

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOLVEX® 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 4 mg Reboxetin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, konvexe Tablette mit einer Bruchrille auf einer Seite und einem Durchmesser von 8 mm. Ein „P“ ist auf der linken und ein „U“ auf der rechten Seite der Bruchrille eingepreßt. Auf der Rückseite der Tablette ist „7671“ eingepreßt. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Reboxetin ist für die Behandlung akuter depressiver Erkrankungen/Episoden einer Major Depression bestimmt. Die Behandlung sollte bei Patienten, die initial auf SOLVEX® 4 mg Tabletten angesprochen haben, zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung fortgeführt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen

Erwachsene:

Die empfohlene therapeutische Dosis beträgt oral 2-mal täglich 4 mg Reboxetin (entsprechend 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 maximale tägliche Dosis sollte 12 mg nicht überschreiten. Die minimal wirksame Dosis wurde bisher noch nicht bestimmt.

Ältere Patienten:

Es wurden Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Diese Patienten erhielten eine Dosis von 2-mal täglich 2 mg. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde nicht unter Placebo-kontrollierten Bedingungen untersucht. Daher kann die Einnahme von Reboxetin – wie auch für andere Antidepressiva, die nicht unter Placebo-kontrollierten Bedingungen untersucht wurden – bei älteren Patienten nicht empfohlen werden.

Kinder:

SOLVEX® 4 mg Tabletten sollten nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz: Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sollten zunächst als Anfangsdosis 2-mal täglich 2 mg Reboxetin erhalten. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit erhöht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Reboxetin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Reboxetin in klinischen Studien nicht an Patienten mit Krampfanfällen 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.

Eine Kombinationsbehandlung mit MAO-Hemmern (dazu gehören Linezolid (ein Antibiotikum, welches ein reversibler nicht-selektiver MAOI ist) und Methylenblau) und Reboxetin sollte aufgrund ihrer Wirkungsmechanismen und dem daraus resultierenden möglichen Risiko (tyraminartiger Effekt) vermieden werden.

Eine Kombinationsbehandlung mit anderen Antidepressiva (Tricyclika, MAO-Hemmern, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern und Lithium) und Reboxetin wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren:

Reboxetin sollte 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.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen, einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Die klinische Erfahrung mit Reboxetin bei Patienten mit schwerwiegenden systemischen Begleiterkrankungen ist begrenzt. Patienten mit Symptomen einer Harnretention, einer Prostatavergrößerung, eines Glaukoms oder einer kardialen Erkrankung in der Vorgeschichte sollten sorgfältig beobachtet 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.

Über Mydriasis wurde in Verbindung mit Reboxetin berichtet; dies sollte bei der Verschreibung von Reboxetin bei Patienten beachtet werden, die unter erhöhtem intraokularen Druck leiden oder ein erhöhtes Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom besitzen.

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 CYP 3A4 metabolisiert wird; Reboxetin wird nicht durch CYP 2D6 metabolisiert. Es ist daher zu erwarten, dass starke CYP 3A4 Inhibitoren (Ketoconazol, Nefazodon, Erythromycin und Fluvoxamin) die Plasmakonzentration von Reboxetin steigern. In einer Studie an gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Ketoconazol, ein starker CYP 3A4-Inhibitor, die Plasmakonzentrationen der Reboxetin-

SOLVEX® 4 mg Tabletten



Enantiomere um ca. 50 % steigert. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Reboxetin ist eine Verringerung der Eliminationsrate bedenklich. Daher sollte Reboxetin nicht zusammen mit Arzneimitteln gegeben werden, die als CYP 3A4-Inhibitoren bekannt sind, wie z. B. Azol-Antimykotika oder Makrolid-Antibiotika, wie Erythromycin oder Fluvoxamin.

Bei gleichzeitiger Gabe von CYP 3A4-Induktoren, wie z. B. Phenobarbital und Carbamazepin, wurden niedrige Serumspiegel von Reboxetin beobachtet. Beispiele für CYP 3A4-Induktoren, die den Serumspiegel von Reboxetin erniedrigen können, sind u. a. Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut.

