crescimento e desenvolvimento, e alterações comportamentais a longo prazo nas descendências de ratos.

Nos ratos, a reboxetina é excretada no leite.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina  
Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado  
Crospovidona  
Sílica coloidal hidratada  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25 °C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os comprimidos são acondicionados em blisters opacos de alumínio-PVDC/ PVC-PVDC.

Cada embalagem contém: 10, 20, 50, 60, 100, 120 e 180 comprimidos em blisters.

Embalagens múltiplas de: 3 x 60, 5 x 60 e 10 x 60 comprimidos em blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º de registo: 3973385 - 10 comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 2689289 - 20 comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 3973484 - 50 comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 2689388 - 60 comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 3973583 - 100 comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 3973682 - 120 comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 3973781 - 180 comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 3973880 - 180 (3 x 60) comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 3973989 - 300 (5 x 60) comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

N.º de registo: 3974086 - 600 (10 x 60) comprimidos, 4 mg, blister opaco de Alu-PVDC/ PVC-PVDC;

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 11 fevereiro 1998

Data da última renovação: 29 janeiro 2008

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

11 de outubro de 2023