

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edronax 4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 4 mg reboksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Jakourteen vasemmalla puolella on merkintä 'P' ja oikealla puolella 'U'. Tabletin toisella puolella on merkintä '7671'. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reboksetiini on tarkoitettu masennuksen/vakavan masennuksen akuuttiin hoitoon sekä parantuneen kliinisen tilan ylläpitoon potilailla, joilla on saatu aikaan hoitovaste.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Aikuiset

Suosittelun hoitoannos on 4 mg kahdesti vuorokaudessa (eli 8 mg/vrk) suun kautta. Hoito voidaan myös aloittaa tällä annoksella. Annos voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa 3–4 viikon kuluttua, jos kliininen vaste ei ole riittävä. Enimmäisvuorokausiannosta 12 mg/vrk ei saa ylittää. Pienintä tehokasta annosta ei vielä ole määritetty.

Ääkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ääkkäiden potilaiden annos on ollut 2 mg kahdesti vuorokaudessa. Turvallisuutta ja tehoa ei kuitenkaan ole arvioitu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Siksi ääkkäille potilaille ei suositella reboksetiinia, kuten ei muitakaan masennuslääkkeitä, joilla ei ole tehty lumekontrolloituja tutkimuksia.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Edronaxia ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Aloitusannos munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on 2 mg kahdesti vuorokaudessa. Annostusta voidaan suurentaa potilaan sietokyvyn mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Reboksetiinia ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Lasten ja nuorten kliinisissä tutkimuksissa havaittiin itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) useammin masennuslääkkeitä saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla. Jos reboksetiinia silti kliinisen tarpeen perusteella päätetään käyttää, potilasta on seurattava tarkoin itsetuhoisten oireiden varalta. Lisäksi on otettava huomioon, että saatavilla ei ole pitkäaikaisia turvallisuustietoja lasten ja nuorten kasvun, kypsymisen ja kognitiivisen ja käyttäytymisen kehityksen suhteen.

Koska reboksetiinia ei ole testattu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on konvulsivisia häiriöitä ja koska kliinisissä tutkimuksissa on todettu joskus harvoin kouristuskohtauksia, sellaisia potilaita, joilla on anamneesissa konvulsivisia häiriöitä, on seurattava tarkoin reboksetiinin käytön aikana. Käyttö on lopetettava, jos potilaalla ilmenee kouristuskohtauksia.

MAO:n estäjien (mukaan lukien linetsolidi (antibiootti, joka on reversiibeli, ei-selektiivinen MAO:n estäjä) ja metyleenisini) ja reboksetiinin samanaikaista käyttöä olisi vältettävä niiden vaikutusmekanismien aiheuttaman mahdollisen riskin (tyramiinin kaltainen vaikutus) vuoksi.

Reboksetiinin ja muiden masennuslääkkeiden (trisykliset masennuslääkkeet, MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja litium) samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Kuten kaikkia muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt heilahtelua masennuksesta maniaan/hypomaniaan. Siksi kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita olisi seurattava tarkoin.

Itsemurha/itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävä paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Kliiniset kokemukset reboksetiinin käytöstä potilailla, joilla on samanaikaisia vakavia systeemisiä sairauksia, ovat vähäisiä. Potilaita, joilla on merkkejä virtsaretentiasta, eturauhasen liikakasvusta tai glaukoomasta tai joilla on anamneesissa sydänsairaus, on seurattava tarkoin.

Kun on käytetty enimmäissuositusannosta suurempia annoksia, on havaittu ortostaattisen hypotension ilmaantuvuuden lisääntymistä verrattuna suositusannoksilla havaittuun ilmaantuvuuteen. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun reboksetiinia käytetään samanaikaisesti muiden verenpainetta tunnetusti alentavien lääkkeiden kanssa.

Kliiniset kokemukset reboksetiinin käytöstä iäkkäiden potilaiden pitkäaikaishoidossa ovat toistaiseksi vähäisiä. Näillä potilailla todettiin keskimääräisen kaliumtason laskua 14. hoitoviikosta alkaen. Kaliumpitoisuus pieneni enimmillään 0,8 mmol/l; se ei kuitenkaan kertaakaan alittanut normaalin vaihteluvälin alarajaa.