In vitro Studien haben gezeigt, dass Reboxetin die Aktivität folgender P450-Isoenzyme nicht hemmt: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 und CYP 2E1. Pharmakokinetische Interaktionen mit Präparaten, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, sind daher nicht zu erwarten. In Konzentrationen, die jene bei der klinischen Anwendung überschreiten, hemmt Reboxetin CYP 2D6 und CYP 3A4; 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 SOLVEX® 4 mg Tabletten 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 verstärkt die Wirkung von Alkohol auf die kognitiven Funktionen bei gesunden Probanden offensichtlich nicht. Eine Kombinationsbehandlung mit MAO-Hemmern (dazu gehören Linezolid (ein Antibiotikum, welches ein reversibler nicht-selektiver MAOI ist) und Methylenblau) und Reboxetin sollte aufgrund ihrer Wirkungsmechanismen und dem daraus resultierenden möglichen Risiko (tyraminartiger Effekt) vermieden werden.

Eine Kombinationsbehandlung mit anderen Antidepressiva (Tricyclika, MAO-Hemmern, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern und Lithium) und Reboxetin wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Ergotalkaloidderivaten und Reboxetin kann zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen.

Die Resorption von Reboxetin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert. Das Ausmaß der Resorption von Reboxetin wird jedoch durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinflusst.

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

In einer *in vivo*-Studie mit Mehrfachdosierung bei gesunden Probanden wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Fluoxetin und Reboxetin beobachtet.

Für Patienten können bei der Kombination von Reboxetin und Fluoxetin Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine klinischen Studiendaten in Bezug auf die Anwendung von Reboxetin während einer Schwangerschaft vor. Sicherheitsdaten aus der Anwendung von Reboxetin nach der Markteinführung, die nur für eine sehr begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren verfügbar sind, zeigen jedoch keine Nebenwirkungen von Reboxetin auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen.

Tierexperimentelle Studien zeigten generell keine direkten oder indirekten schädigenden Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung oder die Geburt. Bei neugeborenen Ratten wurde eine gewisse Beeinträchtigung des Wachstums und der Entwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Reboxetin sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung für die Mutter die möglichen Risiken für den Fetus überwiegt.

Stillzeit:

Es ist bekannt, dass Reboxetin in die Muttermilch übergeht. Es ist davon auszugehen, dass die in die Muttermilch ausgeschiedene Wirkstoffmenge sehr gering ist. Allerdings liegen hierzu keine ausreichenden Informationen vor, um ein Risiko für den zu stillenden Säugling auszuschließen. Die Anwendung von Reboxetin während der Stillzeit sollte daher nur erfolgen, wenn der potentielle Nutzen das Risiko für den Säugling überwiegt.

Fertilität:

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor. In Tierversuchen wurde kein Einfluss auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Reboxetin wirkt *per se* nicht sedierend. Mit Reboxetin wurden keine kognitiven oder psychomotorischen Beeinträchtigungen in klinischen Studien beobachtet, auch wenn das Arzneimittel zusammen mit Alkohol verabreicht wurde. Wie bei allen psychoaktiven Arzneimitteln sollten die Patienten dennoch zur Vorsicht beim Bedienen von Maschinen und beim Autofahren ermahnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Mehr als 2100 Patienten haben bisher in klinischen Studien Reboxetin erhalten, ungefähr 250 davon mindestens 1 Jahr lang. Die nachfolgende Tabelle 1 auf Seite 3 ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei Patienten in Placebo-kontrollierten, klinischen Studien mit einer Dauer von 8 Wochen oder kürzer, sowie nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt), aufgetreten sind.

In Placebo-kontrollierten Studien mit einer Dauer von 8 Wochen oder kürzer wurden Nebenwirkungen in circa 80 % der Reboxetin-behandelten Patienten und in circa 70 % der Placebo-behandelten Patienten berichtet. Die Abbruchquote aufgrund Nebenwirkungen betrug circa 9 % bei Reboxetin- und 5 % bei Placebo-behandelten Patienten.

Um die Verträglichkeit in der Langzeittherapie zu prüfen, wurden 143 erwachsene Patienten mit Reboxetin und 140 mit Placebo behandelt. Hierbei traten in der Reboxetin-Gruppe bei 28 % der Patienten unerwünschte Ereignisse während der Langzeitbehandlung neu 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 unerwünschte Ereignisse war bei Reboxetin und Placebo ähnlich. In Langzeitstudien traten keine individuellen Ereignisse auf, die nicht auch in der Kurzzeittherapie beobachtet wurden.

