Edronax

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EDRONAX 4 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 4 mg reboxetine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten:
Witte, ronde, convexe tabletten met een breuklijn aan één kant. Links van de breuklijn staat de letter "P" en rechts van de breuklijn de letter "U". De keerzijde van de tablet is gemerkt met het cijfer "7671". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reboxetine is aangewezen voor de acute behandeling van depressieve aandoeningen/majeure depressie en als onderhoudsbehandeling bij patiënten die initieel goed op de behandeling reageerden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
De aanbevolen therapeutische dosis bedraagt 4 mg tweemaal/dag (dus 8 mg/dag), oraal toegediend. De volledige therapeutische dosis mag gegeven worden van bij de start van de behandeling. Na 3 tot 4 weken mag de dosis opgedreven worden tot 10 mg/dag in geval van een onvolledige klinische respons. De maximale dagelijkse dosis mag 12 mg/dag niet overschrijden. De minimum effectieve dosis werd nog niet vastgesteld.

Bejaarden
Bejaarde patiënten werden onderzocht in klinische studies aan een dosis van 2 mg tweemaal daags. Nochtans werden veiligheid en doeltreffendheid niet geëvalueerd in placebogecontroleerde omstandigheden. Zoals het geval is voor andere antidepressiva die niet bestudeerd werden in placebogecontroleerde omstandigheden, kan reboxetine niet aanbevolen worden.

Pediatrische patiënten
Reboxetine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Nier- of leverfunctiestoornis
De startdosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis bedraagt 2 mg tweemaal daags. Zij kan opgedreven worden afhankelijk van de tolerantie van de patiënt.

Wijze van toediening
Reboxetine is bestemd voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten
Reboxetine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, er nochtans een besluit wordt genomen om te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Aangezien reboxetine nog niet bestudeerd werd bij patiënten met convulsieve stoornissen in klinische studies en aangezien er enkele zeldzame gevallen van convulsies gerapporteerd werden in klinische studies, mag men het product slechts onder strikt medisch toezicht toedienen aan individuen met antecedenten van convulsieve stoornissen. Indien convulsies optreden, moet de behandeling onderbroken worden.

Serotoninesyndroom
De ontwikkeling van een potentieel levensbedreigend serotoninesyndroom is gemeld met serotonine-norepinefrine-heropname-inhibitoren [SNRI's], waaronder alleen reboxetine, en met gelijktijdig gebruik van andere serotonerge geneesmiddelen (bijv. selectieve serotonine-heropname-inhibitoren [SSRI's], andere SNRI's, triptanen, tricyclische en tetracyclische antidepressiva, lithium, opioïden [bijv. buprenorfine], tryptofaan, buspiron, monoamine-oxidase-inhibitoren [MAO-inhibitoren] en sint-janskruid) (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom kan zich manifesteren in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijv. verwardheid, agitatie, hallucinaties, delirium en coma); autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie, diaforese en blozen); neuromusculaire afwijkingen (bijv. tremor, rigiditeit, clonus en hyperreflexie); gastro-intestinale verschijnselen en symptomen (bijv. nausea, braken, diarree). Patiënten dienen te worden bewaakt ter controle op het ontstaan van serotoninesyndroom.

Gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren (met inbegrip van linezolid (een antibioticum dat een reversibele niet specifieke MAO-inhibitor is) en methyleenblauw) en reboxetine dient vermeden te worden in het licht van het potentieel risico (tyramineachtig effect) gebaseerd op hun werkingsmechanismen.

Gelijktijdig gebruik van reboxetine met andere antidepressiva (tricyclische, MAO-inhibitoren, SSRI's en lithium) werd niet geëvalueerd in de klinische studies.

Indien gelijktijdig gebruik van reboxetine met andere serotonerge geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt zorgvuldige observatie van de patiënt geadviseerd, met name tijdens de aanvang van de behandeling en tijdens verhogingen van de dosis (zie rubriek 4.5). Patiënten dienen te worden gewezen op het potentiële risico van serotoninesyndroom. Behandeling met reboxetine en gelijktijdig toegediende serotonerge geneesmiddelen dient onmiddellijk te worden gestaakt als bovengenoemde voorvallen optreden. Er dient ondersteunende symptomatische behandeling te worden ingesteld.

