ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edronax® 4 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 4 mg Reboxetin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße, runde, konvexe Tablette mit einer Bruchrille auf einer Seite. Ein "P" wird auf der linken und ein "U" auf der rechten Seite der Bruchrille eingeprägt. Auf der Rückseite der Tablette wird "7671" eingeprägt. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Reboxetin ist zur akuten Behandlung depressiver Erkrankungen / Major Depression sowie zur Erhaltungstherapie bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene therapeutische Dosis beträgt oral 2 x täglich 4 mg Reboxetin (8 mg Reboxetin/Tag). Die volle therapeutische Dosis kann von Therapiebeginn an gegeben werden. Nach 3 - 4 Wochen kann diese Dosis bei unzureichender Wirkung auf 10 mg Reboxetin/Tag erhöht werden.
Die tägliche Maximaldosis darf 12 mg/Tag nicht überschreiten. Die niedrigste wirksame Dosis wurde bisher nicht bestimmt.

Ältere Patienten
Ältere Patienten wurden in klinischen Studien mit 2 x täglich 2 mg Reboxetin behandelt. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit wurden allerdings nicht unter Placebo-kontrollierten Bedingungen bewertet. Entsprechend anderen nicht unter Placebo-kontrollierten Bedingungen untersuchten Antidepressiva kann auch Reboxetin nicht empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche
Reboxetin soll nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sollte die Dosierung mit 2 x täglich 2 mg begonnen werden und kann abhängig von der Verträglichkeit gesteigert werden

Art der Anwendung

Reboxetin ist zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche
Reboxetin soll nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Da Reboxetin in klinischen Studien nicht an Patienten mit konvulsiven Erkrankungen geprüft wurde und da während der klinischen Studien vereinzelt Anfälle beobachtet wurden, sollte das Arzneimittel nur unter engmaschiger Kontrolle an Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese verabreicht werden. Das Arzneimittel muss beim Auftreten von Krampfanfällen abgesetzt werden.

Serotoninsyndrom
Die Ausbildung eines potenziell lebensbedrohlichen Serotoninsyndroms wurde bei der Behandlung mit Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) beobachtet, sowohl bei der Einnahme von Edronax alleine, als auch bei gleichzeitiger Verwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln (z.B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), anderen SNRIs, Triptanen, trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva, Lithium, Opioiden, Tryptophan, Buspiron, Monoaminoxidase Inhibitoren (MAOIs) und Johanniskraut) (siehe Abschnitt 4.5).

Das Serotoninsyndrom kann Veränderungen des Bewusstseins beinhalten (z.B. Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, Halluzinationen, Delirium, Koma); autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie, Diaphorese, Erröten); neuromuskuläre Symptome (z.B. Tremor, Steifheit, Klonus, Hyperreflexie); gastrointestinale Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall). Patienten müssen in Bezug auf das Auftreten eines Serotoninsyndroms beobachtet werden.

Die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern [einschließlich Linezolid (ein Antibiotikum, welches ein reversibler nicht- selektiver MAO-Hemmer ist) und Methylenblau] und Reboxetin soll im Hinblick auf das potenzielle Risiko (Tyramin-artige Wirkung), basierend auf dem Wirkmechanismus, vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Reboxetin und anderen Antidepressiva (Trizyklika, MAO-Hemmer, SSRI's und Lithium) wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Reboxetin mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen (siehe Abschnitt 4.5).
Patienten sollten auf das potenzielle Risiko eines Serotoninsyndroms hingewiesen werden. Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, muss die Behandlung mit Reboxetin und dem serotonergen Arzneimittel sofort beendet werden und eine unterstützende symptomatische Therapie eingeleitet werden.

Wie bei allen Antidepressiva ist während der klinischen Studien ein Wechsel zur Manie/Hypomanie beobachtet worden. Daher ist eine sorgfältige Überwachung bipolarer Patienten angezeigt.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer

signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während der ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, soll im Speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Die klinische Erfahrung mit Reboxetin bei Patienten mit schwerwiegenden systemischen Begleiterkrankungen ist begrenzt. Patienten mit Symptomen einer Harnretention**,** einer Prostatahypertrophie, eines Glaukoms oder kardiovaskulärer Erkrankungen sollten sorgfältig überwacht werden.

Bei höheren als den maximal empfohlenen Dosen wurde häufiger ein orthostatischer Blutdruckabfall beobachtet als bei empfohlener Dosierung. Bei gleichzeitiger Gabe von blutdrucksenkenden Arzneimitteln ist daher besondere Vorsicht geboten.

Klinische Erfahrungen mit Reboxetin bei der Langzeittherapie von älteren Patienten sind zurzeit begrenzt. Bei dieser Patientengruppe wurde ab der 14. Behandlungswoche eine Senkung des durchschnittlichen Kaliumspiegels gefunden. Die Reduktion betrug nicht mehr als 0,8 mmol/l. Der Kaliumspiegel fiel nie unter Normwerte.

Mydriasis wurde in Zusammenhang mit Reboxetin berichtet; deswegen sollte Reboxetin mit Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder bei Patienten, bei denen das Risiko eines akuten Engwinkelglaukoms besteht, verschrieben werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro Studien zum Metabolismus zeigen, dass Reboxetin in erster Linie durch das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 metabolisiert wird; Reboxetin wird nicht durch CYP2D6 metabolisiert. Es ist daher zu erwarten, dass starke CYP3A4 Inhibitoren (Ketoconazol, Nefazodon, Erythromycin und Fluvoxamin) die Plasmakonzentration von Reboxetin steigern. In einer Studie an gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Ketoconazol, ein starker CYP3A4 Inhibitor, die Plasmakonzentrationen von Reboxetin Enantiomeren um ca. 50% steigert. Aufgrund der engen therapeutischen Breite von Reboxetin ist die Hemmung der Elimination von großer Wichtigkeit. Deshalb darf Edronax nicht gemeinsam mit Arzneimitteln, wie Azol-Antimykotika, Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin) oder Fluvoxamin verabreicht werden, die CYP3A4 hemmen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4 Induktoren, wie beispielsweise Phenobarbital und Carbamazepin, wurden niedrige Reboxetin-Serumspiegel berichtet. Weitere CYP3A4 Induktoren, welche die Serumspiegel von Reboxetin senken können, schließen Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut ein, beschränken sich aber nicht ausschließlich auf diese.

In vitro Studien haben gezeigt, dass Reboxetin die Aktivität folgender P450 Isoenzyme nicht hemmt: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1. Pharmakokinetische Interaktionen mit Präparaten, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, sind nicht zu erwarten. In Konzentrationen, die jene bei der klinischen Anwendung überschreiten, hemmt Reboxetin CYP2D6 und CYP3A4; jedoch lassen die

Ergebnisse aus *in vivo* Studien darauf schließen, dass Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich sind.

Es wurde keine bedeutsame pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Reboxetin und Lorazepam gefunden. Während ihrer gleichzeitigen Verabreichung an gesunde Probanden wurden leichte bis mäßige Schläfrigkeit und eine kurz andauernde orthostatische Erhöhung der Herzschlagfrequenz beobachtet.

Reboxetin scheint die Wirkung von Alkohol auf die kognitiven Funktionen bei gesunden Probanden nicht zu verstärken.

Serotonerge Arzneimittel

Serotonin wird aus Tryptophan gebildet und in der präsynaptischen Endigung gespeichert. Es wird in den synaptischen Spalt freigesetzt wo es an den prä- und postsynaptischen Endigungen wirkt und dann wieder in die präsynaptischen Endigung aufgenommen und zu Monoaminoxidase abgebaut wird. Gleichzeitige Verwendung eines zweiten Arzneimittels, welches die Konzentration des freien Serotonins in der Synapse erhöht, birgt das Risiko ein Serotoninsyndrom auszulösen. In Betracht zu ziehende Arzneimittel sind: die Wiederaufnahme von Serotonin hemmende Arzneimittel (SSRIs, SNRIs, trizyklische Antibiotika und Opioide); den Serotonin Zyklus hemmende Arzneimittel (MAOIs, Triptane, Johanniskraut); die Produktion von Serotonin steigernde Arzneimittel (L-Tryptophan); Serotonin freisetzende Arzneimittel (Opioide); und Arzneimittel, die durch andere Mechanismen einen Einfluss haben (Lithium, trizyklische und tetrazyklische Antibiotika, Opioide) (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr ernste Nebenwirkungen und sogar Todesfälle wurden bei der gleichzeitigen Verwendung von bestimmten serotonergen Arzneimitteln mit MAO-Hemmern beobachtet. Daher sollten MAO-Hemmer mindestens 2 Wochen vor dem behutsamen Therapiebeginn mit Reboxetin abgesetzt werden. Die exakte Dauer kann variieren und ist abhängig vom verwendeten MAO-Hemmer, der Dauer der Verwendung und der verwendeten Dosierung (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Beginn einer Therapie mit Reboxetin muss die Medikationshistorie überprüft werden und der Patient zur Verwendung von rezeptfreien Arzneimitteln, Kräutern oder Betäubungsmitteln befragt werden.

