

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Norebox 4 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 4 mg de reboxetina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos, convexos, con una ranura en una de sus caras. Están grabados con una “P” a la izquierda de la ranura y una “U” a la derecha de la misma. En la otra cara se encuentra grabada la inscripción “7671”. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La reboxetina está indicada en el tratamiento agudo de los trastornos depresivos/depresión mayor y en el mantenimiento de la mejoría clínica en pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis terapéutica recomendada es de 4 mg dos veces al día (8 mg/día) por vía oral. Esta dosis total se puede administrar desde el comienzo del tratamiento. Al cabo de 3-4 semanas, esta dosis se puede incrementar hasta 10 mg/día si la respuesta clínica es insuficiente. La dosis diaria máxima no debe exceder los 12 mg/día. La dosis efectiva mínima aún no ha sido establecida.

Pacientes de edad avanzada

La administración a personas de edad avanzada de 2 mg de reboxetina dos veces al día se ha estudiado en ensayos clínicos. Sin embargo, su seguridad y eficacia no se han evaluado en ensayos controlados con placebo. Por tanto, al igual que ocurre con otros antidepresivos que no se han estudiado en ensayos controlados con placebo, no se puede recomendar utilizar reboxetina en este grupo de pacientes.

Población pediátrica

No se debe administrar reboxetina en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

La dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal o hepática debe ser de 2 mg dos veces al día. Esta dosis puede incrementarse según la tolerancia del paciente.

Forma de administración

Norebox 4 mg comprimidos se debe administrar por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica

Norebox 4 mg comprimidos no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos, los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación y reacción de ira) se observaron con más frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en aquellos tratados con placebo. No obstante, si se toma la decisión de efectuar el tratamiento de acuerdo a una necesidad clínica, deberá monitorizarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas suicidas. Además, se carece de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Puesto que no se han realizado ensayos clínicos con reboxetina en pacientes con trastornos convulsivos, y dado que se han notificado casos raros de convulsiones en ensayos clínicos, este medicamento debe administrarse bajo estrecha supervisión a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos e interrumpir el tratamiento si el paciente presentara convulsiones.

Síndrome serotoninérgico:

Se ha notificado el desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN], incluida la reboxetina sola, y con la administración concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], otros IRSN, triptanes, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, litio, opioides [p. ej., buprenorfina], triptófano, buspirona, inhibidores de la monoaminoxidasa [MAO] y hierba de san Juan) (ver sección 4.5).

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (p. ej., confusión, agitación, alucinaciones, delirio y coma); inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia, diaforesis y sofocos); anomalías neuromusculares (p. ej., temblor, rigidez, clono e hiperreflexia); signos y síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Se debe vigilar a los pacientes por si aparece un síndrome serotoninérgico.

Debe evitarse el uso concomitante de reboxetina e inhibidores de la MAO, (incluido linezolid (un antibiótico inhibidor de la MAO reversible y no selectivo) y azul de metileno) dado el riesgo potencial (efecto tiraminoide) como consecuencia de sus mecanismos de acción.

No se ha evaluado el uso concomitante de reboxetina con otros antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la MAO, ISRS y litio) en ensayos clínicos.

Si está clínicamente justificado el uso concomitante de reboxetina con otros medicamentos serotoninérgicos, se recomienda una estrecha observación del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis (ver sección 4.5). Los pacientes deben estar al tanto del riesgo potencial del síndrome serotoninérgico. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con reboxetina

y cualquier medicamento serotoninérgico concomitante si se presentan los acontecimientos anteriores y se debe iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

Al igual que sucede con todos los antidepresivos, durante los ensayos clínicos se han descrito cambios a manía/hipomanía. Se recomienda, por tanto, vigilar estrechamente a los pacientes bipolares.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser vigilados estrechamente hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación.

Los pacientes con historia de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presenten un grado significativo de ideas suicidas previo al comienzo del tratamiento, son los que presentan mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben recibir una estrecha vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida con antidepresivos que con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Por lo tanto, se debe supervisar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquéllos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediatamente si se presentan estos síntomas.