Zoals bij alle andere antidepressiva, traden tijdens de klinische studies episodes op van manie/hypomanie. Daarom is een strikte controle van bipolaire patiënten aanbevolen.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverminking en zelfmoord (zelfmoordgerelateerde voorvallen). Dit risico bestaat tot wanneer er een significante remissie optreedt. Aangezien een verbetering kan uitblijven gedurende de eerste weken van een behandeling of langer, moet men de patiënt van nabij opvolgen tot wanneer een verbetering optreedt. De algemene klinische ervaring leert dat het zelfmoordrisico kan toenemen in de vroege stadia van het herstel.

Patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde voorvallen en deze met significant veel zelfmoordideeën voor het begin van de behandeling, blijken een groter risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen te vertonen en moeten aandachtig gevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies van antidepressieve geneesmiddelen bij volwassen patiënten met psychische stoornissen wees op een verhoogd risico op zelfmoordgedrag met antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

De patiënten, vooral deze met een hoog risico, dienen van nabij opgevolgd te worden gedurende de geneesmiddelenbehandeling, vooral in het begin van de behandeling en na een dosiswijziging. De patiënten (en de zorgverleners van de patiënten) dienen verwittigd te worden van de noodzaak om aandachtig te zijn voor het optreden van een klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone gedragswijzigingen, en om onmiddellijk medisch advies te vragen indien deze symptomen zich voordoen.

De klinische ervaring met reboxetine bij patiënten die lijden aan ernstige bijkomende systemische aandoeningen, is beperkt. Een strikte controle moet toegepast worden bij patiënten met actueel vastgestelde urinaire retentie, prostaathypertrofie, glaucoom en een voorgeschiedenis van hartaandoening.

Bij dosissen hoger dan de maximaal aanbevolen dosis werd een hogere frequentie van orthostatische hypotensie waargenomen dan bij de aanbevolen dosissen. Men moet bijzonder voorzichtig zijn indien reboxetine wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen die bekend staan om hun bloeddrukverlagend effect.

De klinische ervaring met reboxetine in geval van een langdurige behandeling van bejaarde patiënten is momenteel nog beperkt. In deze populatie werd een daling van de gemiddelde kaliumspiegels waargenomen vanaf de 14e behandelingsweek. Deze daling overschreed nochtans nooit de 0,8 mmol/liter en de kaliumspiegels daalden nooit onder de normale waarden.

Mydriase werd gemeld in associatie met reboxetine; daarom is voorzichtigheid geboden wanneer reboxetine wordt voorgeschreven bij patiënten met verhoogde oogbinnendruk of bij patiënten die het risico van gesloten-hoek-glaucoom lopen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro metabolisatiestudies tonen aan dat reboxetine vooral gemetaboliseerd wordt door het CYP3A4 iso-enzym van cytochroom P450; reboxetine wordt niet gemetaboliseerd door CYP2D6. Bijgevolg zouden krachtige CYP3A4 inhibitoren (ketoconazol, nefazodon, erytromycine en fluvoxamine) de plasmaspiegels van reboxetine kunnen verhogen. In een studie bij gezonde vrijwilligers, bleek ketoconazol, een potente CYP3A4 inhibitor, de plasmaspiegels van de reboxetine enantiomeren met ongeveer 50 % te verhogen. Omwille van de nauwe therapeutische marge van reboxetine, is de inhibitie van zijn eliminatie een belangrijk probleem. Reboxetine mag bijgevolg niet gelijktijdig toegediend worden met geneesmiddelen die erom bekend staan CYP3A4 te inhiberen, zoals de azolantimycotica, de macrolideantibiotica zoals erytromycine, of fluvoxamine.

Lage serumwaarden van reboxetine werden gemeld bij gelijktijdige toediening van CYP3A4 inductoren zoals fenobarbital en carbamazepine. Voorbeelden van andere CYP3A4 inductoren die de serumwaarden van reboxetine kunnen verminderen, omvatten maar zijn niet beperkt tot fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid.

