

USO DE REBOXETINA PARA TRATAR LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reclama prioridad para la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América con Número de Serie 16/740,329, presentada el 10 de enero de 2020; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América con Número de Serie 16/740,409, presentada el 11 de enero de 2020; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América con Número de Serie 16/740,410, presentada el 11 de enero de 2020; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América con Número de Serie 16/740,411, presentada el 11 de enero de 2020; la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de América No. 62/943,077, presentada el 3 de diciembre de 2019; y la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de América No. 62/946,295, presentada el 10 de diciembre de 2019; todas las cuales se incorporan por referencia en este documento en su totalidad.

Antecedentes de la Invención

La narcolepsia es una afección neurológica grave y debilitante que causa la desregulación del ciclo de sueño-vigilia y se caracteriza clínicamente por una somnolencia diurna excesiva (EDS, por sus siglas en inglés), cataplexia, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño y sueño nocturno interrumpido. Se estima que la narcolepsia afecta a un estimado de 185,000 personas en los EUA. La cataplexia se observa en un estimado del 70 por ciento de los pacientes con narcolepsia y es una reducción o pérdida repentina del tono muscular mientras que un paciente está despierto, que se desencadena en general por las emociones fuertes, tales como la risa, el miedo, la ira, el estrés o la excitación. La narcolepsia de tipo 1 incluye la cataplexia, mientras que la narcolepsia de tipo 2 no incluye la cataplexia. La narcolepsia interfiere con el funcionamiento cognitivo, psicológico y social, aumenta el riesgo de accidentes relacionados con el trabajo y la conducción de vehículos, y se asocia con una tasa de mortalidad 1.5 veces más alta. Se reporta la depresión en hasta el 57 por ciento de los pacientes. Por desgracia, los tratamientos que están aprobados en la actualidad son pocos para esta afección huérfana subdiagnosticada y están limitados por la variabilidad en la eficacia de paciente a paciente, por los problemas de tolerabilidad y por la necesidad de un régimen posológico de la Drug Enforcement Administration [Administración para el Control de Fármacos] (DEA, por sus siglas en inglés).

Breve Descripción de la Invención

En el presente documento se describen los métodos para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso, los cuales comprenden la administración de un antidepresivo, tal como un inhibidor selectivo de la norepinefrina, por ejemplo, atomoxetina, edivoxetina, reboxetina o S, S-reboxetina a un ser humano que lo necesite.

En el presente documento se describen los métodos para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia, los cuales comprenden la administración de un antidepresivo, tal como un inhibidor selectivo de la norepinefrina, por ejemplo, atomoxetina, edivoxetina o reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), a un ser humano que lo necesite.

Algunas modalidades incluyen el uso de un antidepresivo, tal como un inhibidor selectivo de la

norepinefrina, por ejemplo, atomoxetina, edivoxetina o reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia.

Algunas modalidades incluyen un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un antidepresivo, tal como un inhibidor selectivo de la norepinefrina, por ejemplo, atomoxetina, edivoxetina o reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), y las instrucciones para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia en un ser humano.

En algunas modalidades, un antidepresivo, tal como un inhibidor selectivo de la norepinefrina, por ejemplo, atomoxetina, edivoxetina o reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), se administra por lo menos una vez al día durante más de dos semanas. En algunas modalidades, el ser humano experimenta una reducción en el número de ataques de cataplexia en una semana, una reducción en la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés), una reducción en la puntuación de la Prueba de Mantenimiento de la Vigilia (MWT, por sus siglas en inglés), una reducción en la puntuación de la Evaluación de los Síntomas de la Narcolepsia (NSAQ, por sus siglas en inglés), una reducción en la puntuación de la Impresión Global de Gravedad del Paciente (PGI-S, por sus siglas en inglés), una puntuación inferior a 4 en la Impresión Global de Cambio del Paciente (PGI-C, por sus siglas en inglés), o una reducción en la Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton (HAM-D, por sus siglas en inglés), o una mejora en la capacidad para concentrarse (por ejemplo, en la NSAQ) como un resultado del tratamiento.

Algunas modalidades incluyen un método para reducir con rapidez el número de ataques de cataplexia en un ser humano que tiene narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg de reboxetina diariamente durante por lo menos dos semanas a un ser humano que lo necesite, en donde una semana después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene por lo menos un 30 por ciento menos de ataques de cataplexia en comparación con el valor de la línea basal y la reducción en el número de los ataques de cataplexia es estadísticamente significativa en comparación con la administración de un placebo con $p < 0.01$. En algunas modalidades, la reducción en el número de ataques de cataplexia es estadísticamente significativa en comparación con la administración de un placebo con $p < 0.001$.

Algunas modalidades incluyen un método para mejorar la capacidad para concentrarse, el cual comprende la administración de un antidepresivo, tal como un inhibidor selectivo de la norepinefrina, por ejemplo, atomoxetina, edivoxetina o reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), a un mamífero o a un ser humano que lo necesite.

Algunas modalidades incluyen un método para mejorar la capacidad para concentrarse en un ser humano que tiene narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg de reboxetina diariamente durante por lo menos dos semanas a un ser humano que lo necesite, en donde, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "promedio", "pobre" o "muy pobre", y dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena" o "muy buena", de acuerdo con lo determinado por el inciso de Capacidad para concentrarse del Cuestionario de evaluación de los síntomas

de la narcolepsia. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica. En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.

Algunas modalidades incluyen un método para la reducción del número de las siestas inadvertidas en un ser humano que tiene narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg de reboxetina diariamente durante por lo menos dos semanas a un ser humano que lo necesite, en donde dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene por lo menos un 20 por ciento menos de las siestas inadvertidas por semana en comparación con la semana anterior a aquella en la que el paciente reciba por primera vez la reboxetina. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica. En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.

Algunas modalidades incluyen un método para mejorar la calidad del sueño en un ser humano que tiene narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg de reboxetina diariamente durante por lo menos dos semanas a un ser humano que lo necesite, en donde dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano informa que ha mejorado la calidad del sueño en comparación con la semana anterior a aquella en la que el paciente reciba por primera vez la reboxetina. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica. En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.

Algunas modalidades incluyen un método para la reducción de los despertares nocturnos en un ser humano que tiene narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg de reboxetina diariamente durante por lo menos dos semanas a un ser humano que lo necesite, en donde dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano informa que tiene menos despertares nocturnos en comparación con la semana anterior a aquella en la que el paciente reciba por primera vez la reboxetina. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica. En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.

Algunas modalidades incluyen un método para la reducción de la parálisis del sueño en un ser humano que tiene narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg de reboxetina diariamente durante por lo menos dos semanas a un ser humano que lo necesite, en donde dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano informa que tiene menos episodios de parálisis del sueño en comparación con la semana anterior a aquella en la que el paciente reciba por primera vez la reboxetina. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica. En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.

Algunas modalidades incluyen un método para la reducción de las alucinaciones hipnagógicas en un ser humano que tiene narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg de reboxetina diariamente durante por lo menos dos semanas a un ser humano que lo necesite, en donde dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano informa que tiene menos alucinaciones hipnagógicas en comparación con la semana anterior a aquella en la que el paciente reciba por primera vez la reboxetina. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica. En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.

Algunas modalidades incluyen un método para mejorar la capacidad para concentrarse en un ser humano que padece de narcolepsia, el cual comprende la administración de reboxetina a un ser humano que lo necesite. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica. En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.

5 Algunas modalidades incluyen un método para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de reboxetina a un ser humano que lo necesite, en donde la reboxetina se administra por lo menos una vez al día durante más de dos semanas, en donde, dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano experimenta una reducción en el número de ataques de cataplexia en una semana, una reducción en la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth, una disminución
10 en la subpuntuación de cataplexia en la Escala de Narcolepsia de Ullanlinna (NUS, por sus siglas en inglés), o una reducción en la puntuación de la Prueba de Mantenimiento de la Vigilia como un resultado del tratamiento.

Algunas modalidades incluyen el uso de la reboxetina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia, en donde la reboxetina se administra por lo menos una vez al día durante por lo menos tres semanas. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica.
15 En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.

Algunas modalidades incluyen un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende reboxetina y las instrucciones para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia en un ser humano, en donde la reboxetina se administra por lo menos una vez al día durante por lo menos tres semanas. En algunas modalidades, la reboxetina es la reboxetina racémica. En algunas modalidades, la reboxetina es la esreboxetina.
20

Algunas modalidades incluyen un método para el tratamiento de la fibromialgia, el cual comprende la administración de esreboxetina a un ser humano que lo necesite, en donde se administra una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de esreboxetina durante por lo menos seis semanas, en donde el ser humano experimenta una reducción en el dolor por la fibromialgia durante el curso del
25 tratamiento, de acuerdo con lo medido por una puntuación de la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés), que es mayor que la reducción del dolor que el ser humano habría experimentado por medio de la administración de un placebo.

Algunas modalidades incluyen un método para el tratamiento de la fibromialgia, el cual comprende la administración de esreboxetina a un ser humano que lo necesite, en donde se administra una dosis diaria de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de esreboxetina durante por lo menos seis semanas, en donde el ser humano experimenta una reducción del dolor durante el curso del tratamiento, de acuerdo con lo medido por una puntuación de la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés), que es mayor que la reducción del dolor que el ser humano habría experimentado por medio de la administración de un placebo.
30
35

Algunas modalidades incluyen un método para el tratamiento de la fibromialgia, el cual comprende la administración de esreboxetina a un ser humano que lo necesite, en donde se administra una dosis diaria de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1 mg de esreboxetina durante por lo menos seis

semanas, en donde el ser humano experimenta una reducción del dolor durante el curso del tratamiento, de acuerdo con lo medido por una puntuación de la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés), que es mayor que la reducción del dolor que el ser humano habría experimentado por medio de la administración de un placebo.

5 **Breve Descripción de las Figuras**

La figura 1 ilustra el cambio en los ataques semanales de cataplexia para los pacientes humanos que recibieron la reboxetina y el placebo como se describe en el ejemplo 22.

La figura 2 ilustra el número de pacientes humanos con una reducción del 50 por ciento o más en los ataques semanales de cataplexia, en donde los pacientes humanos recibieron la reboxetina o el placebo como se describe en el ejemplo 22.

La figura 3 ilustra el número de pacientes humanos con una reducción del 75 por ciento o más en los ataques semanales de cataplexia, en donde los pacientes humanos recibieron la reboxetina o el placebo como se describe en el ejemplo 22.

La figura 4 ilustra el cambio en la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth para los pacientes humanos que recibieron la reboxetina y el placebo como se describe en el ejemplo 22.

La figura 5 ilustra la reducción en la frecuencia semanal de las siestas inadvertidas para los pacientes humanos que recibieron la reboxetina y el placebo como se describe en el ejemplo 22.

La figura 6 ilustra el número de pacientes humanos con una reducción del 50 por ciento o más de las siestas inadvertidas, en donde los pacientes humanos recibieron la reboxetina o el placebo como se describe en el ejemplo 22.

La figura 7 ilustra la mejora en la puntuación de la capacidad para concentrarse para los pacientes humanos que recibieron la reboxetina y el placebo como se describe en el ejemplo 22.

La figura 8 ilustra el número de pacientes humanos con una capacidad para concentrarse "muy buena" o "buena", en donde los pacientes humanos recibieron la reboxetina o el placebo como se describe en el ejemplo 22.

La figura 9 ilustra la proporción de los pacientes humanos que demostraron una mejora en la calidad del sueño, en los despertares nocturnos, en los episodios de parálisis del sueño y en las alucinaciones hipnagógicas.

Descripción Detallada de la Invención

Se puede usar un antidepresivo, tal como la reboxetina o la S, S-reboxetina, para el tratamiento de una afección tal como un trastorno del sistema nervioso, el que incluye un trastorno adictivo (el cual incluye los trastornos debidos al alcohol, a la nicotina y a otras sustancias psicoactivas), un síndrome de abstinencia, un trastorno de adaptación (el que incluye un estado de ánimo deprimido, ansiedad, ansiedad y estado de ánimo deprimido mixtos, alteración de la conducta, y alteración de la conducta y estado de ánimo deprimido mixtos), depresión (la que incluye el trastorno depresivo mayor, solo o en combinación con otros estados depresivos), un trastorno mental o de aprendizaje asociado con el envejecimiento (el que incluye la enfermedad de Alzheimer), apatía por anorexia nerviosa, un trastorno de déficit de atención (u otro trastorno cognitivo) debido a afecciones médicas generales, un trastorno de déficit de atención con

hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés), trastorno bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico o agudo, dolor crónico, trastorno de la conducta, trastorno ciclotímico, depresión (la que incluye la depresión de adolescentes y la depresión menor), trastorno distímico, fibromialgia y otros trastornos somatoformes (los que incluyen el trastorno de somatización, el trastorno de conversión, el trastorno de dolor, la hipocondriasis, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno somatoforme no diferenciado y el NOS somatoforme), el trastorno de ansiedad generalizada (GAD, por sus siglas en inglés), la incontinencia (es decir, la incontinencia por esfuerzo, la incontinencia por esfuerzo genuina y la incontinencia mixta), la incontinencia urinaria por esfuerzo, un trastorno de inhalación, un trastorno por intoxicación (adicción al alcohol), manía, dolores de cabeza por migraña, obesidad (por ejemplo, reducción del peso de los pacientes obesos o con sobrepeso), un trastorno obsesivo compulsivo o un trastorno del espectro relacionado, trastorno de oposición desafiante, trastorno de pánico, neuropatía periférica, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual (es decir, síndrome premenstrual y trastorno disfórico de fase lútea tardía), un trastorno psicótico (el que incluye la esquizofrenia, los síntomas negativos de la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme, ya sea solo o como una terapia adyuvante), trastorno afectivo estacional, trastorno del sueño (tal como narcolepsia o enuresis), fobia social (la que incluye el trastorno de ansiedad social), un trastorno específico del desarrollo, síndrome de "pérdida" (poop out) de la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) (es decir, en donde un paciente no logra mantener una respuesta satisfactoria a la terapia de SSRI después de un período inicial de respuesta satisfactoria), trastornos de TIC (por ejemplo, enfermedad de Tourette), dolor post-culebrilla, neuropatía periférica diabética dolorosa, neuralgia postherpética, síncope y/o síncope vasovagal, etc. En algunas modalidades, se usa la S, S-reboxetina para el tratamiento de la fibromialgia. En algunas modalidades, se usa la reboxetina para el tratamiento de la fibromialgia.

El tratamiento con la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), puede dar como resultado una mejora de los síntomas de una enfermedad. Por ejemplo, para las afecciones con dolor tales como la fibromialgia, el paciente puede experimentar una reducción en el dolor de acuerdo con lo medido en una escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés), tal como de 0 a 100 mm, que es mayor que lo que se experimentaría por medio de la administración de un placebo. En algunas modalidades, la mejora en la puntuación de la VAS es de por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de aproximadamente el 1 al 5 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de

aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, de por lo menos aproximadamente 50 mm, de por lo menos aproximadamente 40 mm, de por lo menos aproximadamente 30 mm, de por lo menos aproximadamente 20 mm, de por lo menos aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 0 a 10 mm, de aproximadamente 10 a 20 mm, de aproximadamente 20 a 30 mm, de aproximadamente 30 a 40 mm, de aproximadamente 40 a 50 mm, de aproximadamente 0 a 25 mm, o de aproximadamente 25 a 50 mm más de lo que se experimentaría por medio de la administración de un placebo. En algunas modalidades, la mejora en la puntuación de la VAS es de por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de aproximadamente el 1 al 5 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, de por lo menos aproximadamente 50 mm, de por lo menos aproximadamente 40 mm, de por lo menos aproximadamente 30 mm, de por lo menos aproximadamente 20 mm, de por lo menos aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 0 a 10 mm, de aproximadamente 10 a 20 mm, de aproximadamente 20 a 30 mm, de aproximadamente 30 a 40 mm, de aproximadamente 40 a 50 mm, de aproximadamente 0 a 25 mm o de aproximadamente 25 a 50 mm en comparación con el valor de la línea basal (por ejemplo, justo antes de que comience el tratamiento).

Un antidepresivo, tal como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión, clomipramina, doxepina, fluoxetina, mianserina, imipramina, 2-cloroimipramina, amitriptilina, amoxapina, desipramina, protriptilina, trimipramina, nortriptilina, maprotilina, fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina, paroxetina, trazodona, citalopram, sertralina, ariloxi indanamina, benactizina, escitalopram, fluvoxamina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina, nefazodona, selegilina, sibutramina, milnaciprán, tesofensina, brasofensina, moclobemida, rasagilina, nialamida, iproniazida, iproclozida, toloxatona, butriptilina, dosulepina, dibenzepina, iprindol, lofepramina, opipramol, norfluoxetina, dapoxetina, quetamina, etc., incluido un inhibidor de la recaptación de norepinefrina tal como la atomoxetina, la edivoxetina o la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), tienen el potencial para tratar los síntomas de la narcolepsia.

Muchos antidepresivos, tales como los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, por ejemplo, atomoxetina, edivoxetina o reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), carecen de un régimen posológico de la DEA, lo que representaría un beneficio significativo para los pacientes que viven con esta afección.

Una persona puede tener narcolepsia de tipo 1 si se cumplen los criterios A y B:

A. El paciente tiene períodos diarios de necesidad incontinente de dormir o lapsos diurnos en los

que se queda dormido que se presentan durante por lo menos 3 meses.

B. La presencia de uno o ambos de los siguientes:

1. Cataplexia (como se define en las *Características esenciales*) y una latencia media de sueño de < 8 minutos y ≥ 2 períodos de REM de inicio del sueño (SOREMP, por sus siglas en inglés) en una prueba de latencia media de sueño (MSLT, por sus siglas en inglés) que se llevó a cabo de acuerdo con las técnicas estándares. Un SOREMP (dentro de los 15 minutos posteriores al inicio del sueño) en la polisomnografía (PSG) de laboratorio anterior puede reemplazar a uno de los SOREMP en la MSLT.

2. Concentraciones de hipocretina-1 en CSF medidas por una inmunorreactividad ya sea < 110 pg por mL o bien $< 1/3$ de los valores medios obtenidos en los sujetos normales con el mismo ensayo.

En los niños pequeños, la narcolepsia a veces se puede presentar como un sueño nocturno excesivamente largo o por la reanudación de la siesta diurna previamente interrumpida. Si se sospecha clínicamente la narcolepsia de tipo 1 pero no se cumplen los criterios B2, una posible estrategia es repetir la MSLT.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, períodos diarios de una necesidad incontenible de dormir o lapsos diurnos en los que se quedan dormidos que se presentan durante por lo menos aproximadamente 3 meses, por lo menos 4 meses, por lo menos aproximadamente 5 meses, por lo menos aproximadamente 6 meses, por lo menos aproximadamente 7 meses, por lo menos aproximadamente 8 meses, por lo menos aproximadamente 9 meses, por lo menos aproximadamente 10 meses, por lo menos aproximadamente 11 meses, por lo menos aproximadamente 12 meses, por lo menos aproximadamente 13 meses, por lo menos aproximadamente 14 meses, por lo menos aproximadamente 15 meses, por lo menos aproximadamente 16 meses, por lo menos aproximadamente 17 meses, por lo menos aproximadamente 18 meses, por lo menos aproximadamente 2 años, por lo menos aproximadamente 3 años, por lo menos aproximadamente 4 años, por lo menos aproximadamente 5 años, por lo menos aproximadamente 10 años, por lo menos aproximadamente 15 años, por lo menos aproximadamente 20 años, por lo menos aproximadamente 25 años, por lo menos aproximadamente 30 años, por lo menos aproximadamente 40 años, por lo menos aproximadamente 50 años, por lo menos aproximadamente 60 años, de aproximadamente 3 a 9 meses, de aproximadamente 9 a 18 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 2 años, de aproximadamente 2 a 5 años, de aproximadamente 5 a 10 años, de aproximadamente 10 a 15 años, de aproximadamente 15 a 20 años, de aproximadamente 20 a 25 años, de aproximadamente 25 a 30 años, de aproximadamente 30 a 35 años, de aproximadamente 35 a 40 años, de aproximadamente 40 a 50 años, de aproximadamente 50 a 60 años, o más.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, una latencia media de sueño de menos de aproximadamente 1 minuto, de menos de aproximadamente 2 minutos, de menos de aproximadamente 3 minutos, de menos de aproximadamente 4 minutos, de menos de aproximadamente 5 minutos, de menos de aproximadamente 6 minutos, de menos de aproximadamente

7 minutos, de menos de aproximadamente 8 minutos, de aproximadamente 0.1 a 1 minuto, de aproximadamente 1 a 2 minutos, de aproximadamente 2 a 3 minutos, de aproximadamente 3 a 4 minutos, de aproximadamente 4 a 5 minutos, de aproximadamente 5 a 6 minutos, de aproximadamente 6 a 7 minutos, de aproximadamente 7 a 8 minutos, de aproximadamente 1 minuto, de aproximadamente 2 minutos, de aproximadamente 3 minutos, de aproximadamente 4 minutos, de aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 6 minutos, de aproximadamente 7 minutos, o de aproximadamente 8 minutos.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, por lo menos 2, por lo menos 3 o por lo menos 4 SOREMP en una MSLT (Prueba de latencia media de sueño) que se lleve a cabo de acuerdo con las técnicas estándares. Un SOREMP dentro de los 15 minutos posteriores al inicio del sueño en la PSG nocturna anterior puede reemplazar a uno de los SOREMP en la MSLT.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, concentraciones de hipocretina-1 en CSF medidas por inmunorreactividad que son inferiores a aproximadamente 40 pg por mL, inferiores a aproximadamente 50 pg por mL, inferiores a aproximadamente 60 pg por mL, inferiores a aproximadamente 70 pg por mL, inferiores a aproximadamente 80 pg por mL, inferiores a aproximadamente 90 pg por mL, inferiores a aproximadamente 100 pg por mL, o inferiores a aproximadamente 110 pg por mL.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, concentraciones de hipocretina-1 en CSF medidas por inmunorreactividad que son inferiores a aproximadamente 1/10, inferiores a aproximadamente 1/9, inferiores a aproximadamente 1/8, inferiores a aproximadamente 1/7, inferiores a aproximadamente 1/6, inferiores a aproximadamente 1/5, inferiores a aproximadamente 1/4, o inferiores a aproximadamente 1/3 de los valores medios obtenidos en los sujetos normales con el mismo ensayo.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden ser, y/o se pueden seleccionar por ser, niños pequeños que presenten un sueño nocturno excesivamente largo.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden ser, y/o se pueden seleccionar por ser, niños pequeños que presenten la reanudación de la siesta diurna previamente interrumpida.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, un diagnóstico de narcolepsia con cataplexia que cumpla con los criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, Tercera Edición (ICSD-3, por sus siglas en inglés).

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, una

subpuntuación de cataplexia en la Puntuación de Narcolepsia de Ullanlinna (UNS, por sus siglas en inglés) que es de por lo menos 1, de por lo menos aproximadamente 2, de por lo menos aproximadamente 3, de por lo menos aproximadamente 4, de por lo menos aproximadamente 5, de por lo menos aproximadamente 6, de por lo menos aproximadamente 7, de por lo menos aproximadamente 8, de por lo menos aproximadamente 9, de por lo menos aproximadamente 10, de aproximadamente 11, de aproximadamente 1 a 2, de aproximadamente 2 a 3, de aproximadamente 3 a 4, de aproximadamente 4 a 5, de aproximadamente 5 a 6, de aproximadamente 6 a 7, de aproximadamente 7 a 8, de aproximadamente 8 a 9, de aproximadamente 9 a 10, de aproximadamente 10 a 11, de aproximadamente 2 a 4, de aproximadamente 4 a 6, de aproximadamente 6 a 8, de aproximadamente 8 a 10, de aproximadamente 2 a 6, o de aproximadamente 6 a 10, o cualquier número entre 1 y 11.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, una puntuación en la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés) que es de por lo menos aproximadamente 10, mayor que aproximadamente 10, de por lo menos aproximadamente 11, de por lo menos aproximadamente 12, de por lo menos aproximadamente 13, de por lo menos aproximadamente 14, de por lo menos aproximadamente 15, de por lo menos aproximadamente 16, de por lo menos aproximadamente 17, de por lo menos aproximadamente 18, de por lo menos aproximadamente 19, de por lo menos aproximadamente 20, de por lo menos aproximadamente 21, de por lo menos aproximadamente 22, de por lo menos aproximadamente 23, de por lo menos aproximadamente 24, de aproximadamente 10 a 11, de aproximadamente 11 a 12, de aproximadamente 12 a 13, de aproximadamente 13 a 14, de aproximadamente 14 a 15, de aproximadamente 15 a 16, de aproximadamente 16 a 17, de aproximadamente 17 a 18, de aproximadamente 18 a 19, de aproximadamente 19 a 20, de aproximadamente 20 a 21, de aproximadamente 21 a 22, de aproximadamente 22 a 23, de aproximadamente 23 a 24, de aproximadamente 10 a 13, de aproximadamente 13 a 16, de aproximadamente 16 a 19, de aproximadamente 19 a 22, o de aproximadamente 22 a 24.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, por lo menos aproximadamente 7, por lo menos aproximadamente 8, por lo menos aproximadamente 9, por lo menos aproximadamente 10, por lo menos aproximadamente 11, por lo menos aproximadamente 12, por lo menos aproximadamente 13, por lo menos aproximadamente 14, por lo menos aproximadamente 15, por lo menos aproximadamente 16, por lo menos aproximadamente 17, por lo menos aproximadamente 18, por lo menos aproximadamente 19, por lo menos aproximadamente 20, por lo menos aproximadamente 21, por lo menos aproximadamente 28, por lo menos aproximadamente 35, de aproximadamente 7 a 14, de aproximadamente 14 a 21, de aproximadamente 21 a 28, de aproximadamente 28 a 35, de aproximadamente 35 a 49, o de aproximadamente 49 a 70 ataques de cataplexia por semana.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, una puntuación en la Prueba de Mantenimiento de la Vigilia (MWT, por sus siglas en inglés) que es inferior a

aproximadamente 1 minuto, inferior a aproximadamente 2 minutos, inferior a aproximadamente 3 minutos, inferior a aproximadamente 4 minutos, inferior a aproximadamente 5 minutos, inferior a aproximadamente 6 minutos, inferior a aproximadamente 7 minutos, inferior a aproximadamente 8 minutos, inferior a aproximadamente 9 minutos, inferior a aproximadamente 10 minutos, inferior a aproximadamente 11 minutos, inferior a aproximadamente 12 minutos, inferior a aproximadamente 13 minutos, inferior a aproximadamente 14 minutos, inferior a aproximadamente 15 minutos, inferior a aproximadamente 16 minutos, inferior a aproximadamente 17 minutos, inferior a aproximadamente 18 minutos, inferior a aproximadamente 19 minutos, inferior a aproximadamente 20 minutos, de aproximadamente 0 a 1 minuto, de aproximadamente 1 a 2 minutos, de aproximadamente 2 a 3 minutos, de aproximadamente 3 a 4 minutos, de aproximadamente 4 a 5 minutos, de aproximadamente 5 a 6 minutos, de aproximadamente 6 a 7 minutos, de aproximadamente 7 a 8 minutos, de aproximadamente 8 a 9 minutos, de aproximadamente 9 a 10 minutos, de aproximadamente 10 a 11 minutos, de aproximadamente 11 a 12 minutos, de aproximadamente 12 a 13 minutos, de aproximadamente 13 a 14 minutos, de aproximadamente 14 a 15 minutos, de aproximadamente 15 a 16 minutos, de aproximadamente 16 a 17 minutos, de aproximadamente 17 a 18 minutos, de aproximadamente 18 a 19 minutos, de aproximadamente 19 a 20 minutos, de aproximadamente 0 a 4 minutos, de aproximadamente 4 a 8 minutos, de aproximadamente 8 a 12 minutos, de aproximadamente 12 a 16 minutos, de aproximadamente 16 a 20, o de aproximadamente 0 a 19 minutos.

En algunas modalidades, el paciente ha tenido, y/o se puede seleccionar por haber tenido, los síntomas de la narcolepsia durante de aproximadamente 1 a 5 años, de aproximadamente 5 a 10 años, de aproximadamente 10 a 15 años, de aproximadamente 15 a 20 años, de aproximadamente 20 a 25 años, de aproximadamente 25 a 30 años, de aproximadamente 30 a 35 años, de aproximadamente 35 a 40 años, de aproximadamente 40 a 45 años, de aproximadamente 45 a 50 años, de aproximadamente 50 a 55 años, de aproximadamente 55 a 60 años, de aproximadamente 60 a 65 años, de aproximadamente 65 a 70 años, de aproximadamente 70 a 75, o durante más de 75 años antes de recibir un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para el tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente tiene, y/o se puede seleccionar por tener, una edad de aproximadamente 0 a 18 años, de aproximadamente 18 a 100 años, de aproximadamente 0 a 5 años, de aproximadamente 5 a 10 años, de aproximadamente 10 a 15 años, de aproximadamente 15 a 18 años, de aproximadamente 18 a 20 años, de aproximadamente 15 a 20 años, de aproximadamente 18 a 25 años, de aproximadamente 20 a 25 años, de aproximadamente 25 a 30 años, de aproximadamente 30 a 35 años, de aproximadamente 35 a 40 años, de aproximadamente 40 a 45 años, de aproximadamente 45 a 50 años, de aproximadamente 50 a 55 años, de aproximadamente 55 a 60 años, de aproximadamente 60 a 65 años, de aproximadamente 65 a 70 años, de aproximadamente 70 a 75, o de más de 75 años antes de recibir un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para el tratamiento.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS)

pueden ser y/o se pueden seleccionar por ser mujeres. En algunas modalidades, el paciente se puede seleccionar por ser mujer, no lactante y no embarazada.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden ser y/o se pueden seleccionar por ser hombres.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ningún trastorno concomitante del sueño. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ningún trastorno concomitante del sueño que no sea apnea leve del sueño (< 15 eventos por hora) o apnea del sueño leve a moderada (< 30 eventos por hora) con un tratamiento estable. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ninguna afección clínicamente significativa que pueda causar EDS. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ningún trastorno psiquiátrico clínicamente significativo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ningún tipo de depresión que no haya sido causada por la narcolepsia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ninguna somnolencia causada por la depresión que no haya sido causada por la narcolepsia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno afectivo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno psiquiátrico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de la función cerebral. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno del movimiento. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la

narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una demencia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una enfermedad de las neuronas motoras.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea oxibato de sodio. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un estimulante. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un anticonvulsivo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea la clonidina. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un inhibidor de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina (SNRI, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAOI, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un antidepresivo tricíclico (TCA, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un hipnótico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un ansiolítico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea un antihistamínico sedante. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS)

pueden no estar tomando de una forma simultánea un antipsicótico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no estar tomando de una forma simultánea ningún otro medicamento para el tratamiento de la narcolepsia o de la cataplexia.

5 Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una enfermedad neurodegenerativa. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de ataques epilépticos. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno convulsivo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un diagnóstico de cáncer (con la excepción posiblemente del carcinoma de células basales) en los últimos 5 años.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un nivel de bilirrubina de más de 2 veces el límite superior de lo normal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un nivel de aminotransferasa de alanina de más de 2 veces el límite superior de lo normal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un nivel de aminotransferasa de aspartato de más de 2 veces el límite superior de lo normal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un nivel de fosfatasa alcalina de más de 2 veces el límite superior de lo normal.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, hipertensión clínicamente significativa. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, hipertensión no controlada. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-

reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, antecedentes de enfermedad cardiovascular. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, infarto de miocardio. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, angina de pecho. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, arritmias. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, insuficiencia cardíaca.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, antecedentes de glaucoma de ángulo estrecho. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, bypass gástrico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ninguna condición que se esperaría que afecte a la absorción del fármaco.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, dolores de cabeza. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión mayor. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión resistente al tratamiento.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión bipolar resistente al tratamiento. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS)

pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno bipolar. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno afectivo estacional. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno del estado de ánimo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión crónica (por ejemplo, distimia). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión psicótica. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, antecedentes de episodios psicóticos. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un riesgo significativo de autolesión, suicidio o agresión hacia los demás.

Algunas pacientes tratadas con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión posparto. Algunas pacientes tratadas con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno disfórico premenstrual (PMDD, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión situacional. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión atípica. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una manía. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de ansiedad. Algunos

pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de déficit de atención (ADD, por sus siglas en inglés).

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADDH, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de déficit de atención / hiperactividad (AD/HD, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una afección maníaca. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno obsesivo compulsivo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una bulimia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, obesidad o aumento de peso. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un síndrome de fatiga crónica.

Algunas pacientes tratadas con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un síndrome premenstrual. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción o abuso de sustancias. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a la nicotina. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una disfunción psicosexual. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un efecto pseudobulbar.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, labilidad emocional.

5 Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de ansiedad. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una fobia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de ansiedad generalizada. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de ansiedad social. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de pánico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una agorafobia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno obsesivo compulsivo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una manía.

30 Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una enfermedad maniáco depresiva. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una hipomanía. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/ o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una depresión unipolar. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo,

con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de estrés. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno somatoforme. Algunos pacientes

5 tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de la personalidad. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/ o EDS) pueden no tener, y/o se pueden

10 seleccionar por no tener, una psicosis.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, esquizofrenia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden

15 seleccionar por no tener, un trastorno de delirios. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno esquizoafectivo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina

20 tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una esquizotipia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, agresión. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un

25 inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, agresión en la enfermedad de Alzheimer. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, agitación. Algunos

30 pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, agitación en la enfermedad de Alzheimer.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS)

35 pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una dependencia de drogas. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a la cocaína. Algunos pacientes tratados con un

antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, un psicoestimulante. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, crack. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, la cocaína. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, una droga estimulante (speed). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, la metanfetamina. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, la nicotina.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, alcohol. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, un opiode. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, un fármaco ansiolítico y/o hipnótico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, una cannabis (marihuana). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, una anfetamina. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, un alucinógeno. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la

narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, la fenciclidina.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, un disolvente volátil. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adicción a, o una dependencia de, un nitrito volátil. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una demencia senil. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una demencia de tipo de Alzheimer. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una pérdida de memoria. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un síndrome de amnesia o amnésico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una epilepsia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, alteraciones de la conciencia.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un coma. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una disminución de la atención. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno del habla. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un espasmo de la voz. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un espasmo de la voz. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un espasmo de la voz.

pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Parkinson. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un síndrome de Lennox-Gastaut.

5 Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, autismo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un síndrome hipercinético. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, esquizofrenia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un accidente cerebrovascular. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un infarto cerebral. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una hemorragia cerebral. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una arterioesclerosis cerebral. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una trombosis venosa cerebral. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una lesión en la cabeza.

30 Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una acinesia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una atetosis. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una ataxia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la

reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un balismo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un hemibalismo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una bradicinesia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una parálisis cerebral.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una corea. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Huntington. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una corea reumática. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una corea de Sydenham. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una discinesia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una discinesia tardía. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una distonía. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un blefarospasmo.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una tortícolis espasmódica. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una distonía sensible a la dopamina. Algunos pacientes tratados con un

antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, temblores. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, temblores esenciales. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, el síndrome de Tourette. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Wilson.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una demencia vascular. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una demencia con cuerpos de Lewy. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una demencia mixta. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una demencia frontotemporal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una hidrocefalia de presión normal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, el síndrome de Wernicke-Korsakoff.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Pick. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye

la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una parálisis bulbar progresiva. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una esclerosis lateral primaria (PLS, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una atrofia muscular progresiva. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un síndrome post-polio (PPS, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés).

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una atrofia motora espinal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Tay-Sach. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una enfermedad de Sandoff. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una paraplejia espástica hereditaria. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Alzheimer. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una enfermedad relacionada con los priones. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una ataxia cerebelosa. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una ataxia espinocerebelosa (SCA, por sus siglas en inglés).

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como

la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una atrofia muscular bulbar. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una ataxia de Friedrich. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de cuerpos de Lewy. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés, o enfermedad de Lou Gehrig). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una atrofia multisistémica.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, el síndrome de Shy-Drager. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una degeneración corticobasal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una parálisis supranuclear progresiva.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Wilson. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, la enfermedad de Menkes. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una adrenoleucodistrofia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo,

incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una distrofia muscular.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una paraparesia espástica familiar. Algunos

pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una neurofibromatosis. Algunos pacientes tratados con un

antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una atrofia o degeneración cerebelosa olivopontina. Algunos pacientes tratados

con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una degeneración estriatonigral. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo,

incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, el síndrome de Guillain-Barré. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la

norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una paraplejia espástica.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ataques epilépticos. Algunos pacientes tratados

con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, ataques no epilépticos. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido

un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, epilepsia.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones febriles. Algunos pacientes tratados

con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S,

S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones parciales. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones parciales simples. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones jacksonianas. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones parciales complejas. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una epilepsia parcial continua. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones generalizadas. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones tónico clónicas generalizadas. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un ataque de ausencia.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones atónicas. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones mioclónicas. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, convulsiones mioclónicas juveniles. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, espasmos infantiles. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un estado epiléptico. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o

EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, el síndrome de Rett. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un tinnitus. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, trastornos de alteraciones de la conciencia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una disfunción sexual.

Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un trastorno de la voz debido a espasmos musculares laríngeos no controlados. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una disfonía espasmódica abductora. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una disfonía espasmódica aductora. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una disfonía de tensión muscular. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, un temblor vocal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una neuropatía diabética. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una neurotoxicidad inducida por la quimioterapia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, neurotoxicidad por metotrexato. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una incontinencia urinaria por esfuerzo. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una

incontinencia urinaria de urgencia. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una incontinencia fecal. Algunos pacientes tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia (por ejemplo, con cataplexia y/o EDS) pueden no tener, y/o se pueden seleccionar por no tener, una disfunción eréctil.

La cataplexia incluye una reducción o pérdida repentina del tono muscular mientras que un paciente está despierto, lo que puede afectar a partes específicas del cuerpo o a todo el cuerpo, tales como los párpados, caída de la cabeza, flaccidez facial y/o espasmos faciales, dificultad para hablar, debilidad de la mandíbula, debilidad en los brazos, hombros o manos, y/o pandeo de las rodillas. La cataplexia puede ser patognomónica para la narcolepsia. La cataplexia puede ser desencadenada por las emociones fuertes, tales como la risa, la euforia, la sorpresa o la ira. La cataplexia puede ser parcial o localizada (en aproximadamente el 75 por ciento de los casos) y suele ser de una corta duración. La frecuencia de la cataplexia puede variar ampliamente. La narcolepsia con cataplexia puede ser socialmente discapacitante y aislante.

Algunos pacientes que están siendo tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, y/o se pueden seleccionar por tener, narcolepsia con cataplexia (tipo 1) que es un trastorno autoinmune que da como resultado una pérdida de las neuronas productoras de hipocretina (orexina) en el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés). Las hipocretinas (orexinas) son los péptidos hipotalámicos específicos con una actividad neuroexcitadora. Un paciente que está siendo tratado con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para la narcolepsia con cataplexia es, y se puede seleccionar por ser, un individuo predispuesto con marcadores genéticos específicos que incluyen el antígeno leucocitario humano (HLA DQB1 / 06: 02) y/o las variantes alfa del receptor de las células T. Algunos pacientes que están siendo tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden no tener, y se pueden seleccionar por no tener, una narcolepsia asociada con la pérdida de las neuronas de hipocretina. Algunos pacientes que están siendo tratados con un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) pueden tener, o se pueden seleccionar por tener, una narcolepsia precipitada por las infecciones estacionales por estreptococos, la influenza H1N1 y/o la vacunación de H1N1 en los individuos genéticamente predispuestos.

Los tratamientos existentes para la narcolepsia sólo abordan algunos de sus síntomas, proporcionan una eficacia variable y tienen efectos secundarios significativos. Además, todos los tratamientos existentes son sustancias controladas.

De acuerdo con la FDA, "existe una necesidad continua de opciones de tratamiento eficaces y tolerables adicionales para que los pacientes mejoren su funcionamiento diario". (*The Voice of the Patient, A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative, Narcolepsy*, junio de 2014. p. 25).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir la somnolencia diurna en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 5 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de aproximadamente el 1 al 5 por ciento, de aproximadamente el 5 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) o un inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina (SNRI, por sus siglas en inglés)). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir la cataplexia en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 5 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de aproximadamente el 1 al 5 por ciento, de aproximadamente el 5 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede

observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir el número de ataques

5 parciales de cataplexia en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos

10 aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por

15 ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1 por semana, en por lo menos aproximadamente 2 por semana, en por lo menos aproximadamente 3 por semana, en por lo menos aproximadamente 4 por semana, en por lo menos aproximadamente 5 por semana, en por lo menos aproximadamente 6 por

20 semana, en por lo menos aproximadamente 7 por semana, en por lo menos aproximadamente 8 por semana, en por lo menos aproximadamente 9 por semana, en por lo menos aproximadamente 10 por semana, en por lo menos aproximadamente 12 por semana, en por lo menos aproximadamente 13 por semana, en por lo menos aproximadamente 14 por semana, en por lo menos aproximadamente 15 por semana, en por lo menos aproximadamente 16 por semana, en por lo menos aproximadamente 18 por

25 semana, en por lo menos aproximadamente 20 por semana, en por lo menos aproximadamente 22 por semana, en por lo menos aproximadamente 24 por semana, en por lo menos aproximadamente 26 por semana, en por lo menos aproximadamente 28 por semana, en por lo menos aproximadamente 30 por semana, en por lo menos aproximadamente 40 por semana, en por lo menos aproximadamente 50 por semana, de aproximadamente 1 a 2 por semana, de aproximadamente 2 a 3 por semana, de

30 aproximadamente 3 a 4 por semana, de aproximadamente 4 a 5 por semana, de aproximadamente 5 a 6 por semana, de aproximadamente 6 a 7 por semana, de aproximadamente 7 a 8 por semana, de aproximadamente 8 a 9 por semana, de aproximadamente 9 a 10 por semana, de aproximadamente 10 a 11 por semana, de aproximadamente 11 a 12 por semana, de aproximadamente 12 a 13 por semana, de aproximadamente 13 a 14 por semana, de aproximadamente 14 a 15 por semana, de aproximadamente

35 15 a 16 por semana, de aproximadamente 16 a 17 por semana, de aproximadamente 17 a 18 por semana, de aproximadamente 18 a 19 por semana, de aproximadamente 19 a 20 por semana, de aproximadamente 1 a 10 por semana, de aproximadamente 10 a 20 por semana, de aproximadamente 20 a 30 por semana, de aproximadamente 30 a 40 por semana, de aproximadamente 40 a 50 por semana, de aproximadamente

50 a 60 por semana, o más, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo, o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un placebo. Esta mejora puede ser rápida. Por ejemplo, en o dentro de una semana del tratamiento con la reboxetina en los seres humanos, la reducción promedio en los ataques de cataplexia puede ser de por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, o de aproximadamente el 50 al 60 por ciento.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir el número de ataques completos de cataplexia en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1 por semana, en por lo menos aproximadamente 2 por semana, en por lo menos aproximadamente 3 por semana, en por lo menos aproximadamente 4 por semana, en por lo menos aproximadamente 5 por semana, en por lo menos aproximadamente 6 por semana, en por lo menos aproximadamente 7 por semana, en por lo menos aproximadamente 8 por semana, en por lo menos aproximadamente 9 por semana, en por lo menos aproximadamente 10 por semana, en por lo menos aproximadamente 12 por semana, en por lo menos aproximadamente 13 por semana, en por lo menos aproximadamente 14 por semana, en por lo menos aproximadamente 15 por semana, en por lo menos aproximadamente 16 por semana, en por lo menos aproximadamente 18 por semana, en por lo menos aproximadamente 20 por semana, en por lo menos aproximadamente 22 por semana, en por lo menos aproximadamente 24 por semana, en por lo menos aproximadamente 26 por semana, en por lo menos aproximadamente 28 por semana, en por lo menos aproximadamente 30 por semana, en por lo menos aproximadamente 40 por semana, en por lo menos aproximadamente 50 por

semana, de aproximadamente 1 a 2 por semana, de aproximadamente 2 a 3 por semana, de aproximadamente 3 a 4 por semana, de aproximadamente 4 a 5 por semana, de aproximadamente 5 a 6 por semana, de aproximadamente 6 a 7 por semana, de aproximadamente 7 a 8 por semana, de aproximadamente 8 a 9 por semana, de aproximadamente 9 a 10 por semana, de aproximadamente 10 a 11 por semana, de aproximadamente 11 a 12 por semana, de aproximadamente 12 a 13 por semana, de aproximadamente 13 a 14 por semana, de aproximadamente 14 a 15 por semana, de aproximadamente 15 a 16 por semana, de aproximadamente 16 a 17 por semana, de aproximadamente 17 a 18 por semana, de aproximadamente 18 a 19 por semana, de aproximadamente 19 a 20 por semana, de aproximadamente 1 a 10 por semana, de aproximadamente 10 a 20 por semana, de aproximadamente 20 a 30 por semana, de aproximadamente 30 a 40 por semana, de aproximadamente 40 a 50 por semana, de aproximadamente 50 a 60 por semana, o más, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo, o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un placebo. Esta mejora puede ser rápida. Por ejemplo, en o dentro de una semana del tratamiento con la reboxetina en los seres humanos, la reducción promedio en los ataques de cataplexia puede ser de por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, o de aproximadamente el 50 al 60 por ciento.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir el número total de ataques de cataplexia (parcial + completa) en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 40 al 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1 por semana, en por lo menos aproximadamente 2 por semana, en por lo menos aproximadamente 3 por

semana, en por lo menos aproximadamente 4 por semana, en por lo menos aproximadamente 5 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 6 por semana, en por lo menos aproximadamente 7 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 8 por semana, en por lo menos aproximadamente 9 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 10 por semana, en por lo menos aproximadamente 12 por
 5 semana, en por lo menos aproximadamente 13 por semana, en por lo menos aproximadamente 14 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 15 por semana, en por lo menos aproximadamente 16 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 18 por semana, en por lo menos aproximadamente 20 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 22 por semana, en por lo menos aproximadamente 24 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 26 por semana, en por lo menos aproximadamente 28 por
 10 semana, en por lo menos aproximadamente 30 por semana, en por lo menos aproximadamente 40 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 50 por semana, en por lo menos aproximadamente 60 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 70 por semana, en por lo menos aproximadamente 80 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 90 por semana, en por lo menos aproximadamente 100 por
 semana, en por lo menos aproximadamente 110 por semana, en por lo menos aproximadamente 120 por
 15 semana, en por lo menos aproximadamente 130 por semana, en por lo menos aproximadamente 140 por
 semana, de aproximadamente 10 a 20 por semana, de aproximadamente 12 a 18 por semana, de
 aproximadamente 14 a 16 por semana, de aproximadamente 1 a 2 por semana, de aproximadamente 2 a
 3 por semana, de aproximadamente 3 a 4 por semana, de aproximadamente 4 a 5 por semana, de
 aproximadamente 5 a 6 por semana, de aproximadamente 6 a 7 por semana, de aproximadamente 7 a 8
 20 por semana, de aproximadamente 8 a 9 por semana, de aproximadamente 9 a 10 por semana, de
 aproximadamente 10 a 11 por semana, de aproximadamente 11 a 12 por semana, de aproximadamente
 12 a 13 por semana, de aproximadamente 13 a 14 por semana, de aproximadamente 14 a 15 por semana,
 de aproximadamente 15 a 16 por semana, de aproximadamente 16 a 17 por semana, de aproximadamente
 17 a 18 por semana, de aproximadamente 18 a 19 por semana, de aproximadamente 19 a 20 por semana,
 25 de aproximadamente 1 a 10 por semana, de aproximadamente 10 a 20 por semana, de aproximadamente
 20 a 30 por semana, de aproximadamente 30 a 40 por semana, de aproximadamente 40 a 50 por semana,
 de aproximadamente 50 a 60 por semana, de aproximadamente 60 a 70 por semana, de aproximadamente
 70 a 80 por semana, de aproximadamente 80 a 90 por semana, de aproximadamente 90 a 100 por semana,
 de aproximadamente 100 a 120 por semana, de aproximadamente 120 a 140 por semana, o más, por
 30 ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual
 incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo,
 armodafinilo, oxicato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI, o un SNRI). Esta mejora se puede
 observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como
 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la
 35 reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un
 placebo. Esta mejora puede ser rápida. Por ejemplo, en o dentro de una semana del tratamiento con la
 reboxetina en los seres humanos, la reducción promedio en los ataques de cataplexia puede ser de por lo
 menos aproximadamente el 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente

el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, o de aproximadamente el 50 al 60 por ciento.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede dar como resultado la proporción de los pacientes que logran una reducción del 50 por ciento o mayor en el número semanal de ataques de cataplexia que es de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 50 al 55 por ciento, de aproximadamente el 55 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 60 al 95 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 70 al 75 por ciento, de aproximadamente el 75 al 80 por ciento, o de aproximadamente el 74 al 78 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un placebo.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede dar como resultado la proporción de los pacientes que logran una reducción del 75 por ciento o mayor en el número semanal de ataques de cataplexia que es de aproximadamente el 15 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 20 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 60 al 95 por ciento, o de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un placebo.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés) en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70

por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1, en por lo menos aproximadamente 2, en por lo menos aproximadamente 3, en por lo menos aproximadamente 4, en por lo menos aproximadamente 5, en por lo menos aproximadamente 6, en por lo menos aproximadamente 7, en por lo menos aproximadamente 8, en por lo menos aproximadamente 9, en por lo menos aproximadamente 10, en por lo menos aproximadamente 11, en por lo menos aproximadamente 12, en por lo menos aproximadamente 13, en por lo menos aproximadamente 14, en por lo menos aproximadamente 15, en por lo menos aproximadamente 16, en por lo menos aproximadamente 17, en por lo menos aproximadamente 18, en por lo menos aproximadamente 19, en por lo menos aproximadamente 20, en por lo menos aproximadamente 21, en por lo menos aproximadamente 22, en por lo menos aproximadamente 23, en por lo menos aproximadamente 24, de aproximadamente 1 a 2, de aproximadamente 2 a 3, de aproximadamente 3 a 4, de aproximadamente 4 a 5, de aproximadamente 5 a 6, de aproximadamente 6 a 7, de aproximadamente 7 a 8, de aproximadamente 8 a 9, de aproximadamente 9 a 10, de aproximadamente 10 a 11, de aproximadamente 11 a 12, de aproximadamente 12 a 13, de aproximadamente 13 a 14, de aproximadamente 14 a 15, de aproximadamente 15 a 16, de aproximadamente 16 a 17, de aproximadamente 17 a 18, de aproximadamente 18 a 19, de aproximadamente 19 a 20, de aproximadamente 20 a 21, de aproximadamente 21 a 22, de aproximadamente 22 a 23, de aproximadamente 23 a 24, de aproximadamente 1 a 4, de aproximadamente 4 a 8, de aproximadamente 8 a 12, de aproximadamente 12 a 16, de aproximadamente 16 a 20, de aproximadamente 20 a 24, de aproximadamente 1 a 12, o de aproximadamente 12 a 24, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI, o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa en comparación con la administración de un placebo con un valor de p de ≤ 0.05 , de 0.01 a 0.05, < 0.01 , de 0.005 a 0.01, de 0.001 a 0.005, o de aproximadamente 0.003.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir el número semanal de las siestas inadvertidas en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos

aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 20 al 40 por ciento, de aproximadamente el 30 al 35 por ciento, o de aproximadamente el 30 al 33 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1 siesta por semana, en por lo menos aproximadamente 2 siestas por semana, en por lo menos aproximadamente 3 siestas por semana, en por lo menos aproximadamente 4 siestas por semana, en por lo menos aproximadamente 5 siestas por semana, de aproximadamente 1 a 3 siestas por semana, de aproximadamente 2 a 4 siestas por semana, de aproximadamente 3 a 4 siestas por semana, de aproximadamente 3 a 5 siestas por semana, de aproximadamente 4 a 6 siestas por semana, de aproximadamente 5 a 6 siestas por semana, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo, o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa en comparación con la administración de un placebo con un valor de p de ≤ 0.05 , de 0.03 a 0.05, de 0.01 a 0.05, < 0.01 , de 0.005 a 0.01, de 0.001 a 0.005, de aproximadamente 0.003 o < 0.001 . Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga un problema con las siestas inadvertidas, tales como las siestas inadvertidas asociadas con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede dar como resultado la proporción de los pacientes que logran una reducción del 50 por ciento o más en el número semanal de las siestas inadvertidas que es de aproximadamente el 15 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente 30 a 35 por ciento, de aproximadamente 35 a 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente 60 a 70 por ciento, o de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el

tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un placebo.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir la puntuación de la Prueba de Mantenimiento de la Vigilia (MWT, por sus siglas en inglés) en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1 minuto, en por lo menos aproximadamente 2 minutos, en por lo menos aproximadamente 3 minutos, en por lo menos aproximadamente 4 minutos, en por lo menos aproximadamente 5 minutos, en por lo menos aproximadamente 6 minutos, en por lo menos aproximadamente 7 minutos, en por lo menos aproximadamente 8 minutos, en por lo menos aproximadamente 9 minutos, en por lo menos aproximadamente 10 minutos, en por lo menos aproximadamente 11 minutos, en por lo menos aproximadamente 12 minutos, en por lo menos aproximadamente 13 minutos, en por lo menos aproximadamente 14 minutos, en por lo menos aproximadamente 15 minutos, en por lo menos aproximadamente 16 minutos, en por lo menos aproximadamente 17 minutos, en por lo menos aproximadamente 18 minutos, en por lo menos aproximadamente 19 minutos, en por lo menos aproximadamente 20 minutos, de aproximadamente 1 a 2 minutos, de aproximadamente 2 a 3 minutos, de aproximadamente 3 a 4 minutos, de aproximadamente 4 a 5 minutos, de aproximadamente 5 a 6 minutos, de aproximadamente 6 a 7 minutos, de aproximadamente 7 a 8 minutos, de aproximadamente 8 a 9 minutos, de aproximadamente 9 a 10 minutos, de aproximadamente 10 a 11 minutos, de aproximadamente 11 a 12 minutos, de aproximadamente 12 a 13 minutos, de aproximadamente 13 a 14 minutos, de aproximadamente 14 a 15 minutos, de aproximadamente 15 a 16 minutos, de aproximadamente 16 a 17 minutos, de aproximadamente 17 a 18 minutos, de aproximadamente 18 a 19 minutos, de aproximadamente 19 a 20 minutos, de aproximadamente 20 a 21 minutos, de aproximadamente 21 a 22 minutos, de aproximadamente 22 a 23 minutos, de aproximadamente 23 a 24 minutos, de aproximadamente 24 a 26 minutos, de aproximadamente 1 a 4 minutos, de aproximadamente 4 a 8 minutos, de aproximadamente 8 a 12 minutos, de aproximadamente 12 a 16 minutos, de aproximadamente 16 a 20 minutos, de aproximadamente 1 a 10 minutos, o de aproximadamente 10 a 20 minutos, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un

control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina.