Reboksetiinin käytön yhteydessä on raportoitu mydriaasia. Varovaisuutta tulee tämän vuoksi noudattaa määrättäessä reboksetiinia potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai joilla on akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -metaboliatutkimukset osoittavat, että reboksetiini metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-järjestelmän CYP3A4 -isoentsyymien, ei CYP2D6:n, välityksellä. Siksi CYP3A4:n potentit estäjät (ketokonatsoli, nefatsodoni, erytromysiini ja fluvoksamiini) odotettavasti suurentavat reboksetiinin pitoisuutta plasmassa. Eräissä tutkimuksissa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia tutkimushenkilöitä, todettiin, että CYP3A4:n potentti estäjä ketokonatsoli suurentaa reboksetiinin enantiomeerien pitoisuuksia plasmassa noin 50 prosentilla. Koska reboksetiinin terapeuttinen leveys on kapea, eliminaation estyminen on huomattava ongelma. Siksi reboksetiinia ei saa antaa yhdessä CYP3A4:ää tunnetusti estävien lääkkeiden kanssa, kuten atsolijohdoksiin kuuluvien sienilääkkeiden ja makrolidiantibioottien (kuten erytromysiinin) tai fluvoksamiinin kanssa.

On raportoitu matalia reboksetiinin seerumitasoja, kun samanaikaisesti annetaan CYP3A4:n indusioijia, kuten fenobarbitaalia ja karbamatsepiiniä. Esimerkkejä muista CYP3A4:n indusioijista, jotka voivat alentaa reboksetiinin seerumitasoja, ovat fenytoiini, rifampisiini ja makikuisma.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, ettei reboksetiini estä seuraavien P450-isoentsyymien aktiivisuutta: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhdisteillä, jotka metaboloituvat näiden entsyymien välityksellä. Kun reboksetiinin pitoisuus ylittää kliinisessä käytössä saavutettavat pitoisuudet, se estää CYP2D6:ta ja CYP3A4:ää. *In vivo* -tutkimuksista saadut tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että yhteisvaikutukset näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien muiden lääkkeiden kanssa eivät ole todennäköisiä.

Reboksetiinin ja loratsepaamin välillä ei ole todettu merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta. Kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille, todettiin lievää tai kohtalaista tokkuraisuutta ja lyhytaikaista ortostaattista sydämensykkeen kiihtymistä.

Reboksetiini ei näytä voimistavan alkoholin vaikutusta kognitiivisiin toimintoihin terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

MAO:n estäjien (mukaan lukien linetsolidi (antibiootti, joka on reversiibeli, ei-selektiivinen MAO:n estäjä) ja metyleenisini) ja reboksetiinin samanaikaista käyttöä olisi vältettävä niiden vaikutusmekanismien aiheuttaman mahdollisen riskin (tyramiinin kaltainen vaikutus) vuoksi. Reboksetiinin ja muiden masennuslääkkeiden (trisykliset masennuslääkkeet, MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja litium) samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Ergotjohdosten ja reboksetiinin samanaikainen käyttö saattaa nostaa verenpainetta.

Ruoka viivästytti reboksetiinin imeytymistä, mutta ei vaikuttanut merkittävästi imeytyneen lääkeaineen määrään.

Hypokalemian mahdollisuus on otettava huomioon käytettäessä reboksetiinia samanaikaisesti kaliumvarastoja kuluttavien diureettien kanssa, vaikka tätä koskevia tietoja kliinisistä tutkimuksista ei olekaan käytettävissä.

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa in vivo moniannostutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittävää interaktiota fluoksetiin ja reboksetiin välillä. Toisenlaista vaikutusta ja turvallisuusprofiilia ei voida sulkea pois, kun potilaille käytetään samanaikaisesti reboksetiinia ja fluoksetiinia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä tutkimustietoa raskaudenaikaisesta altistuksesta reboksetiinille ei ole saatavilla. Markkinoille tulon jälkeen on saatu hyvin vähän turvallisuustietoa raskaudenaikaisesta käytöstä. Tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että reboksetiinista olisi haittaa raskaudelle tai sikiön/vastasyntyneen terveydelle.