In vitro studies toonden aan dat reboxetine de activiteit van de volgende P450 iso-enzymen niet inhibeert: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2E1. Farmacokinetische interacties moeten niet verwacht worden met stoffen die gemetaboliseerd worden door deze enzymen. In concentraties die veel hoger liggen dan deze in de klinische praktijk, inhibeert reboxetine CYP2D6 en CYP3A4, maar de resultaten van *in vivo* studies suggereren dat interacties met andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door deze enzymen, onwaarschijnlijk zijn.

Er werd geen significante wederzijdse farmacokinetische interactie waargenomen tussen reboxetine en lorazepam. Tijdens hun simultane toediening aan gezonde vrijwilligers, bemerkte men een geringe tot matige slaperigheid, alsook een kortstondige orthostatische versnelling van het hartritme.

Reboxetine lijkt het effect van alcohol op de cognitieve functies niet te potentiëren bij gezonde vrijwilligers.

Serotonerge geneesmiddelen
Serotonine wordt gevormd uit tryptofaan uit voedsel en wordt opgeslagen in het presynaptische uiteinde. Het wordt vrijgegeven in de synaps. Daar werkt het op de presynaptische en postsynaptische uiteinden. Daarna wordt het weer opgenomen in het presynaptische uiteinde, waar het wordt afgebroken door monoamine-oxidase. Gelijktijdige toediening met een ander geneesmiddel dat de hoeveelheid vrije serotonine in de synaps laat toenemen, geeft een risico op het induceren van serotoninesyndroom. Geneesmiddelen waar rekening mee moet worden gehouden zijn middelen die de heropname van serotonine remmen (SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva en opioïden); die de afbraak van serotonine remmen (MAO-inhibitoren, triptanen, sint-janskruid); die de productie van serotonine verhogen (L-tryptofaan); die serotonine vrijmaken (opioïden zoals buprenorfine); die direct inwerken op serotoninereceptoren (triptanen, lithium, opioïden); en die andere werkingsmechanismen hebben (lithium, tricyclische antidepressiva, tetracyclische antidepressiva en opioïden) (zie rubriek 4.4).

De meest ernstige bijwerkingen en zelfs overlijden zijn gemeld na gelijktijdig gebruik van bepaalde serotonerge geneesmiddelen met monoamine-oxidase (MAO)-inhibitoren. Daarom dient het gebruik van MAO-inhibitoren minimaal 2 weken voorafgaand aan de voorzichtige aanvang van de behandeling met reboxetine te worden gestaakt. De exacte periode kan variëren en is afhankelijk van de specifieke MAO-inhibitor die wordt gebruikt, hoelang deze is toegediend en de gebruikte dosering ervan (zie rubriek 4.4).

Vóór aanvang van de behandeling met reboxetine dient de voorafgaande medicatiegeschiedenis zorgvuldig te worden beoordeeld en dienen patiënten te worden gevraagd naar hun gebruik van vrij verkrijgbare geneesmiddelen, kruidengeneesmiddelen en illegale drugs. Gelijktijdig gebruik van reboxetine met andere geneesmiddelen met een serotonerg effect dient waar mogelijk te worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, dient de laagste effectieve dosis reboxetine te worden gebruikt en dienen patiënten te worden bewaakt.

Gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren (met inbegrip van linezolid (een antibioticum dat een reversibele niet specifieke MAO-inhibitor is) en methyleenblauw) en reboxetine dient vermeden te worden in het licht van het potentieel risico (tyramineachtig effect) gebaseerd op hun werkingsmechanismen.
Gelijktijdig gebruik van reboxetine met andere antidepressiva (tricyclische, MAO-inhibitoren, SSRI's en lithium) werd niet geëvalueerd in de klinische studies.

Gelijktijdig gebruik van moederkorenderivaten en reboxetine zou kunnen resulteren in een verhoogde bloeddruk.

Voedselinname vertraagt de absorptie van reboxetine, maar beïnvloedt zijn absorptiegraad niet significant.

Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, moet de mogelijkheid van een hypokaliëmie bij het gelijktijdig gebruik van kaliumverliezende diuretica in acht genomen worden.

In een *in vivo* studie met meervoudige dosis die met gezonde vrijwilligers werd uitgevoerd, werd geen klinisch significante interactie tussen fluoxetine en reboxetine waargenomen. Bij patiënten kan een verschillend effect en veiligheidsprofiel bij combinatie van reboxetine en fluoxetine niet uitgesloten worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Gegevens van klinische studies over de blootstelling aan reboxetine tijdens de zwangerschap zijn niet beschikbaar. Volgens de postmarketing veiligheidsgegevens over een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap heeft reboxetine nochtans geen nadelige effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind.

Onderzoek bij dieren in het algemeen wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling. Wel werden lichte groei- en ontwikkelingsstoornissen vastgesteld bij pasgeboren ratten (zie rubriek 5.3).

Reboxetine mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden indien de mogelijke voordelen van de behandeling voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de zich ontwikkelende foetus.

Borstvoeding
Reboxetine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Hoewel de concentratie van het actieve bestanddeel die in de moedermelk overgaat, verwacht wordt zeer laag te zijn, is er onvoldoende informatie beschikbaar om een risico uit te sluiten voor de zuigeling. Het gebruik van reboxetine gedurende de borstvoeding kan overwogen worden indien de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico voor het kind.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische data van studies beschikbaar omtrent vruchtbaarheid. Dierstudies hebben evenwel geen effecten op vruchtbaarheidsparameters aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ofschoon aangetoond werd dat reboxetine een te verwaarlozen effect heeft op de psychomotorische prestaties van gezonde vrijwilligers, kan elk psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of de vaardigheden van de patiënten verminderen. De patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor het besturen van voertuigen of bedienen van gevaarlijke machines tot wanneer ze vrij zeker zijn dat hun prestaties niet beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

Meer dan 2100 patiënten kregen reboxetine in klinische studies, waarvan er ongeveer 250 reboxetine kregen gedurende minstens 1 jaar.

De informatie die in *tabel 1* hieronder vermeld wordt, is een samenvatting van de bijwerkingen die werden opgemerkt bij met reboxetine behandelde patiënten in placebogecontroleerde klinische studies van 8 weken of minder. De tabel bevat daarenboven de bijwerkingen die na het op de markt brengen werden opgemerkt (niet bekende frequentie).

Tabel 1: Bijwerkingen

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Niet bekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
	Eetlustvermindering			Hyponatriëmie
Psychische stoornissen				
Insomnia	Agitatie*, Angst*			Agressief gedrag, hallucinaties, zelfmoordideeën/ zelfmoordgedrag**
Zenuwstelselaandoeningen				
Duizeligheid	Hoofdpijn, paresthesie*, akathisie, dysgeusie			Serotonine-syndroom*
Oogaandoeningen				
	Accommodatie-stoornissen	Mydriase*	Glaucoom*	Verhoogde oogbinnendruk
Evenwichts- en ooraandoeningen				
		Vertigo		
Hartaandoeningen				
	Tachycardie, palpitaties			
Bloedvataandoeningen				
	Vasodilatatie, hypotensie, hypertensie*			Koude extremiteiten, fenomeen van Raynaud
Maagdarmstelselaandoeningen				
Droge mond, constipatie, nausea*	Braken*			
Huid- en onderhuidaandoeningen				
Hyperhidrose	Rash*			Allergische dermatitis
Nier- en urinewegaandoeningen				
	Gevoel van onvolledige blaaslediging, urineweginfectie, dysurie, urineretentie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
	Erectiele disfunctie, ejaculatoire pijn, vertraagde ejaculatie			Testiculaire pijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Rillingen			Prikkelbaarheid

* Deze bijwerkingen traden ook na het op de markt brengen op.
** Gevallen van zelfmoordideeën en zelfmoordgedrag zijn gemeld gedurende de behandeling met reboxetine of korte tijd na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).