5 En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede mejorar la función cognitiva, por ejemplo, durante un período de 1 semana o un período de 2 semanas, de acuerdo con lo medido por el inciso de Capacidad para concentrarse del NSAQ. Por ejemplo, la mejora en la puntuación de la capacidad para concentrarse en una escala de 5 puntos (1 = muy buena, 2 = buena, 3 = promedio, 4 =
10 pobre y 5 = muy pobre) puede ser de por lo menos aproximadamente -0.1, de por lo menos aproximadamente -0.2, de por lo menos aproximadamente -0.3, de aproximadamente -0.05 a aproximadamente -0.5, de aproximadamente -0.05 a aproximadamente -0.2, de aproximadamente -0.2 a aproximadamente -0.3, de aproximadamente 0.3 a aproximadamente -0.4, de aproximadamente -0.4 a aproximadamente -0.5, de aproximadamente -0.5 a aproximadamente -0.6, de aproximadamente -0.6 a
15 aproximadamente -0.7, o de aproximadamente -0.7 a aproximadamente -0.8, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI), en donde "-" representa la reducción en la puntuación de la capacidad para concentrarse. En algunas modalidades, el número de pacientes que tienen una capacidad para concentrarse que es "muy buena" o "buena" puede ser de por lo menos aproximadamente
20 el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 25 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 30 al 35 por ciento, de aproximadamente el 35 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de
25 aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 15 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 40 al 60 por ciento, de aproximadamente el 35 al 40 por ciento, o de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta
30
35

mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un placebo, por ejemplo, $p =$ de 0.01 a 0.05, < 0.01 , de 0.001 a 0.01, de 0.001 a 0.005, de 0.005 a 0.01, 0.002 o 0.007. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga una función cognitiva reducida, tal como una función cognitiva reducida asociada con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "promedio", "pobre" o "muy pobre", y una semana después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena" o "muy buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "promedio", y una semana después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "promedio", y una semana después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "pobre", y una semana después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "pobre", y una semana después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy pobre", y una semana después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy pobre", y una semana después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "promedio", "pobre" o "muy pobre", y dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena" o "muy buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "promedio", y dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "promedio", y dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "pobre", y dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "pobre", y dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy pobre", y dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "buena".

En algunas modalidades, antes del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy pobre", y dos semanas después del inicio del tratamiento, el ser humano tiene una capacidad para concentrarse que es "muy buena".

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede mejorar la calidad del sueño. Por ejemplo, el paciente puede reportar una mejor calidad del sueño. En algunas modalidades, el número de pacientes que informan una mejor calidad del sueño puede ser de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 40 al 60 por ciento, de aproximadamente el 42 al 47 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). En algunas modalidades, un paciente puede tener una mejora en la calidad del sueño que es de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 40 al 45 por ciento, de aproximadamente el 45 al 40 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de

aproximadamente el 40 al 60 por ciento, de aproximadamente el 42 al 47 por ciento, o de aproximadamente el 45 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI).

Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un placebo, por ejemplo, $p =$ de 0.01 a 0.05, < 0.01 , de 0.001 a 0.01, de 0.001 a 0.005, de 0.005 a 0.01, o 0.007. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga un problema con la calidad del sueño, tal como un problema con la calidad del sueño asociado con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir el número de despertares por la noche, por ejemplo, de acuerdo con lo informado por el paciente. Por ejemplo, el número de pacientes que informan una reducción en el número de despertares por la noche puede ser de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 40 al 60 por ciento, de aproximadamente el 42 al 47 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI, o un SNRI). En algunas modalidades, un paciente puede tener una reducción en el número de despertares por la noche que es de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente

el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 40 al 60 por ciento, de aproximadamente el 42 al 47 por ciento, o de aproximadamente el 30 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Esta mejora con el tratamiento de la reboxetina puede ser estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en comparación con la administración de un placebo, por ejemplo, $p =$ de 0.01 a 0.05, de 0.04 a 0.05, o 0.044. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga un problema con los despertares por la noche, tal como un problema con los despertares por la noche asociado con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir el número de episodios de parálisis del sueño, por ejemplo, de acuerdo con lo informado por el paciente. Por ejemplo, el número de pacientes que tienen una reducción en el número de episodios de parálisis del sueño puede ser de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 50 al 70 por ciento, de aproximadamente el 52 al 57 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI, o un SNRI). En algunas modalidades, un paciente puede tener una reducción en el número de episodios de parálisis del sueño que es de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de

aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 50 al 70 por ciento, de aproximadamente el 52 al 57 por ciento, o de aproximadamente el 55 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga un problema con la parálisis del sueño, tal como un problema con la parálisis del sueño asociado con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir el número de alucinaciones hipnagógicas, por ejemplo, de acuerdo con lo informado por el paciente. Por ejemplo, el número de pacientes que tienen una reducción en el número de alucinaciones hipnagógicas puede ser de por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 30 al 50 por ciento, de aproximadamente el 35 al 45 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). En algunas modalidades, un paciente puede tener una reducción en el número de alucinaciones hipnagógicas que es de por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, de por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, de aproximadamente el 30 al 50 por ciento, de aproximadamente el 35 al 45 por ciento, o de aproximadamente el 40 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo,

armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de los problemas con alucinaciones hipnagógicas, tales como las alucinaciones hipnagógicas asociadas con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir la puntuación de cataplexia en la UNS en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 45 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 45 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1, en por lo menos aproximadamente 2, en por lo menos aproximadamente 3, en por lo menos aproximadamente 4, en por lo menos aproximadamente 5, en por lo menos aproximadamente 6, en por lo menos aproximadamente 7, en por lo menos aproximadamente 8, en por lo menos aproximadamente 9, en por lo menos aproximadamente 10, en por lo menos aproximadamente 11, de aproximadamente 2 a 3, de aproximadamente 3 a 4, de aproximadamente 4 a 5, de aproximadamente 5 a 6, de aproximadamente 6 a 7, de aproximadamente 7 a 8, de aproximadamente 8 a 9, de aproximadamente 9 a 10, de aproximadamente 2 a 4, de aproximadamente 4 a 6, de aproximadamente 6 a 8, de aproximadamente 8 a 10, de aproximadamente 10 a 11, de aproximadamente 2 a 6, o de aproximadamente 6 a 10, de aproximadamente 5 a 11, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede aumentar la latencia del sueño en la MSLT en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90

por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, en más del 55 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1 minuto, en por lo menos aproximadamente 2 minutos, en por lo menos aproximadamente 3 minutos, en más de 3 minutos, en por lo menos aproximadamente 4 minutos, en por lo menos aproximadamente 5 minutos, en por lo menos aproximadamente 6 minutos, en por lo menos aproximadamente 7 minutos, en por lo menos aproximadamente 8 minutos, en por lo menos aproximadamente 9 minutos, en por lo menos aproximadamente 10 minutos, en por lo menos aproximadamente 11 minutos, en por lo menos aproximadamente 12 minutos, en por lo menos aproximadamente 13 minutos, en por lo menos aproximadamente 14 minutos, en por lo menos aproximadamente 15 minutos, en por lo menos aproximadamente 16 minutos, en por lo menos aproximadamente 17 minutos, en por lo menos aproximadamente 18 minutos, en por lo menos aproximadamente 19 minutos, en por lo menos aproximadamente 20 minutos, de aproximadamente 1 a 2 minutos, de aproximadamente 2 a 3 minutos, de aproximadamente 3 a 4 minutos, de aproximadamente 4 a 5 minutos, de aproximadamente 5 a 6 minutos, de aproximadamente 6 a 7 minutos, de aproximadamente 7 a 8 minutos, de aproximadamente 8 a 9 minutos, de aproximadamente 9 a 10 minutos, de aproximadamente 10 a 11 minutos, de aproximadamente 11 a 12 minutos, de aproximadamente 12 a 13 minutos, de aproximadamente 13 a 14 minutos, de aproximadamente 14 a 15 minutos, de aproximadamente 15 a 16 minutos, de aproximadamente 16 a 17 minutos, de aproximadamente 17 a 18 minutos, de aproximadamente 18 a 19 minutos, de aproximadamente 19 a 20 minutos, de aproximadamente 1 a 4 minutos, de aproximadamente 4 a 8 minutos, de aproximadamente 8 a 12 minutos, de aproximadamente 12 a 16 minutos, de aproximadamente 16 a 20 minutos, de aproximadamente 1 a 10 minutos, o de aproximadamente 10 a 20 minutos, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir la puntuación de la Impresión Global de Gravedad del Paciente (PGI-S, por sus siglas en inglés) en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente

el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 0.1, en por lo menos aproximadamente 0.5, en por lo menos aproximadamente 1.5, en por lo menos aproximadamente 2, en por lo menos aproximadamente 2.5, en por lo menos aproximadamente 3, en por lo menos aproximadamente 3.5, de aproximadamente 0.1 a 0.5, de aproximadamente 0.5 a 1, de aproximadamente 1 a 1.5, de aproximadamente 1.5 a 2, de aproximadamente 2 a 2.5, de aproximadamente 2.5 a 3, de aproximadamente 3 a 3.5 o de aproximadamente 3.5 a 4, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede dar lugar a una puntuación de la Impresión Global de Cambio del Paciente (PGI-C, por sus siglas en inglés) que es de aproximadamente 1 a 2, de aproximadamente 2 a 3 o de aproximadamente 3 a 4, o se reduce en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 0.5, en por lo menos aproximadamente 1, en por lo menos aproximadamente 2, en por lo menos aproximadamente 3, en por lo menos aproximadamente 4, en por lo menos aproximadamente 5, de aproximadamente 0.5 a 1, de aproximadamente 1 a 2, de aproximadamente 2 a 3, de aproximadamente 3 a 4, de aproximadamente 4 a 5, o de aproximadamente 5 a 6, por ejemplo, en comparación con placebo, o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc.

del tratamiento con la reboxetina.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir la puntuación de la Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton (HAM-D, por sus siglas en inglés) en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, en por lo menos aproximadamente 1, en por lo menos aproximadamente 2, en por lo menos aproximadamente 3, en por lo menos aproximadamente 4, en por lo menos aproximadamente 5, en por lo menos aproximadamente 6, en por lo menos aproximadamente 7, en por lo menos aproximadamente 8, en por lo menos aproximadamente 9, en por lo menos aproximadamente 10, en por lo menos aproximadamente 11, en por lo menos aproximadamente 12, en por lo menos aproximadamente 13, en por lo menos aproximadamente 14, en por lo menos aproximadamente 15, en por lo menos aproximadamente 16, en por lo menos aproximadamente 17, en por lo menos aproximadamente 18, en por lo menos aproximadamente 19, en por lo menos aproximadamente 20, en por lo menos aproximadamente 21, en por lo menos aproximadamente 22, en por lo menos aproximadamente 23, en por lo menos aproximadamente 30, en por lo menos aproximadamente 40, de aproximadamente 1 a 2, de aproximadamente 2 a 3, de aproximadamente 3 a 4, de aproximadamente 4 a 5, de aproximadamente 5 a 6, de aproximadamente 6 a 7, de aproximadamente 7 a 8, de aproximadamente 8 a 9, de aproximadamente 9 a 10, de aproximadamente 10 a 11, de aproximadamente 11 a 12, de aproximadamente 12 a 13, de aproximadamente 13 a 14, de aproximadamente 14 a 15, de aproximadamente 15 a 16, de aproximadamente 16 a 17, de aproximadamente 17 a 18, de aproximadamente 18 a 19, de aproximadamente 19 a 20, de aproximadamente 20 a 21, de aproximadamente 21 a 22, de aproximadamente 22 a 23, de aproximadamente 23 a 27, de aproximadamente 27 a 30, de aproximadamente 30 a 35, de aproximadamente 35 a 40, de aproximadamente 40 a 45, de aproximadamente 45 a 50, de aproximadamente 1 a 4, de aproximadamente 4 a 8, de aproximadamente 8 a 12, de aproximadamente 12 a 16, de aproximadamente 16 a 20, de aproximadamente 20 a 24, de aproximadamente 24 a 30, de aproximadamente 30 a 40, de aproximadamente 40 a 50, de aproximadamente 1 a 12, de aproximadamente 12 a 24, de aproximadamente 24 a 36, o de aproximadamente 36 a 50, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún

otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina.

5 En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir las pesadillas o los sueños desagradables (tales como las pesadillas frecuentes y los sueños desagradables frecuentes) en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga problemas con pesadillas o sueños desagradables (tales como las pesadillas frecuentes y los sueños desagradables frecuentes), en donde se incluyen las pesadillas o los sueños desagradables (tales como las pesadillas frecuentes y los sueños desagradables frecuentes) asociados con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir las alucinaciones en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente

el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga un problema con alucinaciones, tales como las alucinaciones asociadas con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir la parálisis del sueño en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga un problema con la parálisis del sueño, tal como la parálisis del sueño asociada con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir el sueño nocturno perturbado en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por

ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga un problema con el sueño nocturno perturbado, tal como el sueño nocturno perturbado asociado con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir los accidentes relacionados con la narcolepsia en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de que tenga un problema con accidentes relacionados con la narcolepsia (con o sin cataplexia).

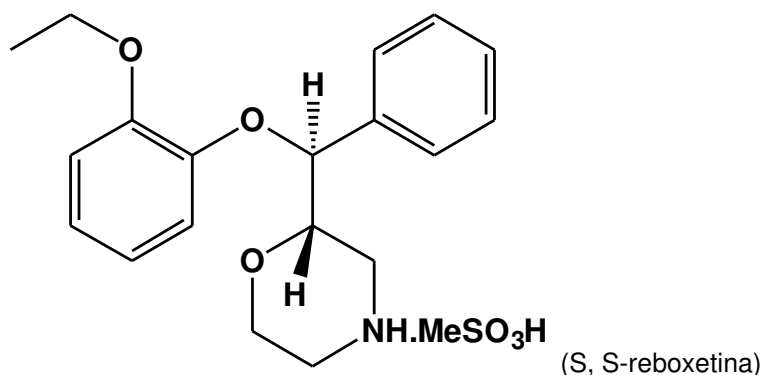
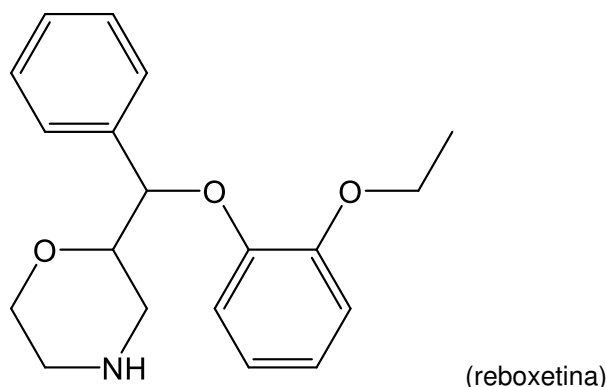
En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir las lesiones relacionadas con la narcolepsia en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos

aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina.

En algunas modalidades, la administración de un antidepresivo, incluido un inhibidor de la norepinefrina tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede reducir los accidentes fatales relacionados con la narcolepsia en por lo menos aproximadamente el 1 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 10 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 30 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 40 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 60 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 70 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 80 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 90 por ciento, en por lo menos aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, de aproximadamente el 30 al 40 por ciento, de aproximadamente el 40 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 60 por ciento, de aproximadamente el 60 al 70 por ciento, de aproximadamente el 70 al 80 por ciento, de aproximadamente el 80 al 90 por ciento, de aproximadamente el 90 al 100 por ciento, de aproximadamente el 1 al 25 por ciento, de aproximadamente el 25 al 50 por ciento, de aproximadamente el 50 al 75 por ciento, o de aproximadamente el 75 al 100 por ciento, por ejemplo, en comparación con el valor de la línea basal, el placebo o algún otro control apropiado (el cual incluye un control activo, tal como un estimulante (por ejemplo, metilfenidato, una anfetamina), modafinilo, armodafinilo, oxibato de sodio, un antidepresivo tricíclico, un SSRI o un SNRI). Esta mejora se puede observar, por ejemplo, en 1 semana, 2 semanas, en general, o en cualquier otro tiempo relevante, tal como 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años, etc. del tratamiento con la reboxetina. Un paciente se puede seleccionar para el tratamiento en función de estar en riesgo de tener accidentes fatales relacionados con la narcolepsia (para los pacientes con narcolepsia con o sin cataplexia).

La reboxetina (con la estructura que se muestra a continuación) (la que incluye la S, S-reboxetina,

por ejemplo, con la estructura que se muestra a continuación) es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina altamente selectivo y potente que tiene el potencial de abordar los síntomas clave de la narcolepsia, tales como la cataplexia o la EDS. A diferencia de los tratamientos existentes para la narcolepsia, la reboxetina no es una sustancia controlada. Por lo tanto, el tratamiento con la reboxetina no tendría una posología programada.



A menos que se indique de alguna otra forma, cualquier referencia a un compuesto en este documento, tal como la reboxetina, por su estructura, nombre o cualquier otro medio, incluye las sales farmacéuticamente aceptables; los ácidos o las bases libres; las formas sólidas alternativas, tales como los polimorfos, solvatos, hidratos, etc.; los tautómeros; los enantiómeros; los compuestos modificados con deuterio, tales como la reboxetina modificada con deuterio; o cualquier especie química que se pueda convertir con rapidez en un compuesto descrito en el presente documento en las condiciones en las que se utilizan los compuestos, como se describe en este documento.

En algunas modalidades, la reboxetina está en una forma de sal, en una forma de base libre, o puede contener un exceso (por ejemplo, por lo menos un 60 por ciento, por lo menos un 70 por ciento, por lo menos un 80 por ciento, por lo menos un 90 por ciento, por lo menos un 95 por ciento, por lo menos un 97 por ciento, o por lo menos un 99 por ciento) de la (+)-reboxetina, también conocida como la S, S-reboxetina o esreboxetina; o un exceso (por ejemplo, por lo menos un 60 por ciento, por lo menos un 70 por ciento, por lo menos un 80 por ciento, por lo menos un 90 por ciento, por lo menos un 95 por ciento, por lo menos un 97 por ciento, o por lo menos un 99 por ciento) de la (–)-reboxetina.

Para el tratamiento de la narcolepsia, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede

administrar de una manera tal que dé como resultado 1) un primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, y 2) un segundo máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma.

Existen muchas maneras potenciales en que las que se podría administrar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) de una manera tal que dé como resultado un primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma y un segundo máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma. Un máximo local como se describe en este documento es un máximo de una concentración en el plasma en un período de tiempo de interés en un paciente individual, que no es necesariamente la $C_{\text{máx}}$. El máximo local puede ser más bajo o igual que la $C_{\text{máx}}$. Una forma potencial de administrar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) de una manera tal que dé como resultado un primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma y un segundo máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, es la administración de una primera forma de dosificación que contenga la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y, en un momento posterior, una segunda forma de dosificación que contenga la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). Las dosis se administran en los tiempos que den como resultado un primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma y un segundo máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma. Por ejemplo, la segunda forma de dosificación se puede administrar en menos de medio día después de la primera forma de dosificación, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 8 horas, de aproximadamente 8 a 12 horas, de aproximadamente 2 a 6 horas, de aproximadamente 1 a 2 horas, de aproximadamente 2 a 3 horas, de aproximadamente 3 a 4 horas, de aproximadamente 4 a 5 horas, de aproximadamente 5 a 6 horas, de aproximadamente 6 a 7 horas, de aproximadamente 7 a 8 horas, de aproximadamente 1 a 3 horas, de aproximadamente 2 a 4 horas, de aproximadamente 3 a 5 horas, de aproximadamente 4 a 6 horas, de aproximadamente 5 a 7 horas, de aproximadamente 6 a 8 horas, o de aproximadamente 7 a 10 horas, después de la primera forma de dosificación, o en cualquier período de tiempo en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Otro método consiste en la administración de una sola forma de dosificación que comprende un primer componente de liberación y un segundo componente de liberación. Tanto el primer componente de liberación como el segundo componente de liberación comprenden la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

En algunas modalidades, la primera forma de dosificación que se administre en un día, la única forma de dosificación que se administre durante el día, o la primera de dos o más formas de dosificación que se administren durante el día, se administra poco después de despertarse, tal como dentro de aproximadamente 3 horas, dentro de aproximadamente 2 horas, dentro de aproximadamente 1.5 horas, dentro de aproximadamente 1 hora, dentro de aproximadamente 30 minutos, o dentro de aproximadamente 15 minutos después de despertarse de un sueño nocturno.

Para una sola forma de dosificación que comprende un primer componente de liberación y un segundo componente de liberación que se administra en un día, el primer componente de liberación puede

liberar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), puede comenzar a liberar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), o puede dar como resultado un primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, de aproximadamente 0 a 30 minutos, de aproximadamente 30 a 60 minutos, de aproximadamente 60 a 90 minutos, o de aproximadamente 90 a 120 minutos después de que se administre la forma de dosificación por la vía oral, o en cualquier período de tiempo en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores. El segundo componente de liberación puede liberar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) después de que el primer componente de liberación libere la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), o puede provocar un aumento de la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, o puede ocasionar un segundo máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, es decir, de aproximadamente 1 a 10 horas, de aproximadamente 2 a 6 horas, de aproximadamente 1 a 2 horas, de aproximadamente 2 a 3 horas, de aproximadamente 3 a 4 horas, de aproximadamente 4 a 5 horas, de aproximadamente 5 a 6 horas, de aproximadamente 6 a 7 horas, de aproximadamente 1 a 3 horas, de aproximadamente 2 a 4 horas, de aproximadamente 3 a 5 horas, de aproximadamente 4 a 6 horas, de aproximadamente 5 a 7 horas, de aproximadamente 6 a 8 horas, o de aproximadamente 7 a 10 horas después de que se libere la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) por primera vez a partir del primer componente de liberación, o después del primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, o en cualquier momento en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

El primer componente de liberación y el segundo componente de liberación se pueden incorporar en una sola forma de dosificación (tal como una píldora, tableta, cápsula, caplet o caramelo). En una modalidad, el primer componente de liberación se ubicaría en una de las capas externas de la forma de dosificación y el segundo componente de liberación se ubicaría en una de las capas internas de la misma forma de dosificación.

En otra modalidad, el primer componente de liberación se encuentra en una primera capa de la forma de dosificación, y el segundo componente de liberación se encuentra en una segunda capa de la misma forma de dosificación. Las dos capas son distintas y pueden o no estar en contacto una con la otra. En algunas modalidades, las dos capas se apilan una encima de la otra y se unen físicamente en una estructura de dos capas (por ejemplo, en donde las superficies más grandes de las dos capas entran en contacto una con la otra, o en donde las capas son delgadas en comparación con las otras dimensiones de las capas). En algunas modalidades, las dos capas se colocan una al lado de la otra y se unen físicamente en una estructura de dos capas (por ejemplo, en donde las capas son más gruesas que otras dimensiones de las capas).

En otra modalidad, el primer componente de liberación y el segundo componente de liberación se pueden construir por separado en sus propios gránulos específicos, partículas o similares, en donde las partículas del primer componente de liberación se formulan de un modo tal como para liberar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) antes de que las partículas del segundo componente de liberación liberen la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y en donde tanto las partículas del primer componente de

liberación como las partículas del segundo componente de liberación se combinan entre sí en una sola forma de dosificación, tal como una cápsula, píldora, tableta, cápsula, caramelo o similar, y los dos componentes de liberación pueden o no estar físicamente unidos uno con el otro.

En algunas modalidades, la primera concentración máxima local de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma se presenta de aproximadamente 1 a 30 minutos, de aproximadamente 30 a 60 minutos, de aproximadamente 1 a 2 horas, de aproximadamente 2 a 3 horas, o de aproximadamente 3 a 4 horas después de que se administra la forma de dosificación única o la primera forma de dosificación, o en cualquier tiempo en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores. En general, la segunda concentración máxima local de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma se presenta en menos de medio día después de la primera concentración máxima local de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, tal como de aproximadamente 1 a 10 horas, de aproximadamente 1 a 2 horas, de aproximadamente 2 a 6 horas, de aproximadamente 2 a 3 horas, de aproximadamente 3 a 4 horas, de aproximadamente 4 a 5 horas, de aproximadamente 5 a 6 horas, de aproximadamente 6 a 7 horas, de aproximadamente 7 a 8 horas, de aproximadamente 1 a 3 horas, de aproximadamente 2 a 4 horas, de aproximadamente 3 a 5 horas, de aproximadamente 4 a 6 horas, de aproximadamente 5 a 7 horas, de aproximadamente 6 a 8 horas, o de aproximadamente 7 a 10 horas después de la primera concentración máxima local de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, o en cualquier período de tiempo en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Para las formas de dosificación que contienen un primer componente de liberación y un segundo componente de liberación, el primer componente de liberación se asocia con el primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, en donde el primer componente de liberación libera la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) que contribuye al primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma. Por ejemplo, el primer componente de liberación podría liberar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) más rápido o antes que el segundo componente de liberación, de un modo tal que la mayor parte de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) contribuye a la primera concentración máxima local de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma que se liberó a partir del primer componente de liberación.

Para las formas de dosificación que contienen un primer componente de liberación y un segundo componente de liberación, el segundo componente de liberación se asocia con el segundo máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma en donde el segundo componente de liberación libera la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) que contribuye al segundo máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma. Por ejemplo, el segundo componente de liberación podría retrasar la liberación de su reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) de un modo tal que en un momento en el que la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma está disminuyendo después del primer máximo local, el segundo componente de liberación libera una cantidad suficiente de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) para aumentar una vez más la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el

plasma de un modo tal que se alcanza el segundo máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma.

Para las formas de dosificación que contienen un primer componente de liberación y un segundo componente de liberación, puede estar presente cualquier cantidad adecuada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el primer componente de liberación, tal como de aproximadamente 1 a 10 mg, de aproximadamente 0.1 a 2 mg, de aproximadamente 0.5 a 1.5 mg, de aproximadamente 1 a 2 mg, de aproximadamente 1.5 a 2.5 mg, de aproximadamente 2 a 3 mg, de aproximadamente 2.5 a 3.5 mg, de aproximadamente 3 a 4 mg, de aproximadamente 3.5 a 4.5 mg, de aproximadamente 4 a 5 mg, de aproximadamente 4.5 a 5.5 mg, de aproximadamente 5 a 6 mg, de aproximadamente 6 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 8 mg, de aproximadamente 8 a 9 mg, de aproximadamente 9 a 10 mg, de aproximadamente 1 a 3 mg, de aproximadamente 2 a 4 mg, de aproximadamente 3 a 5 mg, de aproximadamente 4 a 6 mg, de aproximadamente 5 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 10 mg, de aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.0003 a 0.006 mmol, de aproximadamente 0.006 a 0.009 mmol, de aproximadamente 0.009 a 0.012 mmol, de aproximadamente 0.012 a 0.015 mmol, de aproximadamente 0.015 a 0.018 mmol, de aproximadamente 0.018 a 0.021 mmol, de aproximadamente 0.021 a 0.024 mmol, de aproximadamente 0.024 a 0.027 mmol, de aproximadamente 0.027 a 0.03 mmol, de aproximadamente 0.03 a 0.033 mmol, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Para las formas de dosificación que contienen un primer componente de liberación y un segundo componente de liberación, puede estar presente cualquier cantidad adecuada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el segundo componente de liberación, tal como de aproximadamente 0.1 a 2 mg, de aproximadamente 0.5 a 1.5 mg, de aproximadamente 1 a 3 mg, de aproximadamente 1 a 2 mg, de aproximadamente 1.5 a 2.5 mg, de aproximadamente 2 a 3 mg, de aproximadamente 2.5 a 3.5 mg, de aproximadamente 3 a 4 mg, de aproximadamente 2 a 4 mg, de aproximadamente 3 a 5 mg, de aproximadamente 3.5 a 4.5 mg, de aproximadamente 4 a 5 mg, de aproximadamente 4.5 a 5.5 mg, de aproximadamente 5 a 6 mg, de aproximadamente 4 a 6 mg, de aproximadamente 6 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 8 mg, de aproximadamente 8 a 9 mg, de aproximadamente 9 a 10 mg, de aproximadamente 5 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 10 mg, de aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.0003 a 0.006 mmol, de aproximadamente 0.006 a 0.009 mmol, de aproximadamente 0.009 a 0.012 mmol, de aproximadamente 0.012 a 0.015 mmol, de aproximadamente 0.015 a 0.018 mmol, de aproximadamente 0.018 a 0.021 mmol, de aproximadamente 0.021 a 0.024 mmol, de aproximadamente 0.024 a 0.027 mmol, de aproximadamente 0.027 a 0.03 mmol, de aproximadamente 0.03 a 0.033 mmol, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, el primer componente de liberación puede contener más reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) que el segundo componente de liberación, tal como de aproximadamente el 10 al 20 por ciento más, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento más, o de aproximadamente el 30 al 40 por ciento más de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), que el segundo componente de

liberación.

Si bien los regímenes de dosificación que se dan en los párrafos anteriores pueden ser útiles en muchas situaciones, el régimen de dosificación diario puede ser diferente del que se describe en lo anterior. Por ejemplo, se puede administrar una dosis una vez al día. Se puede administrar una dosis dos veces al día de cualquier manera adecuada, tal como por la mañana y por la noche, de la manera que se describe en los párrafos anteriores, o de alguna otra manera.

En algunas modalidades, la dosis diaria de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede ser de aproximadamente 0.5 a 1 mg, de aproximadamente 1 a 1.5 mg, de aproximadamente 1.5 a 2 mg, de aproximadamente 1 a 2 mg, de aproximadamente 2 a 3 mg, de aproximadamente 3 a 4 mg, de aproximadamente 4 a 5 mg, de aproximadamente 5 a 6 mg, de aproximadamente 6 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 8 mg, de aproximadamente 8 a 9 mg, de aproximadamente 9 a 10 mg, de aproximadamente 10 a 11 mg, de aproximadamente 11 a 12 mg, de aproximadamente 12 a 13 mg, de aproximadamente 13 a 14 mg, de aproximadamente 14 a 15 mg, de aproximadamente 15 a 16 mg, de aproximadamente 16 a 17 mg, de aproximadamente 2 a 5 mg, de aproximadamente 5 a 8 mg, de aproximadamente 8 a 11 mg, de aproximadamente 11 a 14 mg, de aproximadamente 14 a 17 mg, de aproximadamente 17 a 20 mg, de aproximadamente 8 a 10 mg, de aproximadamente 8 a 12 mg, de aproximadamente 0.0015 a 0.003 mmol, de aproximadamente 0.003 a 0.0045 mmol, de aproximadamente 0.0045 a 0.006 mmol, de aproximadamente 0.003 a 0.006 mmol, de aproximadamente 0.006 a 0.009 mmol, de aproximadamente 0.009 a 0.012 mmol, de aproximadamente 0.012 a 0.015 mmol, de aproximadamente 0.015 a 0.018 mmol, de aproximadamente 0.018 a 0.021 mmol, de aproximadamente 0.021 a 0.024 mmol, de aproximadamente 0.024 a 0.027 mmol, de aproximadamente 0.027 a 0.03 mmol, de aproximadamente 0.03 a 0.033 mmol, de aproximadamente 0.033 a 0.036 mmol, de aproximadamente 0.036 a 0.039 mmol, de aproximadamente 0.039 a 0.042 mmol, de aproximadamente 0.042 a 0.045 mmol, de aproximadamente 0.045 a 0.048 mmol, de aproximadamente 0.048 a 0.051 mmol, de aproximadamente 0.051 a 0.054 mmol, de aproximadamente 0.054 a 0.057 mmol, de aproximadamente 0.057 a 0.06 mmol, de aproximadamente 0.06 a 0.063 mmol, de aproximadamente 0.066 a 0.069 mmol, de aproximadamente 0.006 a 0.01 mmol, de aproximadamente 0.01 a 0.02 mmol, de aproximadamente 0.02 a 0.03 mmol, de aproximadamente 0.03 a 0.04 mmol, de aproximadamente 0.04 a 0.05 mmol, de aproximadamente 0.05 a 0.06 mmol, de aproximadamente 0.06 a 0.07 mmol, o de aproximadamente 0.07 a 0.08 mmol. La dosis diaria es la cantidad total de la reboxetina que se administra en un solo día. La dosis diaria se puede administrar durante por lo menos aproximadamente 1 semana, durante por lo menos aproximadamente 2 semanas, durante por lo menos aproximadamente 3 semanas, durante por lo menos aproximadamente 4 semanas, durante por lo menos aproximadamente 5 semanas, durante por lo menos aproximadamente 6 semanas, durante por lo menos aproximadamente 7 semanas, durante por lo menos aproximadamente 8 semanas, durante por lo menos aproximadamente 9 semanas, durante por lo menos aproximadamente 10 semanas, durante por lo menos aproximadamente 11 semanas, durante por lo menos aproximadamente 12 semanas, durante por lo menos aproximadamente 4 meses, durante por lo menos aproximadamente 5 meses, durante por lo menos aproximadamente 6 meses, durante por lo menos aproximadamente 7 meses,

durante por lo menos aproximadamente 8 meses, durante por lo menos aproximadamente 9 meses, durante por lo menos aproximadamente 10 meses, durante por lo menos aproximadamente 11 meses, durante por lo menos aproximadamente 12 meses, durante por lo menos aproximadamente 1.5 años, durante por lo menos aproximadamente 2 años, durante por lo menos aproximadamente 3 años, durante por lo menos aproximadamente 4 años, durante por lo menos aproximadamente 5 años, durante por lo menos aproximadamente 10 años, durante por lo menos aproximadamente 20 años o más. En algunas modalidades, la dosis diaria se administra durante hasta aproximadamente 6 meses, hasta aproximadamente 1 año, hasta aproximadamente 2 años, hasta aproximadamente 5 años, hasta aproximadamente 10 años, hasta aproximadamente 20 años, hasta aproximadamente 40 años, hasta aproximadamente 60 años o hasta aproximadamente 90 años.

La dosis de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede aumentar gradualmente con el tiempo, tal como durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, hasta una dosis de mantenimiento, que es una dosis total administrada cada día (por ejemplo, una dosis de mantenimiento de 10 mg podría ser una dosis de 10 mg una vez al día, una dosis de 6 mg por la mañana y una dosis de 4 mg por la tarde, o 5 mg administrados dos veces al día para un total de 10 mg por día). En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento puede ser de 2 a 3 mg, de aproximadamente 3 a 4 mg, de aproximadamente 4 a 5 mg, de aproximadamente 5 a 6 mg, de aproximadamente 6 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 8 mg, de aproximadamente 8 a 9 mg, de aproximadamente 9 a 10 mg, de aproximadamente 10 a 11 mg, de aproximadamente 11 a 12 mg, de aproximadamente 12 a 13 mg, de aproximadamente 13 a 14 mg, de aproximadamente 14 a 15 mg, de aproximadamente 15 a 16 mg, de aproximadamente 16 a 17 mg, de aproximadamente 2 a 5 mg, de aproximadamente 5 a 8 mg, de aproximadamente 8 a 11 mg, de aproximadamente 11 a 14 mg, de aproximadamente 14 a 17 mg, de aproximadamente 17 a 20 mg, de aproximadamente 8 a 10 mg, de aproximadamente 8 a 12 mg, de aproximadamente 0.006 a 0.009 mmol, de aproximadamente 0.009 a 0.012 mmol, de aproximadamente 0.012 a 0.015 mmol, de aproximadamente 0.015 a 0.018 mmol, de aproximadamente 0.018 a 0.021 mmol, de aproximadamente 0.021 a 0.024 mmol, de aproximadamente 0.024 a 0.027 mmol, de aproximadamente 0.027 a 0.03 mmol, de aproximadamente 0.03 a 0.033 mmol, de aproximadamente 0.033 a 0.036 mmol, de aproximadamente 0.036 a 0.039 mmol, de aproximadamente 0.039 a 0.042 mmol, de aproximadamente 0.042 a 0.045 mmol, de aproximadamente 0.045 a 0.048 mmol, de aproximadamente 0.048 a 0.051 mmol, de aproximadamente 0.051 a 0.054 mmol, de aproximadamente 0.054 a 0.057 mmol, de aproximadamente 0.057 a 0.06 mmol, de aproximadamente 0.06 a 0.063 mmol, de aproximadamente 0.063 a 0.066 mmol, de aproximadamente 0.066 a 0.069 mmol, de aproximadamente 0.006 a 0.01 mmol, de aproximadamente 0.01 a 0.02 mmol, de aproximadamente 0.02 a 0.03 mmol, de aproximadamente 0.03 a 0.04 mmol, de aproximadamente 0.04 a 0.05 mmol, de aproximadamente 0.05 a 0.06 mmol, de aproximadamente 0.06 a 0.07 mmol, o de aproximadamente 0.07 a 0.08 mmol. En algunas modalidades, una primera dosis, por ejemplo, administrada por la mañana, puede contener más reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) que una segunda dosis administrada en un día, por ejemplo, administrada por la tarde. Por ejemplo, la primera dosis del día, por ejemplo, administrada por la mañana, puede tener de aproximadamente el 10 al 20 por ciento más, de aproximadamente el 20 al 30

por ciento más, o de aproximadamente el 30 al 40 por ciento más de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) que la segunda dosis del día, por ejemplo, administrada por la tarde. La dosis de mantenimiento se puede administrar durante por lo menos aproximadamente 1 semana, durante por lo menos aproximadamente 2 semanas, durante por lo menos aproximadamente 3 semanas, durante por lo menos aproximadamente 4 semanas, durante por lo menos aproximadamente 5 semanas, durante por lo menos aproximadamente 6 semanas, durante por lo menos aproximadamente 7 semanas, durante por lo menos aproximadamente 8 semanas, durante por lo menos aproximadamente 9 semanas, durante por lo menos aproximadamente 10 semanas, durante por lo menos aproximadamente 11 semanas, durante por lo menos aproximadamente 12 semanas, durante por lo menos aproximadamente 4 meses, durante por lo menos aproximadamente 5 meses, durante por lo menos aproximadamente 6 meses, durante por lo menos aproximadamente 7 meses, durante por lo menos aproximadamente 8 meses, durante por lo menos aproximadamente 9 meses, durante por lo menos aproximadamente 10 meses, durante por lo menos aproximadamente 11 meses, durante por lo menos aproximadamente 12 meses, durante por lo menos aproximadamente 1.5 años, durante por lo menos aproximadamente 2 años, durante por lo menos aproximadamente 3 años, durante por lo menos aproximadamente 4 años, durante por lo menos aproximadamente 5 años, durante por lo menos aproximadamente 10 años, durante por lo menos aproximadamente 20 años o más. En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra durante hasta aproximadamente 6 meses, hasta aproximadamente 1 año, hasta aproximadamente 2 años, hasta aproximadamente 5 años, hasta aproximadamente 10 años, hasta aproximadamente 20 años, hasta aproximadamente 40 años, hasta aproximadamente 60 años o hasta aproximadamente 90 años.