La experiencia clínica con reboxetina en pacientes con enfermedades sistémicas graves concomitantes es limitada. De aquí que se deba vigilar estrechamente a los pacientes con signos claros de retención urinaria, hipertrofia prostática, glaucoma y antecedentes de enfermedad cardíaca.

Se ha observado que cuando se administra reboxetina a dosis superiores a la máxima recomendada, se produce hipotensión ortostática con una frecuencia mayor que la observada a las dosis recomendadas. Se debe prestar especial atención cuando se administre reboxetina con otros medicamentos que se sabe que reducen la presión arterial.

En la actualidad, la experiencia clínica del tratamiento a largo plazo con reboxetina en pacientes ancianos es limitada. En esta población, se han observado descensos de los niveles medios de potasio a partir de la 14ª semana de tratamiento; la magnitud de esta reducción no excedió de 0,8 mmol/litro y los niveles de potasio nunca disminuyeron por debajo de los límites normales.

Se ha notificado midriasis en asociación con reboxetina, por lo tanto, reboxetina ha de prescribirse con precaución en pacientes con aumento de la presión intraocular o con mayor predisposición de glaucoma de ángulo cerrado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que la reboxetina se metaboliza principalmente por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450; la reboxetina no se metaboliza por CYP2D6. Por consiguiente, puede esperarse que los inhibidores potentes del isoenzima CYP3A4 (ketoconazol, nefazodona, eritromicina y fluvoxamina), incrementen las concentraciones plasmáticas de reboxetina. En un estudio en voluntarios sanos, se observó que el ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentaba las concentraciones plasmáticas de los enantiómeros de reboxetina un 50% aproximadamente. Dado el estrecho margen terapéutico de reboxetina, la inhibición de su eliminación es un asunto de máximo interés. Por lo tanto, reboxetina no debe administrarse junto con fármacos que inhiben el CYP3A4, como medicamentos antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos como la eritromicina, o fluvoxamina.

Se han notificado niveles séricos bajos de reboxetina con la administración concomitante de inductores del CYP3A4 como fenobarbital y carbamazepina. Algunos ejemplos de otros inductores de CYP3A4 que pueden reducir los niveles séricos de reboxetina incluyen, pero no se limitan, a fenitoína, rifampicina y hierba de san Juan (*Hypericum Perforatum*).

Los estudios *in vitro* han mostrado que la reboxetina no inhibe la actividad de las siguientes isoenzimas P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1. Por lo tanto, no deben esperarse interacciones farmacocinéticas con los compuestos metabolizados por estas enzimas. A concentraciones superiores a las utilizadas en el uso clínico, la reboxetina inhibe CYP2D6 y CYP3A4; sin embargo, los resultados de los estudios *in vivo* sugieren que las interacciones con otros fármacos metabolizados por estas enzimas son improbables.

No se conoce ningún tipo de interacción farmacocinética recíproca significativa entre la reboxetina y el lorazepam. Si se administran ambos de forma conjunta a voluntarios sanos, puede observarse somnolencia de leve a moderada, así como taquicardia ortostática de corta duración.

No parece que la reboxetina potencie los efectos del alcohol sobre las funciones cognitivas en voluntarios sanos.

Medicamentos serotoninérgicos:

La serotonina se forma a partir del triptófano alimentario y se almacena en el extremo presináptico. Se libera en la sinapsis, donde actúa sobre los extremos presinápticos y postsinápticos, y es retornada al extremo presináptico para ser degradada por la monoaminoxidasa. La administración concomitante con cualquier otro medicamento que aumente la cantidad de serotonina libre en la sinapsis conlleva el riesgo de inducir el síndrome serotoninérgico. Los medicamentos a considerar son aquellos que inhiben la recaptación de serotonina (ISRS, IRSN, tricíclicos y opioides); los que inhiben el catabolismo de la serotonina (inhibidores de la MAO, triptanes, hierba de san Juan); los que aumentan la producción de serotonina (L-triptófano); los que liberan serotonina (opioides como la buprenorfina); los que actúan directamente sobre los receptores de serotonina (triptanos, litio, opioides); y los que actúan por otros mecanismos (litio, tricíclicos, tetracíclicos y opioides) (ver sección 4.4).