Bei kontrollierten Kurzzeitstudien mit depressiven Patienten wurden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen festgestellt, mit Ausnahme der urologischen unerwünschten Ereignisse (Miktionsbeschwerden, Dysurie, Häufigkeit des Harnlassens), die bei einem höheren Anteil der männlichen Patienten (31,4 %; 143/456) als bei dem weiblichen Patientenanteil (7,0 %; 59/847), die ebenfalls mit Reboxetin behandelt wurden, auftraten. Im Gegensatz hierzu waren die mit Placebo behandelten Patienten hinsichtlich der Häufigkeit der urologischen unerwünschten Ereignisse (Männer 5,0 %; 15/302 und Frauen 8,4 %; 37/440) ähnlich.

Bei den älteren Patienten war die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse zusammen wie auch der einzelnen nie höher als oben berichtet.

Absetzphänomene, über die erneut nach abruptem Abbruch der Einnahme berichtet wurde, traten bei Patienten unter Reboxetin-Behandlung (5 %) und unter Placebo-Behandlung (4 %) auf. Nach Markteinführung gab es einige Spontanberichte über Absetzsymptome einschließlich Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität und Übelkeit; jedoch zeigte sich in diesen Berichten kein einheitliches Bild der Ereignisse bei Beendigung der Behandlung mit Reboxetin.

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien, bei denen die Herzschlagfrequenz mit EKG aufgenommen wurde, konnte unter Reboxetin eine durchschnittliche Herzfrequenzerhöhung von 6 bis 12 Schlägen pro Minute festgestellt werden.

In allen kontrollierten Kurzzeitstudien mit depressiven Patienten war die durchschnittliche 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 sie für die mit Placebo behandelten Patienten 0 in stehender, 0 in sitzender und -0,5 in liegender Position war. In die-



Tabelle 1: Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Selten (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Sehr selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)	Häufigkeit nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	Verminderter Appetit			Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen				
Schlaflosigkeit	Agitiertheit*, Angst*			aggressives Verhalten, Halluzinationen, Suizidgedanken/suizidales Verhalten**
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindelgefühl	Kopfschmerz, Parästhesien*, Akathisie, Geschmacksstörung			
Augenerkrankungen				
	Akkommodationsstörungen	Mydriasis*	Glaukom*	erhöhter intraokularer Druck
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Vertigo		
Herzerkrankungen				
	Tachykardie, Palpitationen			
Gefäßerkrankungen				
	Vasodilatation, Hypotension, Hypertension*			Kältegefühl in der Körperperipherie, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
trockener Mund, Verstopfung, Übelkeit*	Erbrechen*			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Hyperhidrosis	Exanthem*			allergische Dermatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfektionen, Dysurie, Harnverhalt			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektionsstörungen, Ejakulationsschmerz, Ejakulationsverzögerung			Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Schüttelfrost			Reizbarkeit

* diese unerwünschten Ereignisse traten auch nach der Markteinführung auf

** Fälle von Suizidgedanken und -verhalten wurden während Behandlung oder kurz nach Absetzen von Reboxetin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

sen Studien brachen 0,8 % der Patienten verglichen mit 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten 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 anzuzeigen über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>.

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 Todesursache 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 lageabhängigen niedrigen Blutdruck, Angst und Bluthochdruck. Ältere Patienten können besonders empfindlich auf Überdosierungen reagieren.

5 Fälle einer Überdosierung mit Reboxetin allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen wurden aus klinischen Studien vor der Zulassung 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 haben sich vollständig erholt.

Es wurden keine Fälle von EKG-Veränderungen, Koma oder Krampfanfällen nach alleiniger Überdosierung mit Reboxetin berichtet.

Es liegen seit Markteinführung des Produktes einige Fälle von Patienten mit Überdosierungen von Reboxetin (bis zu 240 mg) als alleiniger Substanz vor, keiner verlief jedoch tödlich. Eine Überdosierung mit Todesfolge wurde bei einem Patienten berichtet, der Reboxetin mit Amitriptylin (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:

Antidepressivum

ATC-Code: N06A X18

SOLVEX® 4 mg Tabletten



Reboxetin ist ein hoch selektiver und potenter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Reboxetin hat nur einen schwachen Effekt auf die 5-HT-Wiederaufnahme und beeinflusst die Aufnahme von Dopamin nicht. Zu den wichtigsten Wirkmechanismen bekannter Antidepressiva gehört die durch die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erhöhte Verfügbarkeit von Noradrenalin im synaptischen Spalt und die Modifikation der noradrenergen Transmission.