En algunas modalidades, un paciente recibe de aproximadamente 110 a 130 mg de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) durante un período de dos semanas.

En algunas modalidades, el primer componente de liberación proporciona la liberación inmediata de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, el primer componente de liberación proporciona una liberación retardada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, el primer componente de liberación proporciona una liberación sostenida de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

En algunas modalidades, el segundo componente de liberación proporciona la liberación inmediata de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, el segundo componente de liberación proporciona una liberación retardada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, el segundo componente de liberación proporciona una liberación sostenida de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

En algunas modalidades, el primer componente de liberación proporciona la liberación inmediata de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), y el segundo componente de liberación proporciona la liberación retardada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, el primer componente de liberación proporciona la liberación inmediata de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), y el segundo componente de liberación proporciona una liberación sostenida de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

Con respecto a los métodos en los que la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se administra en una primera forma de dosificación que contiene la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y una segunda forma de dosificación que contiene la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), puede estar presente cualquier cantidad adecuada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en la primera forma de dosificación, tal como de aproximadamente 1 a 10 mg, de aproximadamente 0.1 a 1 mg, de aproximadamente 0.1 a 2 mg, de aproximadamente 0.5 a 1.5 mg, de aproximadamente 1 a 3 mg, de aproximadamente 1 a 2 mg, de aproximadamente 1.5 a 2.5 mg, de aproximadamente 2 a 3 mg, de aproximadamente 2.5 a 3.5 mg, de aproximadamente 3 a 4 mg, de aproximadamente 3.5 a 4.5 mg, de aproximadamente 4 a 5 mg, de aproximadamente 4.5 a 5.5 mg, de aproximadamente 5 a 6 mg, de aproximadamente 6 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 8 mg, de aproximadamente 8 a 9 mg, de aproximadamente 9 a 10 mg, de aproximadamente 2 a 4 mg, de aproximadamente 3 a 5 mg, de aproximadamente 4 a 6 mg, de aproximadamente 5 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 10 mg, de aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.0003 a 0.006 mmol, de aproximadamente 0.006 a 0.009 mmol, de aproximadamente 0.009 a 0.012 mmol, de aproximadamente 0.012 a 0.015 mmol, de aproximadamente 0.015 a 0.018 mmol, de aproximadamente 0.018 a 0.021 mmol, de aproximadamente 0.021 a 0.024 mmol, de aproximadamente 0.024 a 0.027 mmol, de aproximadamente 0.027 a 0.03 mmol, de aproximadamente 0.03 a 0.033 mmol, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Con respecto a los métodos en los que la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se administra en una primera forma de dosificación que contiene la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y una segunda forma de dosificación que contiene la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), puede estar presente cualquier cantidad adecuada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en la segunda forma de dosificación, tal como de aproximadamente 0.1 a 1 mg, de aproximadamente 0.1 a 2 mg, de aproximadamente 0.5 a 1.5 mg, de aproximadamente 1 a 3 mg, de aproximadamente 1 a 2 mg, de aproximadamente 1.5 a 2.5 mg, de aproximadamente 2 a 3 mg, de aproximadamente 2.5 a 3.5 mg, de aproximadamente 3 a 4 mg, de aproximadamente 3.5 a 4.5 mg, de aproximadamente 4 a 5 mg, de aproximadamente 4.5 a 5.5 mg, de aproximadamente 5 a 6 mg, de aproximadamente 6 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 8 mg, de aproximadamente 8 a 9 mg, de aproximadamente 9 a 10 mg, de aproximadamente 2 a 4 mg, de aproximadamente 3 a 5 mg, de aproximadamente 4 a 6 mg, de aproximadamente 5 a 7 mg, de aproximadamente 7 a 10 mg, de aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.0003 a 0.006 mmol, de aproximadamente 0.006 a 0.009 mmol, de aproximadamente 0.009 a 0.012 mmol, de aproximadamente 0.012 a 0.015 mmol, de aproximadamente 0.015 a 0.018 mmol, de aproximadamente 0.018 a 0.021 mmol, de aproximadamente 0.021 a 0.024 mmol, de aproximadamente 0.024 a 0.027 mmol, de aproximadamente 0.027 a 0.03 mmol, de aproximadamente 0.03 a 0.033 mmol, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la primera forma de dosificación puede contener más reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) que la segunda forma de dosificación, tal como de aproximadamente el 10 al 20

por ciento más, de aproximadamente el 20 al 30 por ciento más, o de aproximadamente el 30 al 40 por ciento más reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) que la segunda forma de dosificación.

En algunas modalidades, la primera forma de dosificación proporciona la liberación inmediata de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, la primera forma de dosificación proporciona una liberación retardada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, la primera forma de dosificación proporciona una liberación sostenida de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

En algunas modalidades, la segunda forma de dosificación proporciona la liberación inmediata de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, la segunda forma de dosificación proporciona una liberación retardada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunas modalidades, la segunda forma de dosificación proporciona una liberación sostenida de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

Con respecto a las formas de dosificación únicas que contienen tanto un primer componente de liberación como un segundo componente de liberación, en algunas modalidades, la dosis única se administra dentro de las dos horas posteriores al despertar de un sueño nocturno.

Para algunas modalidades en las que se administra más de una forma de dosificación, la primera forma de dosificación se puede administrar dentro de las dos horas posteriores al despertar de un sueño nocturno.

Existen muchos factores que pueden afectar al tiempo total requerido para que una sustancia farmacológica, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), se absorba por completo y/o alcance una concentración máxima en el plasma en un ser humano. Algunos de estos factores incluyen la edad, el peso, el sexo, el nivel de estrés, el contenido del estómago, el nivel de pH del estómago y la presencia de otros medicamentos de un paciente humano. El tiempo necesario para alcanzar una concentración máxima del fármaco en el plasma, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) también puede verse afectado por la hora del día en que se tome el fármaco, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), y por el nivel de actividad física del paciente humano. Otro factor que puede afectar al tiempo requerido para alcanzar una concentración máxima del fármaco en el plasma, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), es la presencia o ausencia de un recubrimiento de liberación controlada en el fármaco, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

La liberación controlada incluye: la liberación inmediata de la sustancia farmacológica, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), en un momento determinado o en un área determinada del cuerpo; la liberación retardada de una sustancia farmacológica; la liberación sostenida de la sustancia farmacológica en un momento o lugar determinado del cuerpo; o una liberación prolongada de una sustancia farmacológica, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

La reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) por lo regular se absorbe con rapidez en los pacientes humanos, y alcanza una concentración máxima en el plasma en aproximadamente 2 a 4 horas. Con el fin de lograr un retraso en el tiempo requerido para alcanzar una concentración máxima en el plasma, se puede emplear un recubrimiento o una mezcla de liberación controlada.

La liberación retardada es un término general de la administración de fármacos que describe la forma de un medicamento oral que no descarga de inmediato su componente farmacológico activo en la boca o en el estómago de un paciente. Si bien puede haber muchas maneras de lograr la liberación retardada, la liberación retardada de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede lograr rodeando por completo o parcialmente la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), por ejemplo, en el segundo componente de liberación, con un recubrimiento o una capa (por ejemplo, un recubrimiento interno de liberación controlada) que no se disuelve de inmediato cuando se traga. Por ejemplo, el material del recubrimiento o de la capa se puede disolver lentamente en el estómago y/o se puede desintegrar lentamente por medio de una reacción química, tal como por medio de una hidrólisis, en el estómago, hasta que la capa ya no pueda evitar que la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) entre en contacto con el líquido gástrico.

En algunas modalidades, el recubrimiento de liberación retardada asegura el suministro a través del estómago y hasta los intestinos. Una vez que se encuentra en el duodeno, el recubrimiento puede comenzar a descomponerse y puede empezar a liberar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina). En algunos casos, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede liberar por completo en el duodeno. En algunas modalidades, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede liberar parcialmente en el duodeno, y se puede liberar parcialmente en el yeyuno. En algunos casos, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede liberar por completo en el yeyuno. En algunos casos, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede liberar parcialmente en el yeyuno y se puede liberar parcialmente en el íleon. En algunos casos, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede liberar por completo en el íleon. En algunos casos, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede liberar parcialmente en el duodeno, el yeyuno, y el íleon. En algunas modalidades, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede liberar parcialmente en el íleon, y se puede liberar parcialmente en el colon. En algunos casos, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede liberar por completo en el colon.

El tiempo de la liberación retardada, por ejemplo, entre la liberación del primer componente de la reboxetina (la que incluye la S,S-reboxetina) y el segundo componente de la reboxetina (la que incluye la S,S-reboxetina), se puede ajustar a través del uso de un material que se disuelva o se desintegre más o menos lentamente en el sistema digestivo, por medio del ajuste del grosor de la capa de recubrimiento o del material de recubrimiento (por ejemplo, una capa más gruesa proporcionaría un tiempo más largo), y/o por medio del uso de materiales cuyas propiedades sean sensibles al pH. Por ejemplo, los materiales que son menos estables o más solubles en los pH ácidos, se pueden disolver o desintegrar con una mayor rapidez en el estómago debido a que el pH del estómago es más bajo que el pH en los intestinos. Por el contrario, los materiales que son estables en un pH bajo, pero menos estables en un pH más alto, se pueden disolver o desintegrar más tarde debido al tiempo que tarda la forma de dosificación en recorrer a través del tracto gastrointestinal.

Una formulación de liberación controlada que contiene la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se puede recubrir con uno o más recubrimientos funcionales o no funcionales. Los ejemplos de

los recubrimientos funcionales incluyen los recubrimientos poliméricos de liberación controlada (es decir, las capas de liberación controlada), los recubrimientos de barrera contra la humedad, los recubrimientos poliméricos entéricos, y similares.

Se puede utilizar un polímero de liberación controlada tanto para la liberación sostenida como para la liberación retardada, dependiendo de la estructura de la forma de dosificación. Por ejemplo, la intercalación de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) a través de un polímero de liberación controlada puede proporcionar una liberación sostenida, debido a que el fármaco se liberará durante el tiempo en el que el polímero esté presente en el tracto gastrointestinal. La liberación retardada se puede lograr por medio de la creación de una barrera, tal como un recubrimiento, que esté destinada a durar un tiempo más corto (por ejemplo, menos de 12 horas, menos de 10 horas, menos de 6 horas, menos de 3 horas, etc.), de un modo tal que cuando se penetra la barrera, se libere la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) libremente. El grosor de la barrera se puede utilizar para controlar el tiempo de retardo.

Se puede utilizar cualquier polímero de liberación controlada adecuado, tal como los copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico y varios ésteres de los mismos, por ejemplo, los copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli (ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli (metacrilato de metilo), poli (ácido metacrílico) (anhídrido), poliacrilamida, poli (anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

Otros polímeros de liberación controlada adecuados incluyen los compuestos de amonio cuaternario polimerizables, por ejemplo, los ésteres de aminoalquilo cuaternizados y las amidas de aminoalquilo de ácido acrílico y ácido metacrílico, por ejemplo, metosulfato de β -metacriloxietiltrimetilamonio, cloruro de β -acriloxipropiltrimetilamonio y metosulfato de trimetilaminometilacrilamida. El átomo de amonio cuaternario también puede ser parte de un heterociclo, tal como en el cloruro de metacriloxietilmetilmorfolinio o la sal de piperidinio correspondiente, o se puede unir a un grupo de ácido acrílico o a un grupo de ácido metacrílico por medio de un grupo que contiene heteroátomos, tal como un grupo de éter de poliglicol. Otros compuestos de amonio cuaternario polimerizables adecuados incluyen los heterociclos de nitrógeno sustituidos por vinilo cuaternizados, tales como las sales de metil-vinil piridinio, los ésteres de vinilo de los ácidos amino carboxílicos cuaternizados, las sales de estiriltrialquil amonio, y similares. Otros compuestos polimerizables de amonio cuaternario incluyen el cloruro de etilmetacrilato de becildimetilamonio, el metosulfato de metilacrilato y metacrilato de dietilmetilamonio, el cloruro de propilmetilacrilamida de N-trimetilamonio, y el cloruro de 2,2-dimetilpropil-1-metacrilato de N-trimetilamonio.

La liberación retardada también se puede lograr por medio del uso de un polímero de liberación controlada que se dirige a un pH particular, con el entendimiento de que, con un ayuno o alimentación adecuados, el pH particular podría corresponder a un tiempo particular después de la administración.

Para algunos polímeros de liberación controlada, un polímero acrílico o metacrílico comprende uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio (tales como los que son vendidos por Evonik bajo la marca comercial registrada EUDRAGIT® RS y RL) son copolímeros totalmente polimerizados de los ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de

amonio cuaternario. Los grupos de amonio se anexan a la porción de éster del metacrilato (tal como los etil ésteres de 2-trimetilamonio). Los grupos de amonio cargados en estos polímeros los hacen insolubles y altamente permeables con el hinchamiento independiente del pH. Estas propiedades hacen que estos polímeros sean útiles para la liberación controlada en el tiempo y hecha a la medida del fármaco recubierto.

5 Con el fin de obtener un perfil de disolución deseable para un agente terapéuticamente activo dado, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), se pueden incorporar dos o más copolímeros de metacrilato de amonio que tengan diferentes propiedades físicas. Por ejemplo, se sabe que por medio del cambio de la proporción molar de los materiales previamente polimerizados que contienen los grupos de amonio cuaternario a los materiales previamente polimerizados que contienen los ésteres metacrílicos o
10 acrílicos neutros sin carga, se pueden modificar las propiedades de permeabilidad del recubrimiento resultante.

En otras modalidades, la capa de liberación de control incluye además un polímero cuya permeabilidad depende del pH, tal como los polímeros aniónicos que se sintetizan a partir de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico. Dichos polímeros están disponibles en el comercio, por
15 ejemplo, en Evonik, bajo el nombre comercial EUDRAGIT® L y EUDRAGIT® S. Se sabe que la proporción entre los grupos carboxilo libres y los ésteres es de 1: 1 en EUDRAGIT® L y de 1: 2 en EUDRAGIT® S. El EUDRAGIT® L es insoluble en ácidos y agua pura, pero se vuelve cada vez más permeable por encima de un pH de 5.0. Esto hace que el EUDRAGIT® L sea apropiado para dirigir la liberación de la sustancia farmacológica recubierta, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) recubierta en el duodeno
20 y el yeyuno del intestino delgado. Por lo tanto, una sustancia farmacológica recubierta de EUDRAGIT® L puede lograr un retraso en la concentración máxima en el plasma, en relación con una sustancia farmacológica no recubierta o de liberación inmediata (por ejemplo, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en un primer componente de liberación), de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 1 a 1.5 horas, de aproximadamente 1.5 a 2 horas, de aproximadamente 2 a
25 2.5 horas, de aproximadamente 2.5 a 3 horas, o de aproximadamente 3.5 a 4 horas.

El EUDRAGIT® S es similar al EUDRAGIT® L, excepto que se vuelve cada vez más permeable por encima de un pH de 7. Esto hace que el EUDRAGIT® S sea apropiado para dirigir la liberación de la sustancia farmacológica recubierta, tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) recubierta en el íleon del intestino delgado y también en el colon. Por lo tanto, una sustancia farmacológica recubierta
30 con EUDRAGIT® S puede lograr un retraso en la concentración máxima en el plasma, en relación con una sustancia farmacológica no recubierta o de liberación inmediata (por ejemplo, reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en un primer componente de liberación), de aproximadamente 1 a 2 horas, de aproximadamente 2 a 3 horas, de aproximadamente 3 a 4 horas, de aproximadamente 4 a 5 horas, de aproximadamente 5 a 6 horas, de aproximadamente 6 a 7 horas, de aproximadamente 7 a 8 horas, de
35 aproximadamente 8 a 9 horas, o de aproximadamente 9 a 10 horas.