Die gleichzeitige Verwendung von Reboxetin mit anderen Arzneimitteln, die einen serotonergen Effekt haben, sollte falls möglich vermieden werden. Falls dies nicht vermeidbar ist, sollte die niedrigste effektive Dosis Reboxetin verwendet werden und der Patient unter Beobachtung gestellt werden.

Der gleichzeitige Einsatz von MAO-Hemmern [einschließlich Linezolid (ein Antibiotikum, welches ein reversibler nicht- selektiver MAO-Hemmer ist) und Methylenblau] und Reboxetin sollte im Hinblick auf das potenzielle Risiko (Tyramin-artige Wirkung), basierend auf dem Wirkmechanismus, vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Reboxetin und anderen Antidepressiva (Trizyklika, MAO-Hemmer, SSRI's und Lithium) wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Der gleichzeitige Einsatz von Mutterkornalkaloiden und Reboxetin könnte einen erhöhten Blutdruck zur Folge haben.

Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption von Reboxetin, hat aber keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Resorption.

Obwohl keine Daten aus klinischen Studien dazu vorliegen, sollte das mögliche Auftreten einer Hypokaliämie durch die gleichzeitige Einnahme von Kalium-ausschwemmenden Diuretika berücksichtigt werden.

Eine an gesunden Probanden durchgeführte *in vivo* Studie mit Mehrfachdosierung zeigte keine klinisch relevante Interaktion zwischen Fluoxetin und Reboxetin. Beim Patienten ist ein unterschiedliches Wirkungs- bzw. Sicherheitsprofil bei gleichzeitiger Gabe von Reboxetin und Fluoxetin allerdings nicht auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Exposition mit Reboxetin während der Schwangerschaft vor. Allerdings zeigen Sicherheitsdaten nach der Markteinführung für eine sehr beschränkte Anzahl von exponierten Schwangerschaften keine die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen betreffenden Nebenwirkungen. Tierstudien zeigen generell keine direkten oder schädigenden Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung oder Geburtsvorgang. Bei neugeborenen Ratten wurde eine gewisse Beeinträchtigung des Wachstums und der Entwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).
Reboxetin sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit
Reboxetin wird bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist zu erwarten, dass die Konzentration des in die Muttermilch ausgeschiedenen Wirkstoffs äußerst gering ist, es liegen allerdings keine ausreichenden Angaben vor, um ein mögliches Risiko für das gestillte Kind ausschließen zu können. Eine Anwendung von Reboxetin während der Stillzeit kann in Erwägung gezogen werden, falls der mögliche Nutzen das Risiko für das Kind überwiegt.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Fertilität vor. In Tierstudien wurde jedoch kein Effekt auf Fertilitätsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obwohl gezeigt wurde, dass Reboxetin die psychomotorische Leistung von gesunden Probanden nicht nennenswert beeinflusst, kann jedes Arzneimittel mit Wirkung auf die Psyche das Urteilsvermögen oder die Fertigkeiten beeinträchtigen. Den Patienten muss geraten werden, solange kein Fahrzeug zu lenken oder gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichend sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Mehr als 2100 Patienten haben bisher in klinischen Studien Reboxetin erhalten, ungefähr 250 davon bis zu einem Jahr lang.
Die nachfolgenden Informationen *(Siehe Tabelle 1)* sind eine Zusammenfassung von Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, welche in Placebo-kontrollierten klinischen Studien von höchstens 8 Wochen Dauer mit Reboxetin behandelt wurden. Des Weiteren enthält die Tabelle auch Nebenwirkungen, welche durch Postmarketing Erfahrungen (Häufigkeit des Auftretens: nicht bekannt) beobachtet wurden.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

	Sehr häufig (≥1/10)	**Häufig (≥1/100 und <1/10)**	**Gelegentlich (≥1/1 000 und <1/100)**	**Selten (≥1/10 000 und <1/1 000)**	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Verringerter Appetit			Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitiertheit *, Angst*			Aggressives Verhalten, Halluzination, Suizid-gedanken/-verhalten**