In vitro Studien haben 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. Reboxetin hat *in vitro* keine Bindungsaffinität zu α_1 - oder α_2 -Adrenozeptoren, *in vivo* kann eine Interaktion mit α -Adrenozeptoren bei hohen Dosen nicht ausgeschlossen werden.

In einer nachträglichen, stratifizierten Analyse der Daten aus 11 placebokontrollierten Studien mit 2.400 Patienten wurde die Wirksamkeit von Reboxetin bei Patienten mit schwerer oder sehr schwerer Depression eindeutig nachgewiesen. Diese Studien enthalten nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit bei der Anwendung von Reboxetin bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Depression. Hier war der Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (HAMD-21-Skala) statistisch nicht signifikant.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einer einzigen oralen Gabe von 4 mg Reboxetin an gesunde Probanden wurden innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme maximale Serumspiegel von bis zu 130 ng/ml erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt mindestens 60 %. Die Plasmaspiegel von Reboxetin fallen monoexponentiell mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden. Steady-State wird innerhalb von 5 Tagen erreicht. Die Linearität der Pharmakokinetik wurde für den Dosisbereich, der die klinisch empfohlenen Dosierungen umfasst, nachgewiesen.

Die Substanz wird offensichtlich im gesamten Körperwasser verteilt. Reboxetin wird ohne signifikante Konzentrationsabhängigkeit bei jungen Patienten zu 97 % und bei älteren Patienten zu 92 % an menschliche Plasmaproteine gebunden, mit einer markant höheren Affinität zum α_1 -sauren Glycoprotein als zum Albumin.

Reboxetin wird *in vitro* vorwiegend durch Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) metabolisiert. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass Reboxetin die Aktivität folgender P450-Isoenzyme nicht hemmt: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 und CYP 2E1. Reboxetin hemmt sowohl CYP 2D6 als auch CYP 3A4 mit geringer Bindungsaffinität, hat aber keine Wirkung auf die *in vivo* Clearance von Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, gezeigt. Reboxetin sollte nur mit Vorsicht gemeinsam mit starken CYP 3A4 Inhibitoren verabreicht werden.

78 % radioaktiv markierter 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 Abbaupfade, 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 2-mal niedriger und die Urinausscheidung 2-mal höher als die des anderen Enantiomers. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der terminalen Halbwertszeit der beiden Enantiomere beobachtet.

Eine Erhöhung der Plasmaspiegel und eine Verlängerung der Halbwertszeit bis zum 2-fachen der Norm wurde bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz beobachtet. Im Vergleich zu jungen gesunden Probanden treten bei älteren Patienten ähnliche oder etwas größere Anstiege (bis zum 3-fachen) der systemischen Exposition auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reboxetin verursachte *in vitro* keine Genmutationen bei Bakterien- oder Säugetierzellen, führte aber *in vitro* zu Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten. Reboxetin verursachte *in vitro* keine DNS-Schäden in Hefezellen oder in Hepatozyten von Ratten. Reboxetin verursachte *in vivo* keine Chromosomenschäden bei Mäusen im Mikronukleus-Test und erhöhte nicht das Auftreten von Tumoren in Kanzerogenitätsstudien mit Mäusen und Ratten.

Über Hämolyse wurde lediglich in Toxizitätsstudien an Ratten berichtet.

Reboxetin erwies sich in Tierversuchen als nicht teratogen, die Fertilität wurde nicht beeinflusst. In Fertilitätsstudien an Ratten wurde bei oralen Dosen von bis zu 90 mg/kg/Tag kein Einfluss von Reboxetin auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die generelle Fortpflanzungsaktivität beobachtet. Dosierungen, die zu Plasmaspiegeln im humantherapeutischen Bereich führten, verursachten bei den Nachkommen von Ratten Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowie langfristige Verhaltensstörungen.

Bei Ratten wurde eine Ausscheidung von Reboxetin in die Milch nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Crospovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten befinden sich entweder in orangefarbenen Typ-III-Glasflaschen mit kindersicherem Drehverschluss aus Aluminium mit Polyethylen-Innenbeschichtung oder in opaken Blistern aus Aluminium-PVDC/PVC-PVDC.

Die Packungen enthalten 20 **[N1]**, 50 **[N2]** oder 100 **[N3]** Tabletten in Blistern. Klinikpackungen werden als Bündelpackungen mit 3 x 60 Tabletten in Glasflaschen angeboten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt
Tel.: 069/1503-0
Fax: 069/1503-200

8. ZULASSUNGSNUMMER

50743.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09. Januar 2002/29. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

12/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt