

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EDRONAX 4 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 4 mg de réboxétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés :

Comprimés blancs, ronds, convexes, avec une rainure de sécabilité sur un côté. Ils portent la lettre P à gauche et la lettre U à droite de la rainure. Le verso du comprimé est marqué "7671". Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La réboxétine est indiquée dans le traitement aigu des troubles dépressifs/de la dépression majeure et comme traitement d'entretien chez les patients ayant bien répondu au traitement initial.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose thérapeutique recommandée est de 4 mg deux fois par jour (8 mg/jour) par voie orale. La dose thérapeutique totale peut être administrée dès le début du traitement. Après 3-4 semaines, elle peut être portée à 10 mg/jour en cas de réponse clinique insuffisante. La dose quotidienne maximale ne peut pas dépasser 12 mg. La dose minimale efficace n'a pas encore été déterminée.

Patients âgés

Chez les patients âgés, des études cliniques ont été réalisées à la dose de 2 mg deux fois par jour. L'efficacité et la sécurité du produit n'ont cependant pas été évaluées dans des conditions contrôlées par placebo. Comme c'est le cas pour les autres antidépresseurs n'ayant pas été étudiés dans des conditions contrôlées par placebo, la réboxétine ne peut pas être recommandée.

Population pédiatrique

L'utilisation de la réboxétine est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux ou hépatiques

La dose initiale chez les insuffisants rénaux ou hépatiques est de 2 mg deux fois par jour. Elle peut être augmentée en fonction de la tolérance du patient.

Mode d'administration

La réboxétine est destinée à l'usage oral.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

L'utilisation de la réboxétine est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, une décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

La réboxétine n'ayant pas été testée chez les sujets présentant des troubles convulsifs dans les études cliniques et quelques rares cas de convulsions ayant été signalés dans les études cliniques, on n'administrera le produit que sous surveillance médicale stricte chez les sujets ayant des antécédents de troubles convulsifs. Si des convulsions apparaissent, le traitement sera interrompu.

Syndrome sérotoninergique

Le développement d'un syndrome sérotoninergique pouvant engager le pronostic vital a été rapporté avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris la réboxétine seule, et avec l'administration simultanée d'autres médicaments sérotoninergiques (par exemple, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS], autres IRSN, triptans, antidépresseurs tricycliques et tétracycliques, lithium, opioïdes [par exemple, buprénorphine], tryptophane, buspirone, inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO] et millepertuis) (voir rubrique 4.5).

Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental (par exemple, confusion, agitation, hallucinations, délire et coma) ; une instabilité autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie, diaphorèse et bouffées vasomotrices) ; des anomalies neuromusculaires (par exemple, tremblements, rigidité, clonus et hyperréflexie) ; des signes et symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). Les patients doivent être surveillés en vue de détecter toute survenue d'un syndrome sérotoninergique.

L'administration simultanée d'IMAO (y compris le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO non-sélectif réversible) et le bleu de méthylène) et de réboxétine est à éviter, en raison du risque potentiel (effet de type tyramine) dû à leurs mécanismes d'action.

L'administration simultanée de réboxétine et d'autres antidépresseurs (tricycliques, IMAO, ISRS et lithium) n'a pas été évaluée dans des études cliniques.

Si l'administration simultanée de réboxétine et d'autres médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifiée, une observation attentive du patient est recommandée, en particulier lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés du risque potentiel de syndrome sérotoninergique. Le traitement par réboxétine et tout agent sérotoninergique concomitant doit être immédiatement interrompu si les événements ci-dessus se produisent, et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré.

Comme pour tous les autres antidépresseurs, on a observé des épisodes de manie/hypomanie pendant les études cliniques. Une surveillance étroite des sujets bipolaires est dès lors recommandée.

Suicide/Pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Etant donné que l'amélioration peut ne pas se produire durant les premières semaines du traitement ou au-delà, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à l'apparition d'une amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premiers stades de la guérison.

Les patients qui ont des antécédents d'événement de type suicidaire et ceux qui ont un niveau important d'idées suicidaires avant le début du traitement sont connus pour être à risque plus élevé d'avoir des pensées suicidaires ou de commettre des tentatives de suicide et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les antidépresseurs chez l'adulte atteint de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, en particulier des patients à haut risque, sera exercée pendant le traitement, surtout en début de traitement et après une modification de la dose. Les patients (et les soignants des patients) seront avertis de la nécessité d'être attentifs à la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement ou de pensées suicidaires et de changements inhabituels du comportement et de demander immédiatement un avis médical si ces symptômes se manifestent.