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Kopfschmerzen, Paresthesie, Akathisie, Disguesie			Serotoninsyndrom*
Augen-erkrankungen		Akkomodations-störungen	Mydriasis*	Glaucom*	erhöhter Augeninnendruck
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel		
Herz-erkrankungen		Tachykardie, Palpitationen			
Gefäß-erkrankungen		Gefäßerweiterung, Hypotension, Hypertension*			
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	trockener Mund, Verstopfung Übelkeit*	Erbrechen*			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Hyperhidrose				Allergische Dermatitis, Hautausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Unvermögen die Blase vollständig zu Entleeren Harnwegsinfektion en, Dysuria, Harnverhaltung			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Erektionsstörungen, Ejakulations-schmerz, Ejakulationsver-zögerung			Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort		Kältegefühl			Reizbarkeit

* *Diese Nebenwirkungen traten ebenfalls in der Postmarketing Phase auf*
** Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Behandlung mit Reboxetin oder kurz nach dem Absetzen der Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In Placebo-kontrollierten Studien mit einer Dauer von höchstens 8 Wochen wurden Nebenwirkungen bei rund 80% der mit Reboxetin und 23% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Abbruchquoten im Zusammenhang mit Nebenwirkungen lagen bei etwa 9% für Reboxetin-behandelte bzw. 5% für Placebo-behandelte Patienten.

Die Verträglichkeit wurde in einer Langzeitstudie geprüft, an der 283 erwachsene Personen teilnahmen, von denen 143 mit Reboxetin und 140 mit Placebo behandelt wurden. Hierbei traten in der Reboxetin-Gruppe bei 28% Nebenwirkungen erstmalig während der Langzeitbehandlung auf, in der Placebo-Gruppe

bei 23%. Ein Therapieabbruch erfolgte in der Reboxetin-Gruppe in 4% der Fälle, in der Placebo-Gruppe in 1% der Fälle. Das Risiko für bestimmte Nebenwirkungen war bei Reboxetin und Placebo ähnlich. In Langzeitstudien wurden keine anderen Nebenwirkungen beobachtet, die nicht bereits aus der Kurzzeittherapie bekannt waren.
Bei Kurzzeitstudien mit depressiven Patienten wurden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt, mit Ausnahme der urologischen Nebenwirkungen (Unvermögen die Blase vollständig zu Entleeren, Dysuria, Häufigkeit des Harnlassens), die bei einem höheren Anteil der männlichen Patienten (31,4 %; 143/456) auftraten als bei den weiblichen Patienten (7,0%; 59/847), die ebenfalls mit Reboxetin behandelt wurden. Im Gegensatz hierzu waren die mit Placebo behandelten Patienten hinsichtlich der Häufigkeit der urologischen Nebenwirkungen (Männer 5,0%; 15/302 und Frauen 8,4%; 37/440) sehr ähnlich.

Bei den älteren Patienten war die Häufigkeit aller Nebenwirkungen zusammen wie auch der individuellen nie höher als oben berichtet.

In klinischen Studien vor der Markteinführung wurden nach dem Absetzen neu beobachtete Zeichen und Symptome bei ungefähr 5% der Patienten unter Reboxetin und etwa bei 4% der Patienten unter Placebo beschrieben. Nach der Markteinführung gab es einige wenige Spontanmeldungen von Entzugssymptomen einschließlich Kopfschmerzen, Benommenheit, Nervosität und Übelkeit; diese Berichte erbrachten jedoch keine Hinweise auf ein einheitliches Ereignismuster nach Abbruch einer Behandlung mit Reboxetin.
In diesen Kurzzeitstudien, bei denen die Herzschlagfrequenz mit EKG gemessen wurde, konnte eine durchschnittliche Herzfrequenzerhöhung von 6 bis 12 Schlägen pro Minute im Vergleich zu Placebo festgestellt werden.

In allen Kurzzeitstudien war die Veränderung der Pulsfrequenz (Schläge pro Minute) für die mit Reboxetin behandelten Patienten 3,0 in stehender, 6,4 in sitzender und 2,9 in liegender Position, während die für mit Placebo behandelten Patienten 0 in stehender, 0 in sitzender und –0,5 in liegender Position war. In denselben Studien brachen 0,8 % der Patienten verglichen mit 0,1% der mit Placebo behandelten Patienten die Einnahme aufgrund von Tachykardie ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die akuten Toxizitätsstudien am Tier zeigten eine sehr niedrige Toxizität mit einem großen Sicherheitsbereich bezogen auf die pharmakologisch aktiven Dosen. Klinische Symptome und Todesursachen beruhten auf einer ZNS-Stimulierung (hauptsächlich krampfartige Symptome).

