

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EDRONAX 4 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Reboksetinmetan sülfonat 5,224 mg (4 mg Reboksetin baza eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, yuvarlak, konveks, 8 mm çapında bir yüzünde ortadan bölünebilmesi için 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:

Yetişkinlerde 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 alınmaması durumunda bu doz günde 10 mg'a kadar artırılabilir. Günlük maksimum doz 12 mg/gün'ü geçmemelidir. Minimum etkili doz henüz belirlenmemiştir. Klinik etkinlik, tedaviye başladıktan yaklaşık 14 gün sonra görülmeye başlar.

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).

Geriyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda günde 2 defa 2 mg (4 mg/gün) kullanılmıştır. Ancak güvenlilik ve etkililik, plasebo kontrollü koşullarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, plasebo kontrollü koşullarda incelenmeyen diğer antidepresanlarda olduğu gibi, reboksetinin kullanımı önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Reboksetin veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Pediyatrik popülasyon**

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşüncesi ya da davranışlarını arttırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun arttırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi, gerekse tedavi ediciler tarafından yakinen izlenmesi gereklidir. EDRONAX, 18 yaşın altındaki çocukların ve adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır.

Ek olarak, çocuklarda ve ergenlerde büyüme, olgunlaşma ve bilişsel ve davranışsal gelişim ile ilgili uzun vadeli güvenlik verileri mevcut değildir.

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.

Serotonin sendromu

Reboksetinin tek başına kullanımı dahil olmak üzere serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) ve diğer serotonerjik ilaçların (örn, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), diğer SNRI'lar, triptanlar, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, lityum, opioidler (örn. buprenorfin), triptofan, buspiron, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) ve St. John's Wort) birlikte kullanımı ile potansiyel olarak yaşamı tehdit eden serotonin sendromu gelişimi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.5).

Serotonin sendromu, zihinsel durum değişikliklerini (örn., kafa karışıklığı, ajitasyon, halüsinasyonlar, deliryum ve koma) içerebilir; otonomik instabilite (ör. taşikardi, kararsız kan basıncı, hipertermi, terleme ve kızarma); nöromusküler anormallikler (örn. titreme, katılık, klonus ve hiperrefleksi); gastrointestinal belirti ve semptomlar (örn. mide bulantısı, kusma, ishal). Hastalar serotonin sendromunun ortaya çıkması açısından izlenmelidir.

Etki mekanizmalarını temel alan potansiyel risk (tiramin benzeri etki) düşünüldüğünde, MAO inhibitörlerinin (linezolid (geri dönüşlü selektif olmayan MAO inhibitörü bir

antibiyotik) ve metilen mavisi gibi) ve reboksetinin eş zamanlı 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.

Reboksetinin diğer serotonerjik ilaçlarla eş zamanlı kullanımı klinik olarak garanti ediliyorsa, özellikle tedaviye başlama ve doz artışları sırasında hastanın dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.5). Hastalar potansiyel serotonin sendromu riski konusunda bilgilendirilmelidir. Yukarıdaki olaylar meydana gelirse, reboksetin ve eşlik eden herhangi bir serotonerjik ajanla tedavi derhal kesilmeli ve destekleyici semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Tüm antidepresanlarla olduğu gibi klinik çalışmalar sırasında 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 0.8mmol/litreyi geçmemiş ve potasyum düzeyleri hiçbir zaman normal sınırların altına inmemiştir.

İntihar/intihar düşünceleri veya klinik kötüleşme

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

Tedaviye başlamadan önce intihar öyküsü ya da ciddi ölçüde intihar düşüncesi olan hastaların, intihar düşüncesi veya girişimi bakımından daha büyük risk altında oldukları bilinmektedir. Bu nedenle tedavi süresince yakın medikal takip gerekir.

Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkin hastalarda yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta analizi, plaseboya kıyasla antidepresan kullanan 25 yaş altı hastalarda intihara eğilim riskinde artış göstermiştir.

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 düşüncesi ve davranışta anormal değişiklikler bakımından takibin ve bu semptomlar görüldüğünde hemen tıbbi yardım almanın gerekliliği konusunda uyarılmalıdır.

Reboksetin kullanımına bağı olarak midriyazis vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle göz içi tansiyonu artmış olan veya akut dar açılı glokom riski taşıyan hastalarda reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

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 'ü inhibe eden ilaçların (ketokonazol, nefazodon, eritromisin ve fluvoksamin), reboksetinin plazma konsantrasyonlarını artıracığı beklenir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, güçlü CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün, reboksetin enantiomerlerinin plazma konsantrasyonlarını yaklaşık % 50 oranında artırdığı görülmüştür. 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.

Öte yandan reboksetinin fenobarbital ve karbamazepin gibi CYP3A4 indükleyici ilaçlar ile birlikte kullanımında ise düşük serum düzeyleri raporlanmıştır. Reboksetinin serum düzeylerini düşürebilecek diğer CYP3A4 indükleyici ilaçlar, bunlarla sınırlı olmamakla beraber fenitoin, rifampisin ve St John's Wort'tur.