Un recubrimiento de polímero acrílico hidrófobo también puede incluir un polímero que se basa en metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres de ácido metacrílico neutros (tales como el EUDRAGIT® E, disponible en el comercio en Evonik). El EUDRAGIT® E no es soluble en la saliva (por lo que es útil para

enmascarar el sabor y el olor), pero es soluble en el líquido gástrico con un pH de 5 o menos, lo que proporciona una liberación inmediata del producto farmacéutico en el estómago. La reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) rodeada de un recubrimiento de EUDRAGIT® E puede liberar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), puede comenzar a liberar la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina), o puede alcanzar un primer máximo local en la concentración de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en el plasma, en un tiempo de aproximadamente 0 a 30 minutos, de 30 a 60 minutos, de 60 a 90 minutos, o de 90 a 120 minutos después de que se administre la forma de dosificación por la vía oral, o cualquier período de tiempo en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Un recubrimiento de polímero acrílico hidrófobo puede incluir un copolímero neutro basado en un poli metacrilato, tal como el EUDRAGIT® NE (NE = éster neutro), disponible en el comercio en Evonik. Las películas de laca de EUDRAGIT® NE 30D son insolubles en agua y en los líquidos digestivos, pero son permeables e hinchables, por lo que se proporciona otra opción para la liberación controlada en el tiempo. El EUDRAGIT® NE tiene un efecto de liberación sostenida independiente del pH que puede liberar una sustancia farmacológica tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) durante un período de tiempo, o puede retrasar la liberación durante un período de tiempo, en donde el tiempo de liberación o de retraso es de aproximadamente 1 a 24 horas, de aproximadamente 1 a 18 horas, de aproximadamente 1 a 12 horas, de aproximadamente 1 a 8 horas, o de aproximadamente 1 a 6 horas.

En algunas modalidades, la capa de liberación de control comprende un polímero que comprende acrilato de etilo y metacrilato de metilo en una proporción de 2: 1 (KOLLICOAT® EMM 30 D, BASF). El KOLLICOAT® EMM 30 D tiene un efecto de liberación sostenida independiente del pH que puede liberar una sustancia farmacológica tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) durante un período de tiempo, o puede retrasar la liberación durante un período de tiempo, en donde el tiempo de liberación o de retraso es de aproximadamente 1 a 24 horas, de aproximadamente 1 a 18 horas, de aproximadamente 1 a 12 horas, de aproximadamente 1 a 8 horas, o de aproximadamente 1 a 6 horas.

En algunas modalidades, la capa de liberación de control comprende un poli acetato de vinilo estabilizado con polivinilpirrolidona y lauril sulfato de sodio tal como el KOLLICOAT® SR30D (BASF). El perfil de disolución se puede alterar por medio del cambio de las cantidades relativas de las diferentes lacas de resina acrílica incluidas en el recubrimiento. Además, por medio del cambio de la proporción molar del agente potenciador de la permeabilidad polimerizable (por ejemplo, los compuestos de amonio cuaternario) a los ésteres metacrílicos neutros, se pueden modificar las propiedades de permeabilidad (que afectan al perfil de disolución) del recubrimiento resultante. El KOLLICOAT® SR30D es otro recubrimiento con un efecto de liberación sostenida independiente del pH que puede liberar una sustancia farmacológica tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) durante un período de tiempo, o puede retrasar la liberación durante un período de tiempo, en donde el tiempo de liberación o de retraso es de aproximadamente 1 a 24 horas, de aproximadamente 1 a 18 horas, de aproximadamente 1 a 12 horas, de aproximadamente 1 a 8 horas, de aproximadamente 1 a 6 horas, de aproximadamente 1 a 4 horas, o de aproximadamente 1 a 2 horas.

En algunas modalidades, la capa de liberación de control comprende etilcelulosa, la cual se puede

utilizar como un polímero seco (tal como ETHOCEL™, Dow Chemical Company) solubilizado en un disolvente orgánico antes de usarse, o como una dispersión acuosa. Una dispersión acuosa de etilcelulosa adecuada disponible en el comercio es Aquacoat® (Danisco). Aquacoat® ECD (dispersión acuosa de etilcelulosa), Aquacoat® ARC (dispersión acuosa de etilcelulosa resistente al alcohol) y Aquacoat® CPD (dispersión acuosa de ftalato de acetato de celulosa) son todos recubrimientos de liberación controlada disponibles en el comercio. Otra dispersión acuosa de etilcelulosa adecuada está disponible en el comercio como Surelease® (Colorcon, Inc.). Este producto se puede preparar por medio de la incorporación de un plastificante en la dispersión durante el proceso de elaboración. Una fusión en caliente de un polímero, plastificante (por ejemplo, sebacato de dibutilo) y estabilizador (por ejemplo, ácido oleico) se puede mezclar y preparar como una mezcla homogénea, que luego se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente sobre los sustratos. Estos recubrimientos tienen un efecto de liberación sostenida independiente del pH que pueden liberar una sustancia farmacológica tal como la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) durante un período de tiempo, o pueden retrasar la liberación durante un período de tiempo, en donde el tiempo de liberación o de retraso es de aproximadamente 1 a 24 horas, de aproximadamente 1 a 18 horas, de aproximadamente 1 a 12 horas, de aproximadamente 1 a 8 horas, de aproximadamente 1 a 6 horas, de aproximadamente 1 a 4 horas, o de aproximadamente 1 a 2 horas.

Otros ejemplos de los polímeros que se pueden utilizar en la capa de liberación de control incluyen ftalato de acetato de celulosa, trimaleato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de poli alcohol vinílico, goma laca, hidrogeles y materiales formadores de gel, tales como polímeros de carboxoxivinilo, alginato de sodio, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, almidón de carboximetil de sodio, poli alcohol vinílico, hidroxietil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, polímeros reticulados a base de gelatina, almidón y celulosa en los que el grado de reticulación es bajo con el fin de facilitar la adsorción del agua y la expansión de la matriz polimérica, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón reticulado, celulosa microcristalina, quitina, pululano, colágeno, caseína, agar, goma arábica, carboximetil celulosa de sodio, (polímeros hidrófilos hinchables) poli (metacrilato de hidroxialquilo) (peso molecular de 5 k a 5000 k), polivinilpirrolidona (peso molecular de 10 k a 360 k), hidrogeles aniónicos y catiónicos, zeína, poliamidas, poli alcohol vinílico que tiene un residuo de acetato bajo, una mezcla hinchable de agar y carboximetil celulosa, copolímeros de anhídrido maleico y estireno, etileno, propileno o isobutileno, pectina (peso molecular de 30 k a 300 k), polisacáridos tales como agar, acacia, karaya, tragacanto, alginos y guar, poliacrilamidas, poli óxidos de etileno POLYOX® (peso molecular de 100 k a 5000 k, Dow), polímeros de acrilato AQUA KEEP® (compuestos principalmente de polímero de ácido acrílico, sal de sodio), diésteres de poliglucano, poli alcohol vinílico y poli N-vinil-2-pirrolidona reticulados, polímeros hidrófilos tales como polisacáridos, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio o calcio, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, nitro celulosa, carboximetil celulosa, éteres de celulosa, metil etil celulosa, etilhidroxi etilcelulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, propionato de celulosa, gelatina, almidón, maltodextrina, pululano, polivinil pirrolidona, poli alcohol vinílico, poli acetato de vinilo, ésteres de

ácidos grasos de glicerol, poliacrilamida, poli ácido acrílico, gomas naturales, lecitinas, pectina, alginatos, alginato de amoníaco, alginatos de sodio, calcio, potasio, alginato de propilen glicol, agar y gomas tales como arábica, karaya, garrofín, tragacanto, carragenina, guar, xantano, escleroglucano, y mezclas y combinaciones de los mismos.

5 En algunas modalidades, las formas de dosificación de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se recubren con polímeros con el objeto de facilitar la mucoadhesión dentro del tracto gastrointestinal. Los ejemplos no limitantes de los polímeros que se pueden utilizar para la mucoadhesión incluyen carboximetilcelulosa, poli ácido acrílico, Carbopol^{MR} (Lubrizol), policarbófilo, gelatina y otros polímeros naturales o sintéticos.

10 Los recubrimientos poliméricos de la presente divulgación pueden ser cualquiera de los recubrimientos que se describen o pueden ser una combinación de dos o más de los recubrimientos que se describen para lograr los perfiles de liberación deseados de la liberación de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina).

Además de las formas de dosificación de liberación modificada que se describen en este documento, 15 se pueden utilizar otras tecnologías de liberación modificada conocidas por las personas con experiencia en la técnica con el objeto de lograr las formulaciones de liberación modificada de la presente divulgación, es decir, las formulaciones que proporcionan un $T_{\text{máx}}$ promedio del medicamento y/u otros parámetros farmacocinéticos que se describen en este documento cuando se administran, por ejemplo, por la vía oral o por medio de otro modo de administración a los pacientes humanos. Tales formulaciones se pueden 20 elaborar como una formulación oral de liberación modificada en una tableta adecuada o en una formulación de múltiples partículas conocida por las personas con experiencia en la técnica. En cualquier caso, la forma de dosificación de liberación modificada puede incluir de un modo opcional un portador de liberación controlada que se incorpore en una matriz junto con el fármaco, o que se aplique como un recubrimiento de liberación controlada.

25 Cualquier forma de dosificación que comprenda una cantidad eficaz de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) puede comprender además un aglutinante, un lubricante y otros excipientes inertes convencionales.

Se puede agregar un aglutinante (también denominado a veces como un adhesivo) a una mezcla de fármaco y relleno con el fin de aumentar la resistencia mecánica de los gránulos y de las tabletas durante 30 la formación. Los aglutinantes se pueden agregar a la formulación de diferentes maneras: (1) como un polvo seco, que se mezcla con los otros ingredientes antes de la aglomeración húmeda, (2) como una solución, que se utiliza como un líquido de aglomeración durante la aglomeración húmeda, y que se conoce como un aglutinante en solución, y (3) como un polvo seco, que se mezcla con los otros ingredientes antes de la compactación. En esta forma, el aglutinante se conoce como un aglutinante seco. Los aglutinantes 35 en solución son una forma común de incorporar un aglutinante en los gránulos. En ciertas modalidades, el aglutinante que se utiliza en las tabletas está en la forma de un aglutinante en solución. Los ejemplos no limitantes de los aglutinantes útiles incluyen aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino, parafina, alcoholes alifáticos superiores, ácidos alifáticos superiores, ácidos grasos de cadena larga, ésteres de ácidos grasos,

materiales similares a la cera tales como alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico, polímeros hidrófobos e hidrófilos que tienen su estructura principal de hidrocarburos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos de los aglutinantes de polímeros solubles en agua incluyen almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) e hidroxipropil celulosa (HPC)), poli alcohol vinílico y mezclas de los mismos. Puede estar presente cualquier cantidad adecuada del aglutinante, tal como de aproximadamente el 0.5 al 5 por ciento, de aproximadamente el 5 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 15 por ciento, de aproximadamente el 15 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 25 por ciento, de aproximadamente el 0.5 al 25 por ciento, de aproximadamente el 0.5 al 15 por ciento, de aproximadamente el 1 al 6 por ciento, o de aproximadamente el 3 por ciento en peso del peso de la tableta seca. En algunas modalidades, el aglutinante es el poli alcohol vinílico.

Se pueden agregar lubricantes a las formulaciones farmacéuticas con el fin de disminuir cualquier fricción que se presente entre el sólido y la pared del troquel durante la elaboración de las tabletas. La alta fricción durante la elaboración de las tabletas puede ocasionar una serie de problemas, los que incluyen una calidad inadecuada de las tabletas (el taponamiento o incluso la fragmentación de las tabletas durante la expulsión y arañazos verticales en los bordes de las tabletas) e incluso se puede detener la producción. De conformidad con lo anterior, se pueden agregar lubricantes a las formulaciones de tabletas. Los ejemplos no limitantes de los lubricantes útiles incluyen behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados (tales como aceite de semilla de algodón hidrogenado (STEROTEX®, aceite de soya hidrogenado (STEROTEX® HM) y aceite de soya hidrogenado y cera de ricino (STEROTEX® K), alcohol estearílico, leucina, polietilen glicol (MW 1450, adecuadamente 4000 y más alto), estearato de magnesio, monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, polietilen glicol, polímeros de óxido de etileno (por ejemplo, disponibles bajo la marca comercial registrada CARBOWAX® de Union Carbide, Inc., Danbury, Connecticut), lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio, DL-leucina, sílice coloidal, mezclas de los mismos y otros como se conocen en la técnica. En algunas modalidades, el lubricante es el behenato de glicerilo (por ejemplo, COMPRITOL® 888). Puede estar presente cualquier cantidad adecuada del aglutinante, tal como de aproximadamente el 0.5 al 5 por ciento, de aproximadamente el 5 al 10 por ciento, de aproximadamente el 10 al 15 por ciento, de aproximadamente el 15 al 20 por ciento, de aproximadamente el 20 al 25 por ciento, de aproximadamente el 0.5 al 25 por ciento, de aproximadamente el 0.5 al 15 por ciento, de aproximadamente el 1 al 6 por ciento, o de aproximadamente el 3 por ciento en peso del peso de la tableta seca.

En algunas modalidades, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se administra una vez al día o dos veces al día durante por lo menos aproximadamente 3 semanas, durante por lo menos aproximadamente 4 semanas, durante por lo menos aproximadamente 5 semanas, durante por lo menos aproximadamente 6 semanas, durante por lo menos aproximadamente 7 semanas, durante por lo menos aproximadamente 8 semanas, durante por lo menos aproximadamente 9 semanas, durante por lo menos aproximadamente 10 semanas, durante por lo menos aproximadamente 11 semanas, durante por lo menos

aproximadamente 12 semanas, durante por lo menos aproximadamente 4 meses, durante por lo menos aproximadamente 5 meses, durante por lo menos aproximadamente 6 meses, durante por lo menos aproximadamente 7 meses, durante por lo menos aproximadamente 8 meses, durante por lo menos aproximadamente 9 meses, durante por lo menos aproximadamente 10 meses, durante por lo menos aproximadamente 11 meses, durante por lo menos aproximadamente 12 meses, durante por lo menos aproximadamente 1.5 años, durante por lo menos aproximadamente 2 años, durante por lo menos aproximadamente 3 años, durante por lo menos aproximadamente 4 años, durante por lo menos aproximadamente 5 años, de aproximadamente 0.1 a 5 años, de aproximadamente 5 a 10 años, durante por lo menos aproximadamente 10 años, de aproximadamente 10 a 15 años, durante por lo menos aproximadamente 15 años, de aproximadamente 15 a 20 años, durante por lo menos aproximadamente 20 años, o más. En algunas modalidades, la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se administra durante hasta aproximadamente 6 meses, hasta aproximadamente 1 año, hasta aproximadamente 2 años, hasta aproximadamente 5 años, hasta aproximadamente 10 años, hasta aproximadamente 20 años, hasta aproximadamente 40 años, hasta aproximadamente 60 años o hasta aproximadamente 90 años.

Un ejemplo, que no es como un intento de limitar el alcance de la divulgación, de una composición útil para una forma de dosificación que contiene de aproximadamente 5 a 10 mg de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) se muestra en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Ejemplo de forma de dosificación de la reboxetina

Componente	Cantidad (peso/peso)
Reboxetina o S, S-reboxetina	Del 30 al 70 por ciento
Lubricante	Del 1 al 10 por ciento
Diluyente	Del 20 al 70 por ciento
Desintegrante	Del 1 al 10 por ciento

El tratamiento de la narcolepsia con cataplexia con la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en las formas de dosificación que se describen en este documento puede no tener efectos secundarios significativos como las opciones de tratamiento existentes. El tratamiento de la narcolepsia con cataplexia con la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) en las formas de dosificación que se describen en este documento puede ser bien tolerado en los mamíferos tales como los seres humanos.

Algunas modalidades incluyen un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de una forma de dosificación (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 30, de aproximadamente 30 a 60, de aproximadamente 60 a 90, de aproximadamente 90 a 120, de aproximadamente 120 a 180, de aproximadamente 180 a 360, o de aproximadamente 360 a 720 unidades de una forma de dosificación), en donde una unidad de la forma de dosificación comprende de

aproximadamente 0.1 a 5 mg de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y las instrucciones para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia en un ser humano.

Algunas modalidades incluyen un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de una forma de dosificación (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 30, de aproximadamente 30 a 60, de aproximadamente 60 a 90, de aproximadamente 90 a 120, de aproximadamente 120 a 180, de aproximadamente 180 a 360, o de aproximadamente 360 a 720 unidades de una forma de dosificación), en donde una unidad de la forma de dosificación comprende de aproximadamente 5 a 10 mg de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y las instrucciones para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia en un ser humano.

Algunas modalidades incluyen un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de una forma de dosificación (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 30, de aproximadamente 30 a 60, de aproximadamente 60 a 90, de aproximadamente 90 a 120, de aproximadamente 120 a 180, de aproximadamente 180 a 360, o de aproximadamente 360 a 720 unidades de una forma de dosificación), en donde una unidad de la forma de dosificación comprende de aproximadamente 10 a 15 mg de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y las instrucciones para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia en un ser humano.

Algunas modalidades incluyen un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de una forma de dosificación (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 30, de aproximadamente 30 a 60, de aproximadamente 60 a 90, de aproximadamente 90 a 120, de aproximadamente 120 a 180, de aproximadamente 180 a 360, o de aproximadamente 360 a 720 unidades de una forma de dosificación), en donde una unidad de la forma de dosificación comprende de aproximadamente 15 a 20 mg de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y las instrucciones para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia en un ser humano.

Algunas modalidades incluyen un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de una forma de dosificación (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 30, de aproximadamente 30 a 60, de aproximadamente 60 a 90, de aproximadamente 90 a 120, de aproximadamente 120 a 180, de aproximadamente 180 a 360, o de aproximadamente 360 a 720 unidades de una forma de dosificación), en donde una unidad de la forma de dosificación comprende de aproximadamente 5 a 20 mg de la reboxetina (la que incluye la S, S-reboxetina) y las instrucciones para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia en un ser humano.

Las siguientes modalidades se contemplan de una forma específica.

Modalidad 1. Un método para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia, el cual comprende la administración de la reboxetina a un ser humano que lo necesite, en donde la reboxetina se administra por lo menos una vez al día durante más de dos semanas, en donde, dos semanas desde el inicio del tratamiento, el ser humano experimenta una reducción en el número de ataques de cataplexia en una semana, una reducción en la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth, una disminución en la subpuntuación de cataplexia en la Escala de Narcolepsia de Ullanlinna (NUS, por sus siglas en inglés), o una reducción en la puntuación de la Prueba de Mantenimiento de la Vigilia como un resultado del

tratamiento.

Modalidad 2. El uso de la reboxetina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia, en donde la reboxetina se administra por lo menos una vez al día durante por lo menos tres semanas.

5 Modalidad 3. Un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende reboxetina y las instrucciones para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de la narcolepsia con cataplexia en un ser humano, en donde la reboxetina se administra por lo menos una vez al día durante por lo menos tres semanas.