In wenigen Fällen wurden während klinischer Studien Patienten höhere (12 mg bis 20 mg/Tag) als die empfohlenen Dosen über einen Zeitraum von wenigen Tagen bis zu einigen Wochen verabreicht: neu berichtete Beschwerden umfassen lageabhängige Hypotonie, Angst und Hypertonie.
Ältere Patienten könnten bei einer Überdosierung besonders gefährdet sein.

5 Fälle einer Überdosierung mit Reboxetin allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen wurden vor der Zulassung aus klinischen Studien berichtet. Die von einem Patienten eingenommene Menge an Reboxetin ohne weitere Arzneimittel war 52 mg und 20 mg mit

anderen Arzneimitteln bei einem anderen Patienten. Die verbliebenen 3 Fälle hatten unbekannte Mengen an Reboxetin eingenommen. Alle 5 Patienten erholten sich vollständig.
Es wurden über keine Fälle von EKG Veränderungen, Koma oder Krampfanfälle nach alleiniger Überdosierung mit Reboxetin berichtet.

Es liegen seit Einführung des Produktes einige Fälle von Patienten mit Überdosierungen von Reboxetin als alleinige Substanz vor, keine verlief jedoch tödlich.
Nicht tödlich verlaufende Überdosierungen wurden von Patienten berichtet, die bis zu 240 mg Reboxetin eingenommen hatten.
Eine Überdosierung mit Todesfolge wurde bei einem Patienten berichtet, der Reboxetin mit Amitryptilin (Mengen jeweils unbekannt) eingenommen hatte.
Im Falle einer Überdosierung wird die Kontrolle der kardialen Funktion und vitalen Parameter empfohlen. Allgemeine symptomatisch unterstützende Maßnahmen und/oder Magenentleerung können erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva, ATC-Code: N06A X18

Wirkmechanismus
Reboxetin ist ein hoch selektiver und potenter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Es hat nur eine geringe Wirkung auf die 5-HT Wiederaufnahme und keine Wirkung auf die Aufnahme von Dopamin.

Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bewirkt eine erhöhte Verfügbarkeit von Noradrenalin im synaptischen Spalt sowie eine Modifikation der noradrenergen Transmission und stellt einen der wichtigsten Wirkmechanismen bekannter antidepressiver Wirkstoffe dar.

Pharmakodynamische Wirkungen
In vitro haben Studien gezeigt, dass Reboxetin keine signifikante Affinität zu adrenergen (α_1, α_2, β) und muscarinischen Rezeptoren hat. Der antagonistische Effekt auf solche Rezeptoren wurde mit den kardiovaskulären, anticholinergen und sedativen Nebenwirkungen anderer Antidepressiva in Verbindung gebracht.
Obwohl *in-vitro* keine Bindungsaffinität von Reboxetin zu α_1- oder α_2-Adrenozeptoren besteht, kann dennoch bei hohen *in-vivo* Dosen eine funktionelle Wechselwirkung mit α-Adrenozeptoren nicht ausgeschlossen werden.

Klinische Wirksamkeit
In einer Post-hoc-stratifizierten Analyse von Daten aus 11 Placebo-kontrollierten Studien mit 2400 Patienten gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Ansprechraten hinsichtlich des primären Endpunkts (HAMD 21-Punkte-Skala) für Reboxetin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit leichter bis mäßiger Schwere der Depression. Die Wirksamkeit wurde nur deutlich bei Patienten mit schweren oder sehr schweren Depressionen nachgewiesen. Aus diesen Studien gibt es begrenzte Daten zur Wirksamkeit in der Anwendung von Reboxetin bei Patienten mit leichter bis mäßiger Schwere der Depression.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach einer oralen Einmalgabe von 4 mg Reboxetin an gesunde Probanden wurden innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme maximale Serumspiegel von bis zu 130 ng/ml erreicht. Die verfügbaren Daten lassen auf eine absolute Bioverfügbarkeit von mindestens 60% schließen.

Verteilung
Die Substanz wird offensichtlich in der gesamten Körperflüssigkeit verteilt. Reboxetin wird unabhängig von der Plasmakonzentration bei jungen zu 97% und bei älteren Patienten zu 92**%** an Plasmaproteine gebunden, mit einer markant höheren Affinität zum α_1-sauren Glycoprotein als zum Albumin.