L'expérience clinique de la réboxétine est limitée chez les patients atteints de maladies systémiques additionnelles graves. Il convient de soumettre à un contrôle strict les patients avec rétention urinaire actuellement établie, hypertrophie prostatique, glaucome et antécédents de maladie cardiaque.

Lors d'administration de doses supérieures à la dose maximale recommandée, on a observé une fréquence d'hypotension orthostatique plus élevée qu'avec les doses recommandées. On sera particulièrement prudent lors de l'administration de réboxétine en même temps que des médicaments ayant un effet hypotenseur.

On ne dispose pour l'instant que d'une expérience clinique limitée de la réboxétine dans le traitement de longue durée chez les patients âgés. Dans cette population, on a observé une diminution de la kaliémie moyenne à partir de la 14^{ème} semaine de traitement. Cette diminution n'a cependant jamais dépassé 0,8 mmol/l et les taux de potassium n'ont jamais baissé en dessous des valeurs normales.

De la mydriase a été rapportée en association avec la réboxétine ; pour cette raison, la prudence s'impose lorsque la réboxétine est prescrite chez les patients avec une pression intraoculaire élevée ou chez ceux à risque de glaucome aigu à angle fermé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études de métabolisation *in vitro* montrent que la réboxétine est surtout métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 ; la réboxétine n'est pas métabolisée par le CYP2D6. Par conséquent, des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, néfazodone, érythromycine et fluvoxamine) pourraient augmenter les taux plasmatiques de la réboxétine. Dans une étude réalisée chez des volontaires sains, le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté les taux plasmatiques des énantiomères de la réboxétine d'environ 50%. En raison de la marge thérapeutique étroite de la réboxétine, l'inhibition de son élimination constitue un problème important. La réboxétine ne peut dès lors pas être administrée en même temps que des médicaments connus pour leur action inhibitrice sur le CYP3A4, tels que les antimycosiques azolés, les antibiotiques macrolides, tels que l'érythromycine, ou la fluvoxamine.

De faibles taux sériques de réboxétine ont été rapportés lors d'administration simultanée d'inducteurs du CYP3A4 tels que le phénobarbital et la carbamazépine. Des exemples d'autres inducteurs du CYP3A4 susceptibles de réduire les taux sériques de réboxétine incluent de manière non exhaustive la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis.

Des études *in vitro* ont démontré que la réboxétine n'inhibe pas l'activité des isoenzymes suivantes du cytochrome P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2E1. On ne doit pas s'attendre à des interactions pharmacocinétiques avec des substances qui sont métabolisées par ces enzymes. A des concentrations qui dépassent celles utilisées en pratique clinique, la réboxétine inhibe le CYP2D6 et le CYP3A4, mais les résultats d'études *in vivo* suggèrent que des interactions sont peu probables avec d'autres médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes.

On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique réciproque entre la réboxétine et le lorazépam. Lors de leur administration concomitante chez des volontaires sains, on a observé une somnolence légère à modérée ainsi qu'une accélération orthostatique de courte durée de la fréquence cardiaque.

La réboxétine n'a pas semblé potentialiser l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives des volontaires sains.

Médicaments sérotoninergiques

La sérotonine est formée à partir du tryptophane alimentaire et stockée dans le terminal présynaptique. Elle est libérée dans la synapse où elle agit sur les terminaux présynaptiques et postsynaptiques et est ramenée dans le terminal présynaptique pour être dégradée par la monoamine-oxydase. L'administration concomitante avec tout autre médicament qui augmente la quantité de sérotonine libre dans la synapse comporte le risque d'induire un syndrome sérotoninergique. Les médicaments à prendre en compte sont ceux qui inhibent la recapture de la sérotonine (ISRS, IRSN, tricycliques et opioïdes) ; ceux qui inhibent le catabolisme de la sérotonine (IMAO, triptans, millepertuis) ; ceux qui augmentent la production de sérotonine (L-tryptophane) ; ceux qui libèrent la sérotonine (opioïdes tels que la buprénorphine) ; ceux qui agissent directement sur les récepteurs de la sérotonine (triptans, lithium, opioïdes) ; et ceux qui agissent par d'autres mécanismes (lithium, tricycliques, tétracycliques et opioïdes) (voir rubrique 4. 4).