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. Klinik kullanımı aşan konsantrasyonlarda, reboksetin CYP2D6 ve CYP3A4'ü inhibe eder, ancak *in vivo* çalışmaların sonuçları, bu enzimler tarafından metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşimlerin olası olmadığını göstermektedir.

Reboksetin ile lorazepam arasında anlamlı hiç bir farmakokinetik etkileşim saptanmamıştır. Sağlıklı gönüllülerde birlikte uygulanmaları sırasında, hafif - orta düzeyde uyku hali ve kalp atış hızında kısa süreli ortostatik hızlanma gözlenmiştir.

Reboksetinin sağlıklı gönüllülerde alkolün kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini potansiyelize etmediği görülmüştür.

Serotonerjik ilaçlar

Serotonin, besinlerdeki triptofandan oluşur ve presinaptik terminalde depolanır. Presinaptik ve postsinaptik terminallerde etki ettiği sinapsta salınır ve monoamin oksidaz tarafından parçalanmak üzere presinaptik terminale geri alınır. Sinapstaki serbest serotonin miktarını artıran diğer herhangi bir ilaçla birlikte uygulama, serotonin sendromuna neden olma riskini taşır. Dikkate alınması gereken ilaçlar, serotonin geri alımını engelleyenler (SSRI'lar, SNRI'ler, trisiklikler ve opioidler); serotonin katabolizmasını engelleyenler (MAOI'ler, triptanlar, St John's Wort); serotonin (L-triptofan) üretimini artıranlar; serotonin salgılayanlar (buprenorfin gibi opioidler); doğrudan serotonin reseptörleri üzerinde etkili olanlar (triptanlar, lityum, opioidler); ve diğer mekanizmalarla çalışanlardır (lityum, trisiklikler, tetrasiklikler ve opioidler) (bkz. bölüm 4.4).

En ciddi yan etkiler ve hatta ölüm, bazı serotonerjik ilaçların monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanımından sonra bildirilmiştir. Bu nedenle MAO inhibitörleri, reboksetin ile dikkatli bir tedaviye başlamadan en az 2 hafta önce kesilmelidir. Kesin süre değişebilir ve kullanılan MAO inhibitörüne, uygulandığı süreye ve ilgili doza bağlıdır (bkz. bölüm 4.4).

Reboksetin tedavisine başlamadan önce, önceki ilaç öyküsü dikkatlice değerlendirilmeli ve hastalara reçetesiz ilaç, bitkisel ve yasadışı uyuşturucu kullanımı sorulmalıdır. Reboksetinin serotonerjik etkiye sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulamanın kaçınılmaz olduğu durumlarda, etkili en düşük reboksetin dozu kullanılmalı ve hastalar izlenmelidir.

Etki mekanizmalarını temel alan potansiyel risk (tiramin benzeri etki) düşünüldüğünde, MAO inhibitörlerinin (linezolid (geri dönüşlü selektif olmayan MAO inhibitörü bir antibiyotik) ve metilen mavisi gibi) ve reboksetinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. MAO inhibitörlerinden herhangi birinin kullanımı bitmemiş ise EDRONAX tedavisine başlamadan önce 2 hafta beklemek gerekmektedir. EDRONAX kullanmayı bıraktıktan sonra herhangi bir MAO inhibitörü kullanmaya başlamadan önce 1 hafta beklenmelidir.

Reboksetinin diğer antidepresanlarla (trisiklikler, MAO inhibitörleri, SSRI'lar ve lityum) birlikte kullanımı klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir.

Ergot türevleri ve reboksetinin eşzamanlı kullanımı, kan basıncında artışla sonuçlanabilir. Gıda alımı reboksetin emilimini geciktirmiş, ancak emilim derecesini önemli ölçüde etkilememiştir.

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

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir *in vivo* çoklu doz çalışmasında, fluoksetin ve reboksetin arasında klinik önem taşıyan bir etkileşim gözlenmemiştir. Hastalarda, fluoksetin ve reboksetin kombinasyonu üzerinde farklı bir etki ve güvenilirlik profili hariç tutulamamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli klinik çalışma verisi olmadığından reboksetin tedavisi boyunca çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanması değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

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

göstermemektedir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelikte reboksetin sadece anneye olan potansiyel yararın gelişmekte olan fetüse karşı olası risklere ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ile doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Sıçan yenidoğanlarında büyüme ve gelişmede bazı bozukluklar kaydedilmiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmalarında genel olarak gebelik, embriyonal/fetal gelişim veya doğumla ilgili doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler görülmemektedir. Fertilite hakkında klinik araştırma verisi yoktur. Ancak, hayvanlarda yapılan çalışmalarda fertilite parametreleri üzerinde bir etki gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı 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 çalıştırma konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Aşağıdaki bilgiler plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, 8 hafta veya daha kısa süre reboksetin ile tedavi görmüş hastalarda gözlenen advers reaksiyonları özetlemektedir. Ayrıca pazarlama sonrası deneyimlerde görülen advers reaksiyonlara da yer verilmektedir. (sıklığı bilinmiyor)