In placebogecontroleerde studies van 8 weken of minder werden bij ongeveer 80% van de met reboxetine behandelde patiënten en bij ongeveer 70%

van de met placebo behandelde patiënten bijwerkingen gemeld. De stopzettingspercentages waren ongeveer 9% et 5% voor respectievelijk de met reboxetine en met placebo behandelde patiënten.

Wat de langetermijntolerantie betreft, namen 143 volwassen patiënten behandeld met reboxetine en 140 patiënten behandeld met placebo deel aan een langetermijn placebogecontroleerde studie. Bijwerkingen traden in het kader van de langetermijnbehandeling de novo op bij 28% van de patiënten behandeld met reboxetine en bij 23% van de patiënten behandeld met placebo; ze induceerden een stopzetting in respectievelijk 4% en 1% van de gevallen. Het risico van ontwikkeling van een specifieke bijwerking was identiek onder reboxetine en placebo. Onder de specifieke bijwerkingen waargenomen tijdens de langetermijnstudies, werd er geen enkel effect waargenomen dat nog niet beschreven was in het kader van de kortetermijnbehandeling.

In gecontroleerde kortetermijnstudies bij patiënten met depressie, werden er geen klinisch significante verschillen tussen de geslachten waargenomen in de frequentie van therapiegebonden symptomen, met uitzondering van de urologische bijwerkingen (zoals het gevoel van onvolledige blaaslediging, dysurie en pollakisurie) die meer frequent gerapporteerd werden bij de mannelijke patiënten behandeld met reboxetine (31,4% [143/456]) dan bij de vrouwelijke patiënten behandeld met reboxetine (7,0% [59/847]). Daarentegen was de frequentie van urologische bijwerkingen vergelijkbaar bij mannelijke (5,0 % [15/302]) en vrouwelijke (8,4 % [37/440]) patiënten behandeld met placebo.

Bij de bejaarde populatie was de totale frequentie van de bijwerkingen alsook de frequentie van elke bijwerking niet hoger dan de waarden die hoger vermeld werden.

In de premarketing klinische studies traden de tekens en symptomen die de novo gerapporteerd werden na stopzetting van de behandeling op bij ongeveer 5% van de met reboxetine behandelde patiënten en bij ongeveer 4% van de met placebo behandelde patiënten. In de postmarketing ervaring waren er weinig spontane meldingen van onttrekkingssymptomen, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, zenuwachtigheid en misselijkheid; toch kwam er in deze meldingen geen systematisch patroon van symptomen bij stopzetting van reboxetine naar voren.

In deze kortetermijnstudies bij depressie waarbij het hartritme geëvalueerd werd met ECG, ging reboxetine gepaard met een gemiddelde toename van het hartritme, in vergelijking met placebo, van 6 tot 12 slagen per minuut.

In alle gecontroleerde kortetermijnstudies bij depressie was de gemiddelde verandering in pols (in slagen per minuut) bij patiënten onder reboxetine 3,0, 6,4 en 2,9 in respectievelijk staande, zittende en liggende houding, in vergelijking met 0, 0 en –0,5 bij patiënten onder placebo in de overeenkomstige houdingen. In dezelfde studies zette 0,8% van de patiënten onder reboxetine het geneesmiddel stop omwille van tachycardie in vergelijking met 0,1% van de patiënten onder placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De acute toxiciteitsstudies uitgevoerd bij dieren wijzen op een zeer lage toxiciteit, met een brede veiligheidsmarge voor de farmacologisch actieve dosissen. Klinische tekens en overlijden werden in verband gebracht met een stimulatie van het CZS (in hoofdzaak convulsieve symptomen).

In een gering aantal gevallen werden in het kader van klinische studies dosissen hoger dan aanbevolen toegediend (12 mg tot 20 mg/dag) gedurende een periode van enkele dagen tot enkele weken: de novo gerapporteerde klachten omvatten orthostatische hypotensie, angst en hypertensie. Bejaarden zouden in het bijzonder kwetsbaar kunnen zijn voor overdosering.

In premarketing klinische studies waren er 5 rapporten van overdosering met reboxetine alleen of in combinatie met andere farmacologische middelen. De hoeveelheid reboxetine die ingenomen werd, was 52 mg in monotherapie bij 1 patiënt en 20 mg in combinatie met andere middelen bij een andere patiënt. De overige 3 patiënten hadden onbekende hoeveelheden reboxetine ingenomen. Alle 5 patiënten herstelden volledig. Er waren geen rapporten van ECG-afwijkingen, coma of convulsies na overdosering met reboxetine alleen.

In de postmarketing ervaring waren er weinig rapporten van overdosering bij patiënten die reboxetine alleen innamen; geen enkel geval was fataal. Niet-fatale overdosissen werden gerapporteerd bij patiënten die tot 240 mg reboxetine innamen. Er werd één fataal geval van overdosering gemeld bij een patiënt die reboxetine innam in combinatie met amitriptyline (dosissen onbekend).

In geval van een overdosis is monitoring van de cardiale functie en ondersteuning van de vitale functies aanbevolen. Algemene symptomatische ondersteunende en/of emetische maatregelen kunnen vereist zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antidepressiva,
ATC-code: N06A X18

Werkingsmechanisme
Reboxetine is een krachtige en zeer selectieve inhibitor van de noradrenaline-reuptake. Het heeft enkel een zwak effect op de 5-HT-reuptake en heeft geen enkele invloed op de uptake van dopamine.

De inhibitie van de noradrenaline-reuptake en de daaruit volgende verhoogde beschikbaarheid van noradrenaline ter hoogte van de synaptische spleet evenals de wijziging in de noradrenerge transmissie, behoren wellicht, volgens sommige informatie, tot de meest relevante werkingsmechanismen van de gekende antidepressiva.

Farmacodynamische effecten
In vitro studies toonden dat reboxetine geen significante affiniteit vertoont voor de adrenerge (α_1, α_2, β) en muscarinerge receptoren; het antagonisme van deze receptoren lijkt geassocieerd te zijn met de cardiovasculaire, anticholinerge en sedatieve bijwerkingen die beschreven werden voor de andere antidepressiva. Reboxetine heeft *in vitro* geen enkele bindingsaffiniteit voor α_1 of α_2 adrenerge receptoren, maar bij hoge dosissen kan *in vivo* een functionele interferentie met α-adrenerge receptoren niet uitgesloten worden.

Klinische werkzaamheid
In een gestratificeerde post-hoc analyse van gegevens van 11 placebogecontroleerde onderzoeken waaraan 2400 patiënten deelnamen, was er geen statistisch verschil in responspercentages op het primaire eindpunt (HAMD-schaal met 21 items) voor reboxetine versus placebo bij patiënten met milde tot matig ernstige depressie. De werkzaamheid werd alleen duidelijk aangetoond bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige depressie. Van deze onderzoeken zijn beperkte werkzaamheidgegevens beschikbaar over het gebruik van reboxetine bij patiënten met milde tot matig ernstige depressie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 4 mg reboxetine aan gezonde vrijwilligers, werden maximale plasmawaarden van ongeveer 130 ng/ml bereikt binnen de 2 uur na inname. Het blijkt dat de absolute biodisponibiliteit van reboxetine ten minste 60% bedraagt.

Distributie
Het geneesmiddel lijkt verdeeld te worden over het totale lichaamswater. Reboxetine is voor 97% gebonden aan humane plasmaproteïnen bij jonge volwassenen en voor 92% bij bejaarden (met een uitgesproken hogere affiniteit voor het alfa-1-glycoproteïnezuur dan voor albumine), en dit significant onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel.

Biotransformatie en eliminatie
De hoeveelheid radioactiviteit uitgescheiden in de urine, bedraagt 78% van de dosis. Hoewel het product in de circulatie vooral voorkomt onder ongewijzigde vorm (70% van de totale radioactiviteit, in termen van de AUC), wordt enkel 10% van de dosis onder ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine. Deze bevindingen suggereren dat de biotransformatie de totale eliminatie van reboxetine bepaalt en dat de excretie van de metabolieten beperkt wordt door hun vorming. De belangrijkste geïdentificeerde pathways zijn de 2-O-dealkylering, de hydroxylatie van de ethoxyfenoxycyclus en de oxidatie van de morfolinecyclus, gevolgd door een partiële of volledige glucuronidatie of sulfoconjugatie.

Het geneesmiddel is beschikbaar als een racemisch mengsel (de beide enantiomeren zijn actief in experimentele modellen); er werd geen chirale inversie, noch een wederzijdse farmacokinetische interferentie tussen beide enantiomeren waargenomen. De plasmaspiegels van het krachtigere SS-enantiomeer zijn ongeveer tweemaal lager en de urinaire excretie is tweemaal hoger dan deze van het andere enantiomeer. Er werden geen significante verschillen tussen beide enantiomeren waargenomen op het vlak van het terminale halfleven.

Een stijging van de systemische blootstelling en het halfleven tot bijna 200% werd waargenomen bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie. Gelijkaardige of grotere (tot 300%) stijgingen in systemische blootstelling kwamen voor bij bejaarde patiënten in vergelijking tot jonge gezonde vrijwilligers.

Lineariteit/non-lineariteit
De reboxetine plasmaspiegels namen mono-exponentieel af, met een halfleven van ongeveer 13 u. De steady-state toestand wordt bereikt in 5 dagen. De lineariteit van de farmacokinetiek werd aangetoond voor eenmalige orale dosissen in de therapeutisch aanbevolen marge.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Reboxetine wordt in hoofdzaak *in vitro* gemetaboliseerd via cytochroom P4503A (CYP3A4). *In vitro* studies toonden aan dat reboxetine de activiteit van de volgende iso-enzymen van cytochroom P450 niet inhibeert: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2E1. Reboxetine inhibeert zowel CYP2D6 als CYP3A4 met lage bindingsaffiniteiten, maar bleek geen effect te hebben op de *in vivo* klaring van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door deze enzymen. Reboxetine moet met voorzorg voorgeschreven worden in combinatie met krachtige CYP3A4 inhibitoren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reboxetine induceerde *in vitro* geen genmutaties in bacterie- of zoogdiercellen, maar lag aan de basis van chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten *in vitro*. *In vitro* veroorzaakte reboxetine geen DNA-schade in gistcellen of rathepatocyten. Reboxetine veroorzaakte geen chromosoomschade in een micronucleustest *in vivo* bij muizen, en verhoogde ook de incidentie van tumoren niet in carcinogeniteitsstudies bij muizen en ratten.

Haemosiderosis werd enkel gerapporteerd tijdens toxiciteitsstudies bij ratten.

Studies bij dieren toonden geen enkel teratogeen effect of geen enkel ander effect van het farmacon op het globale reproductievermogen. In vruchtbaarheidsstudies bij ratten met orale dosissen tot 90 mg/kg/ dag toonde reboxetine geen invloed op het paringsgedrag, op de vruchtbaarheid of op de algemene voortplantingsprestatie.

Dosissen, welke plasmaconcentraties teweegbrengen binnen het therapeutische bereik voor de mens, induceerden een vermindering van de groei en ontwikkeling en gedragswijzigingen op lange termijn bij de nakomelingen van de ratten.

Bij de rat wordt reboxetine geëxcreteerd in de melk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Calcium hydrogenofosfaat dihydraat
Crospovidon
Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Fles: Houd de container goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in opake aluminium-PVDC/PVC-PVDC blisterverpakkingen of in een fles van polyethyleen met hoge densiteit (HDPE) met een cilinder met silicagel-droogmiddel, afgesloten met een kindveilige knijp- en draaidop van polypropyleen.
Elke verpakking bevat: 10, 20, 50, 60, 100, 120 en 180 tabletten in blisterverpakkingen of 20 en 60 tabletten in flessen.

Multiverpakkingen van 3 x 60, 5 x 60 en 10 x 60 tabletten in blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tabletten 4 mg:
Blisterverpakking: BE190251

Fles: BE665254

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/01/1998
B. Datum van laatste verlenging: 17/08/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2025

24J08