Los efectos secundarios más graves e incluso la muerte se han notificado tras el uso concomitante de determinados medicamentos serotoninérgicos con inhibidores de la MAO. Por lo tanto, se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la MAO al menos 2 semanas antes del inicio cauteloso del tratamiento con reboxetina. El período de tiempo exacto puede variar y depende del inhibidor de la MAO en particular que se use, el período de tiempo que se administró y la dosis involucrada (ver sección 4.4).

Antes de comenzar el tratamiento con reboxetina, se debe evaluar cuidadosamente el historial farmacológico y se debe preguntar a los pacientes sobre el uso de medicamentos de venta sin receta, plantas medicinales y drogas. Siempre que sea posible, se debe evitar el uso concomitante de reboxetina con otros medicamentos con efecto serotoninérgico. Cuando la administración concomitante sea inevitable, se debe usar la dosis efectiva más baja de reboxetina y se debe vigilar a los pacientes.

Debe evitarse el uso concomitante de reboxetina e inhibidores de la MAO (incluido linezolid (un antibiótico inhibidor de la MAO reversible y no selectivo) y azul de metileno), a la vista de los riesgos potenciales como consecuencia de sus mecanismos de acción (efecto tiraminoide).

No se ha evaluado el uso concomitante de reboxetina con otros antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la MAO, ISRS y litio) en ensayos clínicos.

El uso concomitante de derivados ergóticos y reboxetina puede producir aumento de la presión arterial.

Aunque la toma de alimentos retrasa la absorción de la reboxetina, no influye significativamente en su tasa de absorción.

Aunque no se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos, debe tenerse en cuenta que se puede producir hipopotasemia cuando se administre simultáneamente con diuréticos que eliminan potasio.

En un estudio in vivo de dosis múltiples realizado en voluntarios sanos, no se observó interacción clínicamente significativa entre fluoxetina y reboxetina. En pacientes, no puede excluirse un efecto ni un perfil de seguridad diferente con la combinación de reboxetina y fluoxetina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos de ensayos clínicos de exposición a reboxetina durante el embarazo. No obstante, los datos de seguridad post-comercialización en un número muy limitado de mujeres embarazadas no mostraron efectos adversos de reboxetina durante el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Los estudios en animales en general no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con el embarazo, desarrollo fetal/embrionario o parto. Se han observado algunas alteraciones en el crecimiento y desarrollo en ratones neonatos (ver sección 5.3).

Reboxetina debe ser utilizada durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre son mayores que el posible riesgo en el desarrollo del feto.

Lactancia

Reboxetina se excreta en la leche materna. Se espera que la cantidad de sustancia activa que pasa a la leche materna sea muy pequeña, sin embargo no hay suficiente información como para descartar el riesgo para el bebé. Se puede considerar el uso de reboxetina durante la lactancia si los beneficios potenciales son mayores que el riesgo para el niño.

Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre fertilidad. No obstante, en estudios en animales no se observaron efectos sobre los parámetros de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque reboxetina ha demostrado tener un efecto insignificante sobre las capacidades psicomotoras en voluntarios sanos, cualquier medicamento psicoactivo puede deteriorar el juicio y las habilidades. Se debe advertir a los pacientes precaución al conducir o manejar maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que su capacidad para llevar a cabo estas actividades no se han visto afectadas.

4.8. Reacciones adversas

Durante los estudios clínicos se administró reboxetina a más de 2.100 pacientes, de los cuales aproximadamente 250 recibieron el tratamiento durante al menos un año.

La información proporcionada abajo en la *Tabla 1* es un resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Norebox en estudios clínicos controlados durante ocho semanas o menos. Adicionalmente, la tabla también incluye las reacciones adversas observadas en la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida).

Tabla 1: Reacciones adversas

Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	No conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>				
	Apetito disminuido			Hiponatremia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
Insomnio	Agitación*, ansiedad*			Comportamiento agresivo, alucinación, Ideación/comportamiento suicida**
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Mareo	Cefalea, parestesia*, acatisia, disgeusia			Síndrome serotoninérgico*
<i>Trastornos visuales</i>				
	Trastorno de la acomodación	Midriasis*	Glaucoma*	Aumento de la presión intraocular
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
		Vértigo		
<i>Trastornos cardíacos</i>				
	Taquicardia, palpitaciones			
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Vasodilatación, hipotensión, hipertensión*			Frialdad periférica, fenómeno de Raynaud
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Boca seca, estreñimiento, náuseas*	Vómitos*			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
Hiperhidrosis	Erupción*			Dermatitis alérgica
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
	Sensación de vaciamiento incompleta de la vejiga, infección del tracto urinario, disuria, retención urinaria.			
<i>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</i>				
	Disfunción eréctil, dolor en la eyaculación, retraso en la eyaculación.			Dolor testicular.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
	Escalofríos			Irritabilidad

*estas reacciones adversas ocurrieron también en la experiencia post-comercialización.

** Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamiento suicida durante el tratamiento con reboxetina o poco tiempo después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

En estudios controlados de 8 semanas de duración o menos, se notificaron reacciones adversas en aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con reboxetina y en aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con placebo. Los niveles de interrupción del tratamiento por la aparición de reacciones adversas fueron aproximadamente 9% y 5% en los pacientes tratados con reboxetina y en los tratados con placebo, respectivamente.

Por lo que respecta a la tolerancia a largo plazo, se dispone de un estudio controlado con placebo a largo plazo, en el que participaron 143 pacientes adultos tratados con reboxetina y 140 pacientes adultos tratados con placebo. Durante el tratamiento prolongado, un 28% de los pacientes tratados con reboxetina y un 23% de los del grupo placebo presentaron acontecimientos adversos nuevos, que motivaron el abandono en el 4% y 1% de los casos, respectivamente. El riesgo de padecer cada uno de los acontecimientos fue similar con reboxetina y con placebo. En los estudios a largo plazo, no se observó ningún acontecimiento que no se hubiera manifestado durante los tratamientos a corto plazo.

En los estudios controlados a corto plazo de pacientes con depresión, no se apreciaron diferencias clínicamente significativas entre sexos, en cuanto a la frecuencia de los síntomas derivados del tratamiento, con la excepción de acontecimientos urológicos (como sensación de vaciamiento incompleto de la vejiga, disuria y micciones frecuentes), los cuales fueron notificados en un porcentaje más elevado en varones tratados con reboxetina (31,4% [143/456]) que en mujeres tratadas con reboxetina (7,0% [59/847]). En contraposición, la frecuencia de acontecimientos urológicos fue similar entre los varones (5,0% [15/302]) y las mujeres (8,4% [37/440]) que fueron tratados con placebo.

En pacientes ancianos, la frecuencia total de acontecimientos adversos, así como la individual de cada uno de ellos, no excedió en ningún caso a la indicada anteriormente.

En los ensayos clínicos previos a la comercialización, los signos y síntomas nuevos que aparecieron tras la interrupción de la medicación se presentaron en aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con reboxetina y en aproximadamente un 4% de los pacientes tratados con placebo. Durante el periodo después de la comercialización, se han notificado algunos casos espontáneos de síntomas de retirada, incluyendo cefalea, mareo, nerviosismo y náuseas; no obstante, en estas notificaciones no se hizo evidente un patrón consistente de acontecimientos con la retirada del tratamiento con reboxetina.

En los estudios a corto plazo en pacientes con depresión en los que se evaluó la frecuencia cardíaca mediante ECG, reboxetina se ha asociado a incrementos medios de la frecuencia cardíaca de 6 a 12 latidos por minuto, en comparación con placebo.

En todos los ensayos controlados a corto plazo en pacientes con depresión, el cambio medio del pulso (en latidos por minuto) en los pacientes tratados con reboxetina fue de 3,0, 6,4 y 2,9 en las posiciones erguida, sentada y supina, respectivamente, en comparación con los valores de 0, 0 y -0,5 en los pacientes tratados con placebo en las mismas posiciones, respectivamente. En estos mismos ensayos, el 0,8% de los pacientes tratados con reboxetina suspendieron el tratamiento debido a las taquicardias, en comparación con el 0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los estudios de toxicidad aguda realizados en animales indican una toxicidad muy baja, con un amplio margen de seguridad con respecto a las dosis con actividad farmacológica. Los signos clínicos y las causas de muerte se relacionaron con la estimulación del SNC (principalmente, síntomas convulsivos).

En algunos casos se ha administrado a pacientes en ensayos clínicos dosis superiores a las recomendadas (de 12 mg a 20 mg/día) durante periodos de tiempo que oscilan desde unos días hasta varias semanas; en estos casos las nuevas notificaciones incluyeron hipotensión postural, ansiedad e hipertensión. Los pacientes ancianos pueden ser particularmente vulnerables a la sobredosificación.

En ensayos clínicos previos a la comercialización, se comunicaron cinco casos de sobredosis de reboxetina sola o en combinación con otros agentes farmacológicos. La cantidad de reboxetina ingerida por un paciente fue de 52 mg como agente único, mientras que la cantidad ingerida por un segundo paciente fue de 20 mg en combinación con otros agentes. Los 3 pacientes restantes ingirieron cantidades desconocidas de reboxetina. En los cinco casos la recuperación fue completa. No hubo notificaciones de alteraciones del ECG, coma o convulsiones, después de la sobredosis con reboxetina ingerida como agente único.

En la experiencia después de la comercialización, se han comunicado algunos casos de sobredosis en pacientes que tomaban reboxetina sola; en ninguno de estos casos se produjo un desenlace fatal. No se han notificado casos de sobredosis fatal en pacientes que han tomado dosis de hasta 240 mg de reboxetina. Se ha notificado un caso de sobredosis fatal en un paciente que ingirió reboxetina en combinación con amitriptilina (dosis desconocidas).

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar la función cardiaca y las constantes vitales. Es posible que se necesiten medidas de soporte sintomático y/o eméticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos.
Código ATC: NO6A X18.

Mecanismo de acción

La reboxetina es un inhibidor altamente selectivo y potente de la recaptación de noradrenalina. Tiene sólo un efecto débil sobre la recaptación de 5-HT y no afecta a la captación de la dopamina.

La inhibición de la recaptación de la noradrenalina, con el consiguiente aumento de su disponibilidad en el espacio sináptico y la modificación de la transmisión noradrenérgica, constituye uno de los mecanismos de acción más relevantes de los medicamentos antidepresivos conocidos.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios *in vitro* se ha demostrado que la reboxetina no posee afinidad significativa por los receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 , β) ni por los muscarínicos; se ha descrito que el antagonismo de estos receptores se asocia a los efectos secundarios cardiovasculares, anticolinérgicos y sedantes de otros antidepresivos. La reboxetina carece de afinidad para unirse *in vitro* tanto a los adrenoceptores α_1 como a los α_2 ; sin embargo, no se puede excluir una interferencia funcional *in vivo* con los α -adrenoceptores a dosis altas.

Eficacia clínica y seguridad

En un análisis de datos post hoc estratificado de 11 ensayos controlados con placebo con la participación de 2.400 pacientes, no hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta en la variable principal (escala HAMD 21) de reboxetina frente a placebo, en pacientes con depresión de leve a

moderada. La eficacia fue demostrada claramente sólo en pacientes con depresión grave o muy grave. A partir de estos ensayos se dispone de datos limitados sobre la eficacia en el uso de reboxetina en pacientes con depresión de leve a moderada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de administrar una dosis única de 4 mg de reboxetina por vía oral a voluntarios sanos, se alcanzan niveles máximos de aproximadamente 130 ng/ml en las 2 primeras horas. Los datos indican que la biodisponibilidad absoluta es al menos del 60%.

Distribución

Este medicamento se distribuye, en principio, en el agua corporal total. La reboxetina se une a las proteínas del plasma humano en un 97% en jóvenes y en un 92% en ancianos (la afinidad por la α_1 -glucoproteína ácida es notablemente mayor que por la albúmina), sin que se observe una dependencia significativa según la concentración del fármaco.

Biotransformación y eliminación

La cantidad de radioactividad excretada en la orina representa el 78% de la dosis. Aunque en la circulación sistémica se detecta fundamentalmente el medicamento intacto (70% de la radiactividad total en términos de AUC), solamente un 10% de la dosis se excreta inalterada en orina. Estos datos sugieren que la biotransformación gobierna el proceso general de eliminación de la reboxetina y que la excreción de los metabolitos está limitada por su formación. Las vías metabólicas principales que se han identificado son la 2-O-desalquilación, la hidroxilación del anillo etoxifenoxi y la oxidación del anillo morfolínico, seguidas de la glucuro- o sulfo-conjugación, parcial o completa.

Este medicamento se encuentra en forma de mezcla racémica (ambos enantiómeros muestran actividad en los modelos experimentales): no se ha observado inversión quiral ni tampoco interacciones farmacocinéticas recíprocas entre los enantiómeros. Los niveles plasmáticos del enantiómero más potente, el SS, son unas dos veces más bajos y la excreción urinaria dos veces más alta que la de los enantiómeros equivalentes. No se han apreciado diferencias significativas en la semivida terminal de los dos enantiómeros.

Se ha observado que la exposición sistémica y la semivida de reboxetina se incrementan aproximadamente al doble en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática. También se producen incrementos similares o algo mayores (del triple) en la exposición sistémica en pacientes ancianos en comparación con los voluntarios sanos jóvenes.

Linearidad/no linearidad

Los niveles plasmáticos de la reboxetina disminuyen de manera monoexponencial con una semivida aproximada de 13 horas. Las condiciones de nivel estacionario se alcanzan en 5 días. Se ha mostrado una farmacocinética lineal a dosis orales únicas en el intervalo posológico recomendado en clínica.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La reboxetina se metaboliza predominantemente *in vitro* por vía del citocromo P4503A (CYP3A4). Los estudios *in vitro* han mostrado que la reboxetina no inhibe la actividad de los siguientes isoenzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1. La reboxetina inhibe CYP2D6 y CYP3A4, con baja afinidad de unión, pero no ha mostrado ningún efecto sobre el aclaramiento *in vivo* de otros medicamentos metabolizados por dichos enzimas. La reboxetina debe ser prescrita con cuidado, si se hace en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Reboxetina no indujo mutaciones génicas en bacterias o células de mamíferos *in vitro*, pero indujo aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos de humanos. Reboxetina no causó daños en el ADN *in vitro* en levaduras y hepatocitos de ratas. Reboxetina no causó daño cromosómico en análisis *in vivo* de micronúcleos de ratones y tampoco aumentó la incidencia tumoral en estudios carcinogénicos en ratones y ratas.

Únicamente se han detectado casos de hemosiderosis en estudios de toxicidad en ratas.

Los estudios en animales no han demostrado que este medicamento sea teratógeno ni tenga efecto sobre la función reproductora en general. En estudios de fertilidad en ratas, reboxetina no alteró el comportamiento de apareamiento, la fertilidad o la función reproductora en general a dosis orales de hasta 90 mg/kg/día.

Las dosis que produjeron concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico en humanos, indujeron retrasos del crecimiento y del desarrollo y cambios de comportamiento a largo plazo en la descendencia de las ratas.

La reboxetina se excreta en la leche de las ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Fosfato de calcio dibásico dihidrato
Crospovidona
Sílice, coloidal hidratado
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están envasados en tiras blíster opacas de aluminio-PVDC/PVC-PVDC.

Cada envase contiene 20 ó 60 comprimidos en tiras blíster.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20B
Parque Empresarial La Moraleja
28108. Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.969

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Octubre 1998

Fecha de la última revalidación: 26 Octubre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023