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).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: İştahta azalma

Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar:

Çok yaygın: Uykusuzluk

Yaygın: Ajitasyon*, anksiyete*

Bilinmiyor: Agresif davranışlar, halüsinasyon, intihar düşüncesi/girişimi**

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Sersemlik

Yaygın: Baş ağrısı, akatizi, tat alma duyusunda bozukluk, parestezi*

Bilinmiyor: Serotonin sendromu*

Göz hastalıkları:

Yaygın: Akomodasyon bozukluğu

Yaygın olmayan: Midriyazis*

Seyrek: Glokom*

Bilinmiyor: Göz içi basıncında artış

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Taşikardi, palpasyon

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Vazodilatasyon, hipotansiyon, hipertansiyon*

Bilinmiyor: Periferik soğukluk, Raynaud fenomeni

Gastro intestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Ağız kuruluğu, kabızlık, bulantı*

Yaygın: Kusma*

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Hiperhidroz

Yaygın: Döküntü*

Bilinmiyor: Alerjik dermatit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın: İdrar retansiyonu, mesanenin tam boşalmaması hissi, idrar yolu enfeksiyonu, disüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın: Erektile disfonksiyon, boşalma sırasında ağrı, geç boşalma (yalnızca erkeklerde),

Bilinmiyor: Testiküler ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Ürperme

Bilinmiyor: İritabilite

*Bu advers reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyimlerde de görülmüştür.

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

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'tir.

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 kesilmesinin ardından yeni bildirilen belirti ve semptomlar, reboksetin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık (%5)'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların yaklaşık (%4)'ünde ortaya çıkmıştır. 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.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda yürütülen akut toksisite çalışmaları, farmakolojik olarak aktif dozlar bakımından geniş bir güvenlilik marjı ile çok düşük bir toksisite ortaya koymaktadır. Klinik belirtiler ve ölüm nedeni merkezi sinir sistemi (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. Amitriptilinle 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: N06AX18

Etki Mekanizması

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.

Farmakodinamik Etkiler

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.

Klinik Etkinlik

2400 hastayı içeren 11 plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen verilerin post hoc katmanlı analizinde, hafif ila orta şiddette depresyonu olan plasebo hastalarına karşı reboksetin için birincil sonlanım noktasındaki (HAMD 21 madde ölçeği) yanıt oranlarında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Etkililik yalnızca şiddetli veya çok şiddetli depresyonu olan hastalarda açıkça gösterilmiştir. Bu çalışmalardan, hafif ila orta şiddette depresyonu olan hastalarda reboksetin kullanımına ilişkin sınırlı etkililik verisi elde edilmiştir.

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 biyoyararlanımın en az % 60 olduğunu göstermektedir.

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 ve Eliminasyon:

İdrarla atılan radyoaktivite miktarı, dozun %78'ini oluşturur. 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 sülfokonyüstasyondur.

İlaç rasemik karışım olarak mevcuttur (deneysel modellerde aktif olan her iki enantiyomer birlikte): kiralın evrilme 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.

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.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Reboksetinin plazma düzeyleri yaklaşık 13 saatlik bir yarılanma ömrü ile monoeksponansiyel olarak azalmaktadır. Beş gün içinde sabit durum koşulları

gözlenmiştir. Farmakokinetiğin doğrusallığı, klinik olarak önerilen doz aralıklarındaki tek oral doz aralığında gösterilmiştir.

Farmakokinetik/ Farmakodinamik İlişkiler:

Reboksetin alındıktan sonra sitokrom P4503A (CYP3A4) aracılığıyla büyük oranda *in vitro* olarak metabolize olur. *In vitro* çalışmalar, reboksetinin sitokrom P450'nin izozimleri olan CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2E1'in aktivitesini inhibe etmediğini göstermiştir. 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.

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. Reboksetinin *in vivo* fare mikronükleus testinde kromozomal hasara yol açmamış, fare ve sıçanlarda yapılan karsinogenesis çalışmaları 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. Sıçanlarda yapılan fertilitite çalışmalarında reboksetin, 90 mg/kg/gün'lük oral doza kadar, çiftleşme davranışını, fertilititeyi ve genel üreme performansını değiştirmemiştir.

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-çarpraz bağlı)
Silikon dioksit
Magnezyum stearat

- 6.2. Geçimsizlikler**
Mevcut deęil.
- 6.3. Raf mr**
36 ay.
- 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
- 6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi**
Alüminyum/PVDC ve PVC/PVDC opak blisterde ambalajlanır.
60 tabletlik ambalajda bulunur.
- 6.6. Beęeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi”ne uygun olarak imha edilmelidir.
- 7. RUHSAT SAHİBİ**
Pfizer PFE İlaçları A.ř.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
řiřli / İstanbul
- 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’N YENİLENME TARİHİ**
17.04.2024