Les effets indésirables les plus graves, voire le décès, ont été rapportés suite à l'administration simultanée de certains médicaments sérotoninergiques et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO). Par conséquent, les inhibiteurs de la MAO doivent être interrompus au moins 2 semaines avant l'instauration prudente du traitement par réboxétine. La durée exacte de cette période peut varier et dépend de l'inhibiteur de la MAO utilisé, de la durée de son administration et de la dose utilisée (voir rubrique 4.4).

Avant de commencer le traitement par réboxétine, il convient d'évaluer soigneusement les antécédents médicamenteux et d'interroger les patients sur leur consommation de médicaments en vente libre, de médicaments à base de plantes et de drogues illicites. L'administration simultanée de réboxétine et d'autres médicaments ayant un effet sérotoninergique doit être évitée dans la mesure du possible. Lorsque l'administration simultanée est inévitable, la dose efficace la plus faible de réboxétine doit être utilisée et les patients doivent être surveillés.

L'administration simultanée d'IMAO (y compris le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO non-sélectif réversible) et le bleu de méthylène) et de réboxétine est à éviter en raison du risque potentiel (effet tyraminique) dû à leurs mécanismes d'action.

L'administration simultanée de réboxétine et d'autres antidépresseurs (tricycliques, IMAO, ISRS et lithium) n'a pas été évaluée dans des études cliniques.

L'administration simultanée de dérivés de l'ergot de seigle et de réboxétine pourrait provoquer une augmentation de la tension artérielle.

L'ingestion d'aliments ralentit l'absorption de la réboxétine mais n'influence pas significativement son degré d'absorption.

Bien que l'on ne dispose d'aucune donnée clinique, la possibilité d'une hypokaliémie en cas d'administration simultanée de diurétiques augmentant la perte de potassium doit être envisagée.

Dans une étude *in vivo* à dose multiple conduite chez des volontaires sains, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre la fluoxétine et la réboxétine. Chez les patients, un effet et un profil de sécurité différents ne peuvent pas être exclus en cas d'association de réboxétine et de fluoxétine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données d'études cliniques sur l'exposition à la réboxétine pendant la grossesse. Les données de sécurité récoltées après commercialisation sur un nombre très limité de grossesses exposées n'indiquent toutefois pas d'effets indésirables de la réboxétine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Les études chez l'animal en général n'ont pas montré d'effets néfastes directs ou indirects par rapport à la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal ou la parturition. Des troubles de la croissance et du développement ont été observés chez des rats nouveau-nés (voir rubrique 5.3).

La réboxétine ne peut être utilisée durant la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus en développement.

Allaitement

La réboxétine est excrétée dans le lait maternel. Bien qu'il soit attendu que la concentration de substance active passant dans le lait maternel soit très faible, les informations pour exclure un risque pour le nourrisson sont insuffisantes. L'utilisation de la réboxétine durant l'allaitement peut être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportent sur le risque pour l'enfant.

Fertilité

Il n'y a pas de données d'études cliniques disponibles sur la fertilité. Cependant, aucun effet sur les paramètres de fertilité n'a été observé dans les études effectuées chez les animaux (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bien qu'il ait été démontré que la réboxétine a un effet négligeable sur les performances psychomotrices de volontaires sains, tout médicament psychoactif peut altérer le jugement ou les aptitudes des patients. Il convient d'inciter les patients à la prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient assez certains que leurs performances n'ont pas été affectées.

4.8 Effets indésirables

Plus de 2100 patients ont reçu de la réboxétine dans le cadre des études cliniques; environ 250 d'entre eux ont reçu de la réboxétine pendant au moins 1 an.

Les informations mentionnées dans le *tableau 1* suivant sont un sommaire des effets indésirables qui sont observés chez des patients traités avec de la réboxétine pendant des études cliniques contrôlées contre placebo d'une durée de 8 semaines ou moins. Ce tableau comprend en outre les effets indésirables observés pendant la pharmacovigilance (fréquence indéterminée).

Tableau 1: Effets indésirables

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				
	Diminution de l'appétit			Hyponatrémie
<i>Affections psychiatriques</i>				
Insomnie	Agitation*, Anxiété*			Comportement agressif, hallucinations, pensées/comportement suicidaires**
<i>Affections du système nerveux</i>				
Etourdissements	Céphalées, paresthésie*, acathésie, dysgueusie			Syndrome sérotoninergique*
<i>Affections oculaires</i>				
	Troubles d'accommodation	Mydriase*	Glaucome*	Pression intraoculaire élevée
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
		Vertiges		
<i>Affections cardiaques</i>				
	Tachycardie, palpitations			
<i>Affections vasculaires</i>				
	Vasodilatation, hypotension, hypertension*			Froideur des extrémités, phénomène de Raynaud
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Sécheresse buccale, constipation, nausées*	Vomissements*			
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
Hyperhidrose	Eruption cutanée*			Dermatite allergique
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				
	Sensation de vidange incomplète de la vessie, infection des voies urinaires, dysurie, rétention urinaire			
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
	Dysfonction érectile, douleur lors de l'éjaculation, éjaculation ralentie			Douleur testiculaire
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
	Frissons			Irritabilité

* Ces effets indésirables se produisaient aussi pendant la pharmacovigilance.

** Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par réboxétine ou peu de temps après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Dans les études contrôlées contre placebo d'une durée de 8 semaines ou moins, des effets indésirables ont été rapportés chez environ 80% des patients traités par réboxétine et chez environ 70% des patients traités par placebo. Les taux d'arrêt à cause d'effets indésirables étaient environ 9% et 5% pour respectivement les patients sous réboxétine et sous placebo.

En ce qui concerne la tolérance à long terme, 143 patients adultes sous réboxétine et 140 sous placebo ont participé à une étude de longue durée, contrôlée par placebo. Des effets indésirables sont apparus de novo dans le cadre du traitement à long terme chez 28% des sujets du groupe réboxétine et chez 23% des sujets du groupe placebo ; ils ont impliqué l'arrêt du traitement dans 4% et 1% des cas respectivement. Le risque d'apparition d'un effet indésirable spécifique était identique sous réboxétine et sous placebo. Parmi les effets indésirables spécifiques observés dans les études à long terme, on n'en a observé aucun qui n'avait pas encore été décrit dans le cadre du traitement à court terme.

Dans les études contrôlées à court terme menées chez des patients atteints de dépression, on n'a pas observé de différences cliniquement significatives entre les sexes en ce qui concerne la fréquence des symptômes liés au traitement, à l'exception des troubles urologiques (tels que sensation de vidange incomplète de la vessie, dysurie et pollakiurie) qui ont été rapportés plus souvent chez les patients de sexe masculin traités par réboxétine (31,4% [143/456]) que chez les patients de sexe féminin traités par réboxétine (7,0% [59/847]). Par contre, la fréquence des effets secondaires urologiques a été comparable chez les hommes (5,0% [15/302]) et les femmes (8,4% [37/440]) traités par placebo.

Chez les sujets âgés, la fréquence totale des effets indésirables et la fréquence de chaque effet indésirable n'était pas supérieure aux valeurs mentionnées plus haut.

Dans les études cliniques menées avant la commercialisation du produit, les signes et symptômes signalés de novo après l'interruption du traitement se sont produits chez environ 5% des patients traités par réboxétine et chez environ 4% des patients traités par placebo. Dans l'expérience post-commercialisation, il y a eu quelques notifications spontanées de symptômes de manque incluant céphalées, vertiges, nervosité et nausées ; toutefois, ces rapports n'ont pas mis en évidence un schéma constant des événements suite à l'arrêt du traitement par réboxétine.

Dans ces études à court terme menées dans la dépression et dans lesquelles la fréquence cardiaque a été évaluée par ECG, la réboxétine a été associée à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 6 à 12 battements par minute par rapport au placebo.

Dans toutes les études contrôlées à court terme menées dans la dépression, la modification moyenne du pouls (en battements par minute) chez les patients sous réboxétine était de 3,0 ; 6,4 et 2,9 en position debout, assise et couchée, comparé à 0 ; 0 et - 0,5 chez les patients sous placebo contrôlés dans les positions correspondantes. Dans ces mêmes études, 0,8% des patients sous réboxétine ont arrêté le médicament en raison d'une tachycardie, comparé à 0,1% des patients sous placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les études de toxicité aiguë effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité très faible, avec une marge de sécurité importante pour les doses pharmacologiquement actives. Les symptômes cliniques et les causes de décès étaient liés à une stimulation du SNC (essentiellement des symptômes convulsifs).