Biotransformation und Elimination
78% der radioaktiv markierten Substanz einer Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Obwohl überwiegend unveränderte Substanz im Kreislauf vorhanden ist (70% der Gesamtradioaktivität in Bezug auf die AUC), werden nur 10% der Dosis als unveränderte Substanz im Urin ausgeschieden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Biotransformation die gesamte Elimination steuert und dass die Ausscheidung der Metabolite durch ihre Bildung begrenzt wird. Die hauptsächlichen Abbauwege, die gefunden wurden, sind 2-O-Dealkylierung, Hydroxylierung des Ethoxyphenoxy-Rings und Oxidation des Morpholin-Rings, gefolgt von der teilweisen oder vollständigen Glucuro- oder Sulfokonjugation.

Die Substanz liegt als Racemat vor (beide Enantiomere waren in Versuchsmodellen aktiv): es wurden weder chirale Inversion noch gegenseitige pharmakokinetische Interferenzen zwischen den Enantiomeren beobachtet. Die Plasmaspiegel des wirksameren S,S-Enantiomers sind ungefähr zweimal niedriger und die Urinausscheidung zweimal höher als die des anderen Enantiomeren. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der terminalen Halbwertszeit der beiden Enantiomere beobachtet.

Bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz wurde ein Anstieg des Plasmaspiegels und der Halbwertszeit auf annähernd das Doppelte der Norm beobachtet. Bei älteren Patienten kann ein ähnlicher oder manchmal höherer (dreifacher) Anstieg des Plasmaspiegels verglichen mit jungen, gesunden Probanden auftreten.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Plasmaspiegel von Reboxetin fallen monoexponentiell mit einer Halbwertszeit von ca. 13 Stunden. Das Steady-State wird innerhalb von 5 Tagen erreicht. Die Linearität der Pharmakokinetik wurde für den Einzeldosisbereich, der die klinisch empfohlenen Dosierungen umfasst, nachgewiesen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Reboxetin wird *in vitro* vorwiegend durch Cytochrom P4503A (CYP3A4) metabolisiert. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass Reboxetin die Aktivität folgender Cytochrom P450 Isoenzyme nicht hemmt: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1. Reboxetin hemmt sowohl CYP2D6 als auch CYP3A4 mit geringer Bindungsaffinität, hat aber keine Wirkung auf die *in vivo* Clearance von Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, gezeigt. Reboxetin soll nur mit Vorsicht gemeinsam mit starken CYP3A4 Inhibitoren verabreicht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In vitro erwies sich Reboxetin weder an Zellen von Bakterien noch an denen von Säugern als mutagen, verursachte jedoch *in vitro* Veränderungen an den Chromosomen menschlicher Lymphozyten. DNA-Schädigungen in Hefezellen oder Hepatozyten der Ratte konnten *in vitro* nicht nachgewiesen werden. Reboxetin verursachte keine Chromosomenveränderung *in vivo* im Mikronukleustest bei Mäusen. Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten erbrachten keinen Hinweis auf erhöhte Tumorinzidenz.

In Toxizitätsstudien wurde nur bei Ratten Hämosiderose beschrieben.

Untersuchungen an Tieren haben keinen teratogenen Effekt oder irgendeine Wirkung von der Verbindung auf die allgemeine Fortpflanzung gezeigt. Bei einer oralen Dosis bis zu 90 mg Reboxetin/kg/Tag zeigte sich in Fertilitätsstudien bei Ratten keine Veränderung des Paarungsverhaltens, der Fertilität oder der allgemeinen Fortpflanzung.

Dosierungen, die Plasmakonzentrationen innerhalb des humanen therapeutischen Bereiches ergaben, verursachten eine Beeinträchtigung von Größe, Entwicklung und Langzeitverhaltensveränderungen bei den Nachkommen von Ratten.

Bei Ratten wird Reboxetin in die Milch ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Crospovidon
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Flasche: Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in undurchsichtigen Aluminium-PVDC / PVC-PVDC-Blistern verpackt oder in Polyethylenflaschen hoher Dichte (HDPE), welche einen Zylinder mit Silikagel-Trocknungsmittel enthalten und die, mit einem kindersicheren Polypropylen Drück- und Drehverschluss verschlossen sind.

Jede Packung enthält: 10, 20, 50, 60, 100, 120 und 180 Tabletten in Blistern oder 20 und 60 Tabletten in Flaschen.

Mehrfachpackungen: 3 x 60, 5 x 60 und 10 x 60 Tabletten in Blistern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22230

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.11.1997/10.04.2007

10. STAND DER INFORMATION

04.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

20 und 60 Stück