Eläinkokeet eivät osoita suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta raskaudelle, alkion/sikiön kehitykselle tai synnytykselle. Joitakin kasvu- ja kehityshäiriöitä on havaittu rotanpoikasilla (ks. kohta 5.3).

Reboksetiinia pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon odotettavissa olevat hyödyt äidille ylittävät sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Imetys

Reboksetiin tiedetään erittyvän äidinmaitoon. Vaikuttavaa ainetta oletetaan siirtyvän äidinmaitoon hyvin vähän. Tietoa ei kuitenkaan ole riittävästi, jotta imeväiseen kohdistuva riski voitaisi poissulkea. Reboksetiinin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita, jos mahdolliset hyödyt ylittävät lapsen kohdistuvan riskin.

Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa reboksetiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyysparametreihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka reboksetiinin vaikutus psykomotoriseen suorituskyykyyn on osoitettu lähes olemattomaksi terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, kaikki psyykenlääkkeet voivat heikentää arviointikykyä tai taitoja. Potilasta on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta autoa ajaessaan tai käyttäessään vaarallisia koneita, kunnes hän on melko varma, ettei lääkehoito ole vaikuttanut suorituskyykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa reboksetiinia annettiin yli 2 100 potilaalle, joista noin 250 sai reboksetiinia vähintään vuoden ajan.

Taulukossa 1 (alla) esitetyt tiedot on yhteenveto haittavaikutuksista, joita on ilmennyt reboksetiinihoitoa saaneilla potilailla ≤ 8 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Taulukko sisältää myös haittavaikutuksia, joita on ilmennyt valmisteen markkinoille tulon jälkeen (yleisyys ei tiedossa).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1000)	Tuntematon
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	Vähentynyt ruokahalu			Hyponatremia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
Unettomuus	Kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus*			Aggressiivinen käytös, hallusinaatiot, itsemurha-ajatukset/-käyttäytyminen**
<i>Hermosto</i>				
Huimaus	Päänsärky, parestesia*, akatisia, makuaisiin muutos			
<i>Silmät</i>				
	Silmän akkommodaatiohäiriö	Mydriaasi*	Glaukooma*	Silmänpaineen nousu
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		Kiertohuimaus		
<i>Sydän</i>				
	Takykardia, sydämentykytys			
<i>Verisuonisto</i>				
	Vasodilataatio, hypotensio, hypertensio*			Kehon ääreis- ja kärkeisien kylmyys, Raynaud'in ilmiö
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Suun kuivuminen, ummetus, pahoinvointi*	Oksentelu*			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
Hyperhidroosi	Ihottuma*			Allerginen dermatiitti
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
	Tunne virtsarakon epätäydellisestä tyhjenemisestä, virtsatie tulehdus, dysuria, virtsaumpi			
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Erektiohäiriö, kipu siemensyöksyssä, siemensyöksyn viivästyminen			Kipu kiveksissä
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	Vilunväristykset			Ärtävyys

* näitä haittavaikutuksia on ilmennyt myös valmisteiden markkinoille tulon jälkeen

** Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu reboksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lumekontrolloidussa tutkimuksissa (≤ 8 viikkoa) haittavaikutuksia ilmeni noin 80 %:lla reboksetiinihoitoa ja noin 70 %:lla lumelääkettä saaneelta potilaalta. Noin 9 % reboksetiinihoitoa ja noin 5 % lumelääkettä saaneen potilaan hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi.

Pitkäaikaista siedettävyyttä tutkittiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 143 reboksetiinia saanutta ja 140 lumelääkettä saanutta aikuispotilasta. Pitkäaikaishoidossa uutena esiintyneitä haittavaikutuksia ilmeni 28 %:lla reboksetiini ryhmän potilaista ja 23 %:lla lumeryhmän potilaista. Niiden vuoksi hoito oli keskeytettävä ensin mainitussa ryhmässä 4 %:lla ja viimeksi mainitussa ryhmässä 1 %:lla potilaista. Yksittäisten haittavaikutusten riski oli reboksetiinilla ja lumelääkkeellä suurin piirtein yhtä suuri. Pitkäaikaistutkimuksissa ei esiintynyt yhtään sellaista yksittäistä haittavaikutusta, jota ei olisi todettu lyhytaikaisessa hoidossa.

Lyhytaikaisissa kontrolloidussa tutkimuksissa, joihin osallistui masennuspotilaita, hoidon aikana ilmenneiden oireiden ilmaantuvuudessa ei huomattu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä, lukuun ottamatta urologisia tapahtumia (esim. tunne virtsarakon epätäydellisestä tyhjenemisestä, virtsaamisvaikeuksia ja lisääntynyt virtsaamistiheys), joita ilmoitettiin prosentuaalisesti useammin reboksetiinilla hoidetuilla miespotilailla (31,4 % [143/456]) kuin reboksetiinilla hoidetuilla naispotilailla (7,0 % [59/847]). Sen sijaan lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla urologisten tapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä miespotilailla (5,0 % [15/302]) että naispotilailla (8,4 % [37/440]).

Iäkkäillä potilailla kaikkien ja yksittäisten haittavaikutusten esiintymistiheys ei ylittänyt yllä mainittuja lukuja.

Myyntilupahakemusta edeltäneissä kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamisen jälkeen ilmeni uusia oireita ja merkkejä noin 5 %:lla reboksetiinia ja noin 4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen spontaanin haittavaikutusten raportointijärjestelmän kautta on ilmoitettu muutamissa tapauksissa vieroitusoireita, kuten pääsärkyä, heitehuimausta, hermostuneisuutta ja pahoinvointia. Näiden ilmoitusten perusteella ei kuitenkaan todettu mitään yhteneväisiä haittavaikutuksia reboksetiinihoidon lopettamisen yhteydessä.

Niissä lyhytaikaisissa masennustutkimuksissa, joissa sydämensykettä arvioitiin EKG:llä, reboksetiiniin liittyi sydämensykkeen tiheneminen keskimäärin 6–12 lyönnillä minuutissa lumelääkkeeseen verrattuna.

Kaikissa lyhytaikaisissa kontrolloidussa masennustutkimuksissa pulssin keskimääräinen muutos (sydämenlyöntinä minuuttia kohti) oli reboksetiinilla hoidetuilla potilailla 3,0 seisottaessa, 6,4 istuttaessa ja 2,9 selinmakuulla. Vastaavat luvut samoissa asennoissa olivat lumelääkettä saaneilla potilailla 0, 0 ja -0,5. Näissä samoissa tutkimuksissa 0,8 % reboksetiinilla hoidetuista potilaista keskeytti lääkehoidon sydämen tiheilyöntisyyden takia verrattuna 0,1 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eläimillä tehdyt akuuttia toksisuutta koskevat tutkimukset osoittavat, että lääkkeen farmakologisesti aktiivisten annosten toksisuus on hyvin vähäinen ja että sen turvallisuusmarginaali on leveä. Kliiniset merkit ja kuolinsyy liittyivät keskushermoston stimulaatioon (lähinnä kouristusoireita).

Kliinisissä tutkimuksissa muutamat potilaat saivat suositeltua suurempia annoksia (12–20 mg/vrk) muutamasta päivästä muutama viikkoon: uusina ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ortostaattinen hypotensio, ahdistuneisuus ja hypertensio. Iäkkäät potilaat saattavat olla yliannostukselle erityisen herkkiä.

Myyntilupahakemusta edeltäneissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin 5 yliannostustapausta pelkällä reboksetiinilla tai yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. Yksi potilaista nautti pelkkää reboksetiinia suun kautta 52 mg ja toinen potilas otti sitä 20 mg yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. Loput 3 potilasta ottivat reboksetiinia tuntemattoman määrän. Kaikki 5 potilasta toipuivat täysin. Pelkällä reboksetiinilla sattuneissa yliannostustapauksissa ei raportoitu EKG-poikkeavuuksia, koomaa eikä kouristuksia.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu muutama yliannostustapaus pelkkää reboksetiinia saaneilla potilailla: yksikään tapauksista ei johtanut kuolemaan. Ei-kuolemaan johtaneissa yliannostustapauksissa potilaiden on raportoitu ottaneen reboksetiinia jopa 240 mg. Yksi kuolemaan johtanut yliannostustapaus on raportoitu, ja siinä potilas oli nauttinut reboksetiinia yhdessä amitriptyliinin kanssa (ei tietoa annoksista).

Yliannostustapauksessa suositellaan sydämen toiminnan ja peruselintoimintojen seuranta. Yleinen oireenmukainen tukihoido ja/tai potilaan oksennuttaminen voi olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06A X18

Reboksetiini on erittäin selektiivinen ja potenti noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Sillä on vain vähäinen vaikutus 5-HT:n takaisinottoon eikä lainkaan vaikutusta dopamiinin takaisinottoon.

Noradrenaliinin takaisinoton estoa ja siitä aiheutuvia noradrenaliinin saatavuuden lisääntymistä synapsiraossa ja muutoksia noradrenergisessä transmissiossa pidetään tunnettujen masennuslääkkeiden eräinä tärkeimpinä vaikutusmekanismeina.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että reboksetiinilla ei ole merkittävää sitoutumistaipumusta adrenergisiin (α_1 , α_2 , β) eikä muskariinireseptoreihin. Kuvausten mukaan näiden reseptoreiden salpaukseen liittyy muiden masennuslääkkeiden käytön yhteydessä kardiovaskulaarisia, antikolinergisia ja sedatiivisia haittavaikutuksia. Vaikka reboksetiini ei sitoudu *in vitro* α_1 - tai α_2 -adrenoreseptoreihin, vaikutusta α -adrenoreseptoreiden toimintaan *in vivo* ei kuitenkaan voida poissulkea suurilla annoksilla käytettäessä.

Post hoc ositetussa analyysissä, jossa käytettiin 11 lumekontrolloidun tutkimuksen (yhteensä 2400 potilasta) tietoja, lievää tai kohtalaista masennusta sairastavien reboksetiini- ja lumeryhmän potilaiden välillä ei havaittu merkitsevää eroa, kun tarkasteltiin vastetta ensisijaiseen päätetapahtumaan (The Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) 21 kohdan asteikko). Teho osoitettiin selvästi vain potilailta, joilla oli vaikea tai hyvin vaikea masennus. Näistä tutkimuksista löytyy vain rajoitetusti tehotietoa reboksetiinin käytöstä lievästi tai kohtalaisesti masentuneille potilaille.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annetaan 4 mg reboksetiinia kerta-annoksena suun kautta, huippupitoisuus (noin 130 ng/ml) saavutetaan kahden tunnin kuluessa annostelusta. Tutkimustulosten mukaan aineen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on vähintään 60 %.

Reboksetiinin pitoisuus plasmassa pienenee monoeksponentiaalisesti ja puoliintumisaika on noin 13 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan viiden päivän kuluessa. Farmakokineetiikan lineaarisuus on osoitettu suun kautta annetuilla kerta-annoksilla kliinisesti suositellulla annosvälillä.

Lääke näyttää jakautuvan elimistön koko nestetilaan. Reboksetiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 97-prosenttisesti nuorilla ja 92-prosenttisesti iäkkäillä (affiniteetti alfa-1-hapan glykoproteiiniin on selvästi suurempaa kuin affiniteetti albumiiniin). Lääkkeen pitoisuus ei vaikuta merkittävästi sitoutumisasteeseen.

Reboksetiini metaboloituu pääasiassa *in vitro* sytokromi P4503A:n (CYP3A4) välityksellä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, ettei reboksetiini estä seuraavien sytokromi P450 -isoentsyymien aktiivisuutta: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1. Reboksetiini estää sekä CYP2D6:ta että CYP3A4:ää ja sen sitoutumisaffiniteetti on vähäistä. Sillä ei kuitenkaan ole osoitettu vaikutusta näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden puhdistumaan *in vivo*. Varovaisuutta on noudatettava, jos reboksetiinia määrätään samanaikaisesti potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa.

Radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 78 % kulkeutui virtsaan. Vaikka lääke esiintyy yleisessä verenkierrossa ensisijaisesti muuttumattomassa muodossa (70 % kokonaisradioaktiivisuudesta AUC-arvona mitattuna), vain 10 % annoksesta kulkeutuu virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Nämä löydökset viittaavat siihen, että reboksetiini eliminoituu pääosin biotransformaation kautta ja että metaboliittien muodostuminen rajoittaa niiden erittymistä. Tärkeimmät tunnistetut metaboliaritit ovat 2-O-dealkylaatio, etoksifenoksirenkään hydroksylaatio ja morfoliinirenkään oksidaatio ja sen jälkeen osittainen tai täydellinen glukuro- tai sulfokonjugaatio.

Lääke on saatavana raseemisena seoksena (kokeellisissa malleissa molemmat enantiomeerit ovat aktiivisia): kiraalista inversiota tai enantiomeerien välistä farmakokineettistä interferenssiä ei ole havaittu. Potentimman SS-enantiomeerin pitoisuus plasmassa on noin kaksi kertaa pienempi ja kulkeutuminen virtsaan kaksi kertaa suurempaa kuin vastaenantiomeerin. Näiden kahden enantiomeerin terminaalisisissa puoliintumisajoissa ei todettu merkittäviä eroja.

Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla on havaittu, että systeeminen altistus ja puoliintumisaika noin kaksinkertaistuvat. Samankaltaisia löydöksiä tai hieman suurempia (3-kertaisia) systeemisiä altistuksia esiintyy myös iäkkäillä potilailla verrattuna nuoriin terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Reboksetiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- tai nisäkässoluissa *in vitro* mutta aiheutti kromosomipoikkeavuuksia ihmisen lymfosyyteissä *in vitro*. Reboksetiini ei aiheuttanut DNA-vaurioita hiivasoluissa eikä rotan maksasoluissa *in vitro*. Se ei aiheuttanut kromosomivaurioita hiiren mikrotumatestissä *in vivo* eikä lisännyt kasvainten ilmaantuvuutta hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

Hemosideroosia ilmoitettiin vain rottien toksisuustutkimuksissa.

Tällä yhdisteellä ei ole osoitettu eläintutkimuksissa teratogeenisiä vaikutuksia eikä muitakaan vaikutuksia yleiseen lisääntymiskykyyn. Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa suun kautta annettu reboksetiini (annos ≤ 90 mg/kg/vrk) ei muuttanut parittelukäyttäytymistä, hedelmällisyyttä

eikä yleistä lisääntymiskykyä.

Annostukset, jotka tuottivat ihmiselle hoitopitoisuuden plasmassa, heikensivät rotanpoikasten kasvua ja kehitystä ja aiheuttivat niille pitkäkestoisia käyttäytymismuutoksia.

Rotilla reboksetiini kulkeutuu maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Krospovidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vesipitoinen
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit ovat joko meripihkanvärisessä tyypin III lasipurkissa, joka on suljettu alumiinisella sinetöidyllä kierrekorkilla, jossa on polyeteenistä valmistettu aluskorkki, tai läpikuultamattomissa Al-PVDC/PVC-PVDC-läpipainoliuskossa.

Yksi pakkaus sisältää: 10, 20, 50, 60, 100, 120 tai 180 tablettia läpipainopakkauksessa ja 60 tablettia lasipurkissa.

Kerrannaispakkaukset: 3 x 60, 5 x 60 ja 10 x 60 tablettia läpipainopakkauksessa; ja 3 x 60, 5 x 60 ja 10 x 60 tablettia lasipurkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17.11.1997

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 25.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.12.2015