Dans quelques rares cas, des doses supérieures aux doses recommandées ont été administrées (12 mg à 20 mg/jour) pendant une période allant de quelques jours à quelques semaines dans le cadre d'études cliniques ; les symptômes rapportés de novo incluaient de l'hypotension orthostatique, de l'anxiété et de l'hypertension. Les patients âgés seraient particulièrement sensibles au surdosage.

Dans les études cliniques menées avant la commercialisation du produit, il y a eu 5 rapports de surdosage avec la réboxétine seule ou combinée à d'autres produits pharmacologiques. La quantité de réboxétine ingérée a été de 52 mg en monothérapie chez 1 patient et de 20 mg en combinaison avec d'autres médicaments chez un autre patient. Les 3 autres patients avaient pris des quantités inconnues de réboxétine. Les 5 patients se sont rétablis complètement. On n'a pas rapporté d'anomalies ECG, de coma ni de convulsions après un surdosage en réboxétine seule.

Dans l'expérience post-commercialisation, il y a eu peu de rapports de surdosage chez des patients qui n'avaient pris que de la réboxétine ; aucun cas ne s'est révélé fatal. Des surdosages sans issue fatale ont été rapportés chez des patients qui avaient pris jusqu'à 240 mg de réboxétine. On a fait état d'un surdosage fatal chez un patient qui avait pris de la réboxétine combinée à de l'amitriptyline (doses inconnues).

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux. Des mesures de soutien symptomatiques générales et/ou l'induction de vomissements peuvent s'avérer nécessaires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs,
Code ATC : N06A X18

Mécanisme d'action

La réboxétine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de la recapture de la noradrénaline. Elle n'a qu'un effet limité sur la recapture de la 5-HT et n'a aucune influence sur la capture de la dopamine.

L'inhibition de la recapture de la noradrénaline et l'augmentation consécutive de sa disponibilité au niveau de la fente synaptique ainsi que la modification de la transmission noradrénergique constituent, d'après certaines informations, les principaux mécanismes d'action des antidépresseurs connus.

Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont montré que la réboxétine n'avait aucune affinité significative pour les récepteurs adrénergiques (α_1 , α_2 , β) et muscariniques; l'antagonisme de ces récepteurs semble associé aux effets indésirables cardiovasculaires, anticholinergiques et sédatifs décrits pour les autres antidépresseurs.

La réboxétine n'a, *in vitro*, aucune affinité de liaison pour les récepteurs α_1 - ou α_2 -adrénergiques; cependant à des doses élevées, il n'est pas possible, *in vivo*, d'exclure une interférence fonctionnelle avec les récepteurs α -adrénergiques.

Efficacité cliniques

Dans une analyse post-hoc stratifiée des données issues de 11 essais contrôlés contre placebo portant sur 2400 patients, les taux de réponse sur le critère d'évaluation primaire (échelle HAMD à 21 items) n'ont montré aucune différence statistique entre la réboxétine et le placebo chez les patients souffrant de dépression légère à modérée. L'efficacité a été clairement démontrée chez les patients souffrant de dépression sévère ou très sévère uniquement. Les données de l'efficacité disponibles sur l'utilisation de la réboxétine chez les patients souffrant de dépression légère à modérée issues de ces essais sont limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une dose unique de 4 mg de réboxétine chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques d'environ 130 ng/ml étaient atteintes dans les 2 heures suivant l'administration. Il semble que la biodisponibilité absolue de la réboxétine soit de l'ordre de minimum 60%.

Distribution

Le produit semble être distribué dans l'ensemble du volume corporel. La réboxétine est liée à raison de 97% aux protéines plasmatiques humaines chez les adultes jeunes et à raison de 92 % chez les sujets âgés (avec une affinité nettement plus élevée pour l'alpha-1-glycoprotéine acide que pour l'albumine), et ce, de manière significativement indépendante de la concentration du médicament.

Biotransformation et élimination

La quantité de radioactivité excrétée dans les urines représente 78% de la dose. Bien que le produit soit essentiellement présent dans la circulation sous forme inchangée (70% de la radioactivité totale, en termes d'AUC), 10% seulement de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ces observations suggèrent que la biotransformation détermine l'élimination globale de la réboxétine et que l'excrétion des métabolites est limitée par leur formation. Les principales voies métaboliques identifiées sont la 2-O-désalkylation, l'hydroxylation du cycle éthoxyphénoxy et l'oxydation du cycle morpholine, suivies d'une glucuronidation ou d'une sulfoconjugaison partielle ou complète.

Le produit est présenté sous forme de mélange racémique (les deux énantiomères sont actifs dans les modèles expérimentaux) ; on n'a observé aucune inversion chirale ni interférence pharmacocinétique réciproque entre les deux énantiomères. Les taux plasmatiques de l'énantiomère SS plus puissant sont environ deux fois moindres et l'excrétion urinaire deux fois plus élevée que ceux de l'autre énantiomère. On n'a observé aucune différence significative entre les deux énantiomères en ce qui concerne les demi-vies terminales.

On a observé une augmentation de l'exposition systémique et de la demi-vie pouvant atteindre 200% chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. En cas d'exposition systémique, des augmentations équivalentes ou supérieures (jusqu'à 300%) ont été observées chez les sujets âgés par rapport à de jeunes volontaires sains.

Linéarité/non-linéarité

Les taux plasmatiques de réboxétine ont diminué de manière mono-exponentielle, avec une demi-vie d'environ 13 heures. L'état d'équilibre (steady-state) est atteint en 5 jours. La linéarité de la pharmacocinétique a été établie pour les doses orales uniques dans la fourchette thérapeutique recommandée.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La réboxétine est principalement métabolisée *in vitro* par le cytochrome P4503A (CYP3A4). Des études *in vitro* ont démontré que la réboxétine n'inhibe pas l'activité des isoenzymes suivantes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2E1.

La réboxétine inhibe aussi bien le CYP2D6 que le CYP3A4 avec de faibles affinités de liaison, mais il s'est avéré qu'elle n'avait pas d'effet sur la clairance *in vivo* des médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes. La réboxétine doit être prescrite avec prudence en combinaison avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

5.3 Données de sécurité préclinique

La réboxétine n'a pas induit de mutations géniques dans les cellules bactériennes ou les cellules de mammifères *in vitro* mais a induit des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains *in vitro*. La réboxétine n'a pas causé de lésions d'ADN dans les cellules de levures ou les hépatocytes de rat *in vitro*. La réboxétine n'a pas provoqué de lésions chromosomiques dans un test du micronucleus chez la souris *in vivo* et n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs dans les études de carcinogénicité chez le rat et la souris.

De l'hémorragie a été rapportée dans les études de toxicité chez le rat uniquement.

Les études effectuées chez les animaux n'ont mis en évidence aucun effet tératogène ni aucun autre effet du médicament sur la capacité globale de reproduction. Dans les études de fertilité chez les rats, la réboxétine n'a pas altéré le comportement d'accouplement, la fertilité ou la capacité générale de reproduction à des doses orales allant jusqu'à 90 mg/kg/jour.

Des doses qui induisent des concentrations plasmatiques figurant dans la zone thérapeutique chez l'être humain, entraînent une réduction de la croissance et du développement et des modifications du comportement à long terme chez la progéniture des rats.

Chez le rat, la réboxétine est excrétée dans le lait.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Crospovidone
Dioxyde de silice colloïdale hydratée
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Flacon: Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes opaques en aluminium-PVDC/PVC-PVDC ou dans un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un cylindre contenant du gel de silice déshydratant, fermé par un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant, à fermeture par pression et rotation.

Chaque emballage contient: 10, 20, 50, 60, 100, 120, et 180 comprimés sous plaquettes ou 20 et 60 comprimés en flacons.

Emballages multiples de 3 x 60, 5 x 60 et 10 x 60 comprimés sous plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles

8. NUMÉROS D' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Comprimés à 4 mg :
Plaquettes : BE190251 ; LU 2008039738

Flacons : BE665254 ; LU 2008039738

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : 16/01/1998
B. Date du dernier renouvellement : 17/08/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

04/2025

24J08