10 Modalidad 4. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2 o 3, en donde la reboxetina se administra dos veces al día, en donde se administra una primera forma de dosificación por la mañana y se administra una segunda forma de dosificación de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas después.

15 Modalidad 5. El método, el uso o el kit de la modalidad 4, en donde la segunda forma de dosificación se administra de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas después de la primera forma de dosificación.

Modalidad 6. El método, el uso o el kit de la modalidad 4, en donde la segunda dosis se administra de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas después de la primera forma de dosificación.

20 Modalidad 7. El método, el uso o el kit de la modalidad 4, en donde la segunda forma de dosificación se administra de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas después de la primera forma de dosificación.

Modalidad 8. El método, el uso o el kit de la modalidad 4, en donde la segunda forma de dosificación se administra de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas después de la primera forma de dosificación.

25 Modalidad 9. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, en donde se administra diariamente una sola forma de dosificación, en donde la forma de dosificación única contiene un primer componente de liberación que comprende la reboxetina y un segundo componente de liberación que comprende la reboxetina, en donde el primer componente de liberación proporciona un primer máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma y el segundo componente de liberación proporciona un
30 segundo máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma, en donde el primer máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma se presenta de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas antes del segundo máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma.

35 Modalidad 10. El método, el uso o el kit de la modalidad 9, en donde el segundo máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma se presenta de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas después del primer máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma.

Modalidad 11. El método, el uso o el kit de la modalidad 9, en donde el segundo máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma se presenta de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 horas después del primer máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma.

Modalidad 12. El método, el uso o el kit de la modalidad 9, en donde el segundo máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma se presenta de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas después del primer máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma.

Modalidad 13. El método, el uso o el kit de la modalidad 9, en donde el segundo máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma se presenta de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 horas después del primer máximo local en la concentración de la reboxetina en el plasma.

Modalidad 14. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13, en donde el ser humano se selecciona por no padecer de depresión.

Modalidad 15. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14, en donde la cantidad de dosis de la reboxetina se aumenta durante 1 a 7 días, y luego se mantiene constante en una dosis diaria total de aproximadamente 0.006 mmol a aproximadamente 0.01 mmol.

Modalidad 16. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, en donde la cantidad de dosis de la reboxetina se aumenta durante 1 a 7 días, y luego se mantiene constante en una dosis diaria total de aproximadamente 0.01 mmol a aproximadamente 0.02 mmol.

Modalidad 17. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, en donde la dosis de la reboxetina se aumenta durante 1 a 7 días, y luego se mantiene constante en una dosis diaria total de aproximadamente 0.02 mmol a aproximadamente 0.03 mmol.

Modalidad 18. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, en donde la dosis de la reboxetina se aumenta durante 1 a 7 días, y luego se mantiene constante en una dosis diaria total de aproximadamente 0.03 mmol a aproximadamente 0.04 mmol.

Modalidad 19. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, en donde la dosis de la reboxetina se aumenta durante 1 a 7 días, y luego se mantiene constante en una dosis diaria total de aproximadamente 0.04 mmol a aproximadamente 0.05 mmol.

Modalidad 20. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, en donde la dosis de la reboxetina se aumenta durante 1 a 7 días, y luego se mantiene constante en una dosis diaria total de aproximadamente 0.05 mmol a aproximadamente 0.06 mmol.

Modalidad 21. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, en donde la dosis de la reboxetina se aumenta durante 1 a 7 días, y luego se mantiene constante en una dosis diaria total de aproximadamente 0.06 mmol a aproximadamente 0.07 mmol.

Modalidad 22. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, en donde la dosis de la reboxetina se aumenta durante 1 a 7 días, y luego se mantiene constante en una dosis diaria total de aproximadamente 0.07 mmol a aproximadamente 0.08 mmol.

Modalidad 23. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22, en donde la reboxetina está en una forma de dosificación, y la forma de dosificación contiene aproximadamente 5 mg de la reboxetina.

Modalidad 24. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22, en donde la reboxetina está en una forma de dosificación, y la forma de dosificación contiene aproximadamente 10 mg de la reboxetina.

Modalidad 25. El método, el uso o el kit de la modalidad 23, en donde la forma de dosificación se administra una vez al día o dos veces al día durante por lo menos tres semanas.

Modalidad 26. El método, el uso o el kit de la modalidad 24, en donde la forma de dosificación se administra una vez al día o dos veces al día durante por lo menos tres semanas.

5 Modalidad 27. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26, en donde el ser humano experimenta un aumento en la latencia del sueño en la prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT, por sus siglas en inglés).

Modalidad 28. El método, el uso o el kit de la modalidad 27, en donde el ser humano experimenta un aumento de por lo menos el 10 por ciento en la latencia del sueño en la MSLT.

10 Modalidad 29. El método, el uso o el kit de la modalidad 27, en donde el ser humano experimenta un aumento de por lo menos el 20 por ciento en la latencia del sueño en la MSLT.

Modalidad 30. El método, el uso o el kit de la modalidad 27, en donde el ser humano experimenta un aumento de por lo menos el 30 por ciento en la latencia del sueño en la MSLT.

15 Modalidad 31. El método, el uso o el kit de la modalidad 27, en donde el ser humano experimenta un aumento de por lo menos el 40 por ciento en la latencia del sueño en la MSLT.

Modalidad 32. El método, el uso o el kit de la modalidad 27, en donde el ser humano experimenta un aumento de por lo menos el 50 por ciento en la latencia del sueño en la MSLT.

Modalidad 33. El método, el uso o el kit de la modalidad 27, en donde el ser humano experimenta un aumento de por lo menos el 60 por ciento en la latencia del sueño en la MSLT.

20 Modalidad 34. El método, el uso o el kit de la modalidad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 o 33, en donde el ser humano experimenta una disminución de por lo menos el 15 por ciento en la subpuntuación de cataplexia en la UNS.

25 Modalidad 35. El método, el uso o el kit de la modalidad 34, en donde el ser humano experimenta una disminución de por lo menos el 20 por ciento en la subpuntuación de cataplexia en la UNS.

Modalidad 36. El método, el uso o el kit de la modalidad 34, en donde el ser humano experimenta una disminución de por lo menos el 30 por ciento en la subpuntuación de cataplexia en la UNS.

Modalidad 37. El método, el uso o el kit de la modalidad 34, en donde el ser humano experimenta una disminución de por lo menos el 40 por ciento en la subpuntuación de cataplexia en la UNS.

30 Modalidad 38. El método, el uso o el kit de la modalidad 34, en donde el ser humano experimenta una disminución de por lo menos el 50 por ciento en la subpuntuación de cataplexia en la UNS.

Modalidad 39. El método, el uso o el kit de la modalidad 34, en donde el ser humano experimenta una disminución de por lo menos el 60 por ciento en la subpuntuación de cataplexia en la UNS.

35 Modalidad 40. El método, el uso o el kit de la modalidad 34, en donde el ser humano experimenta una disminución de por lo menos el 70 por ciento en la subpuntuación de cataplexia en la UNS.

Modalidad 41. El método, el uso, o el kit de la modalidad 34, en donde el ser humano tiene una subpuntuación de cataplexia de aproximadamente 0.

Modalidad 42. Un método para mejorar la capacidad para concentrarse en un ser humano que

padece de narcolepsia, el cual comprende la administración de la reboxetina a un ser humano que lo necesite.

Modalidad 43. El método de la modalidad 42, en donde el ser humano se selecciona por necesitar una mejora en la capacidad para concentrarse o por tener dificultad para concentrarse.

5 Modalidad 44. El método de la modalidad 42 o 43, en donde, en comparación con antes de que se administre cualquier reboxetina, el ser humano tiene una mejora en el inciso de la Capacidad para Concentrarse del NSAQ que es de por lo menos -0.1.

10 Modalidad 45. Un método para el tratamiento de la fibromialgia, el cual comprende la administración de la esreboxetina a un ser humano que lo necesite, en donde se administra una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de la esreboxetina durante por lo menos seis semanas, en donde el ser humano experimenta una reducción en el dolor por la fibromialgia durante el curso del tratamiento, de acuerdo con lo medido por una puntuación de la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés) que es mayor que la reducción del dolor que el ser humano habría experimentado por medio de la administración de un placebo.

15 Modalidad 46. El método de la modalidad 45, en donde se administran de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de la esreboxetina una vez al día.

Modalidad 47. El método de la modalidad 45, en donde se administran de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1 mg de la esreboxetina dos veces al día.

20 Modalidad 48. El método de la modalidad 45, 46 o 47, en donde el ser humano se selecciona por tener una puntuación del Índice de Fatiga Global de por lo menos aproximadamente 8.

25 Modalidad 49. El método de la modalidad 45, 46, 47 o 48, en donde después de que se administra la esreboxetina diariamente durante seis semanas, la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano se reduce en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento en comparación con la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano de inmediato antes de administrar la primera dosis de la esreboxetina.

30 Modalidad 50. El método de la modalidad 45, 46, 47, 48 o 49, en donde después de que la esreboxetina se administra diariamente durante seis semanas, la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano se reduce en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento en comparación con la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano de inmediato antes de administrar la primera dosis de la esreboxetina.

35 Modalidad 51. Un método para el tratamiento de la fibromialgia, el cual comprende la administración de la esreboxetina a un ser humano que lo necesite, en donde se administra una dosis diaria de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de la esreboxetina durante por lo menos seis semanas, en donde el ser humano experimenta una reducción del dolor durante el curso del tratamiento, de acuerdo con lo medido por una puntuación de la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés), que es mayor que la reducción del dolor que el ser humano habría experimentado por medio de la administración de un placebo.

Modalidad 52. El método de la modalidad 51, en donde se administran de aproximadamente

1 mg a aproximadamente 2 mg de la esreboxetina una vez al día.

Modalidad 53. El método de la modalidad 51, en donde se administran de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1 mg de la esreboxetina dos veces al día.

Modalidad 54. El método de la modalidad 51, 52 o 53, en donde el ser humano se selecciona por tener una puntuación del Índice de Fatiga Global de por lo menos aproximadamente 8.

Modalidad 55. El método de la modalidad 51, 52, 53 o 54, en donde después de que la esreboxetina se administra diariamente durante seis semanas, la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano se reduce en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento en comparación con la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano de inmediato antes de administrar la primera dosis de la esreboxetina.

Modalidad 56. El método de la modalidad 51, 52, 53, 54 o 55, en donde después de que la esreboxetina se administra diariamente durante seis semanas, la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano se reduce en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento en comparación con la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano de inmediato antes de administrar la primera dosis de la esreboxetina.

Modalidad 57. Un método para el tratamiento de la fibromialgia, el cual comprende la administración de la esreboxetina a un ser humano que lo necesite, en donde se administra una dosis diaria de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1 mg de la esreboxetina durante por lo menos seis semanas, en donde el ser humano experimenta una reducción del dolor durante el curso del tratamiento, de acuerdo con lo medido por una puntuación de la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés), que es mayor que la reducción del dolor que el ser humano habría experimentado por medio de la administración de un placebo.

Modalidad 58. El método de la modalidad 57, en donde se administran de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de la esreboxetina una vez al día.

Modalidad 59. El método de la modalidad 57, en donde se administran de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1 mg de la esreboxetina dos veces al día.

Modalidad 60. El método de la modalidad 57, 58 o 59, en donde el ser humano se selecciona por tener una puntuación del Índice de Fatiga Global de por lo menos aproximadamente 8.

Modalidad 61. El método de la modalidad 57, 58, 59 o 60, en donde después de que la esreboxetina se administra diariamente durante seis semanas, la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano se reduce en por lo menos aproximadamente el 20 por ciento en comparación con la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano de inmediato antes de administrar la primera dosis de la esreboxetina.

Modalidad 62. El método de la modalidad 61, en donde después de que la esreboxetina se administra diariamente durante seis semanas, la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano se reduce en por lo menos aproximadamente el 50 por ciento en comparación con la puntuación de la VAS del dolor por fibromialgia del ser humano de inmediato antes de administrar la primera dosis de la esreboxetina.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Un hombre de 40 años es diagnosticado por padecer de narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, el número de ataques de cataplexia ha disminuido en un 10 a 30 por ciento.

Ejemplo 2

Una mujer de 20 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, el número de ataques de cataplexia ha disminuido en un 30 a 60 por ciento.

Ejemplo 3

Un hombre de 60 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, el número de ataques de cataplexia ha disminuido en un 60 a 100 por ciento.

Ejemplo 4

Una mujer de 50 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, la puntuación de la ESS ha disminuido en un 10 a 30 por ciento.

Ejemplo 5

Un hombre de 25 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la

HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, la puntuación de la ESS ha disminuido en un 30 a 60 por ciento.

Ejemplo 6

Una mujer de 47 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, la puntuación de la ESS ha disminuido en un 60 a 100 por ciento.

Ejemplo 7

Un hombre de 19 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, la puntuación de la MWT ha disminuido en un 10 a 30 por ciento.

Ejemplo 8

Una mujer de 42 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, la puntuación de la MWT ha disminuido en un 30 a 60 por ciento.

Ejemplo 9

Un hombre de 33 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de una semana de tratamiento, la puntuación de la MWT ha disminuido en un 60 a 100 por ciento.

Ejemplo 10

Un hombre de 54 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, el número de ataques de cataplexia ha disminuido en un 10 a 30 por ciento.

Ejemplo 11

Una mujer de 27 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, el número de ataques de cataplexia ha disminuido en un 30 a 60 por ciento.

Ejemplo 12

Un hombre de 52 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, el número de ataques de cataplexia ha disminuido en un 60 a 100 por ciento.

Ejemplo 13

Una mujer de 66 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la ESS ha disminuido en un 10 a 30 por ciento.

Ejemplo 14

Un hombre de 34 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la ESS ha disminuido en un 30 a 60 por ciento.

Ejemplo 15

Una mujer de 35 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la ESS ha disminuido en un 60 a 100 por ciento.

Ejemplo 16

Un hombre de 19 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la MWT ha disminuido en un 10 a 30 por ciento.

Ejemplo 17

Una mujer de 70 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la MWT ha disminuido en un 30 a 60 por ciento.

Ejemplo 18

Un hombre de 57 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la MWT ha disminuido en un 60 a 100 por ciento.

Ejemplo 19

Una mujer de 20 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la HAM-D ha disminuido en un 10 a 30 por ciento.

Ejemplo 20

Un hombre de 69 años es diagnosticado con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. El paciente es evaluado antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la HAM-D ha disminuido en un 30 a 60 por ciento.

Ejemplo 21

Una mujer de 56 años es diagnosticada con narcolepsia con cataplexia. Se le administra la reboxetina y se le indica que tome 5 mg de la reboxetina a las 8 am, y 5 mg de la reboxetina a la 1 pm durante tres semanas. La paciente es evaluada antes del tratamiento, y semanalmente para determinar la puntuación de la MWT, el número de ataques de cataplexia, la puntuación de la PGI-C, la puntuación de la HAM-D, la puntuación de la ESS, la puntuación del NSAQ y la capacidad para concentrarse en el NSAQ. Después de tres semanas de tratamiento, la puntuación de la HAM-D ha disminuido en un 60 a 100 por ciento.

Ejemplo 22

Se llevó a cabo un estudio en fase 2, con doble enmascaramiento, de selección aleatoria, controlado con placebo, cruzado y multicéntrico de la reboxetina en los pacientes con narcolepsia. Un total de 21 pacientes con un diagnóstico de narcolepsia con cataplexia fueron tratados durante 2 semanas con la reboxetina o con el placebo, seguido de un cruce al otro tratamiento después de un período de titulación a la baja y lavado de 1 semana. La reboxetina se administró por la vía oral dos veces al día, con una dosis diaria total de 8 mg para la semana 1, que se escaló hasta 10 mg para la semana 2. Los pacientes se seleccionaron de una forma aleatoria en una proporción de 1: 1, ya sea para el tratamiento con la reboxetina seguido del placebo (secuencia 1), o bien para el tratamiento con el placebo seguido de la reboxetina (secuencia 2). El número promedio de ataques de cataplexia en la línea basal era de 30. Las evaluaciones clave se llevaron a cabo diariamente a través del uso de un diario electrónico. El criterio de valoración primario previamente especificado fue el cambio en el número semanal de ataques de cataplexia, promediado durante el período de tratamiento de 2 semanas (efecto general del tratamiento). Los criterios de valoración secundarios incluyeron los cambios en el número de las siestas inadvertidas, la cognición y la Escala de Somnolencia de Epworth. La cognición se evaluó por medio del inciso de Capacidad para Concentrarse del Cuestionario de evaluación de los síntomas de la narcolepsia, una medida del resultado informado por el paciente. Este inciso se evalúa en una escala de 5 puntos (1 = muy buena a 5 = muy pobre). Todos los análisis se llevaron a cabo sobre una base de intención de tratar.

Como se muestra en la figura 1, la reboxetina cumplió con el criterio de valoración primario previamente especificado al demostrar una gran reducción estadísticamente significativa desde la línea basal en el número semanal promedio de ataques de cataplexia, promediados durante el período de tratamiento de 2 semanas (efecto general del tratamiento), en comparación con el placebo ($p < 0.001$). En la semana 2, la reboxetina demostró una reducción promedio de 14.6 ataques de cataplexia por semana en comparación con una reducción de 2.6 ataques por semana para el placebo ($p = 0.002$), lo que representa reducciones promedio del 48.7 por ciento y del 8.7 por ciento desde la línea basal, respectivamente (figura 1). Además, el tratamiento con la reboxetina dio como resultado una rápida reducción de los ataques de cataplexia. Después de 1 semana de tratamiento, la reboxetina demostró una reducción promedio de 13.0 ataques de cataplexia en comparación con una reducción de 0.3 ataques para el placebo ($p < 0.001$), lo que representa reducciones promedio del 43.3 por ciento y del 1.0 por ciento desde la línea basal, respectivamente (figura 1). La proporción de los pacientes que lograron una reducción

del 50 por ciento o más en el número semanal de ataques de cataplexia fue del 76.2 por ciento para la reboxetina, en comparación con el 30.0 por ciento para el placebo ($p = 0.003$) en la semana 2 (figura 2). La proporción de los pacientes que lograron una reducción del 75 por ciento o más en el número semanal de ataques de cataplexia fue del 42.9 por ciento para la reboxetina, en comparación con el 10.0 por ciento para el placebo ($p = 0.018$) en la semana 2 (figura 3). La mejora en la cataplexia fue rápida en donde la reboxetina demostró un beneficio significativo sobre el placebo tan pronto como en la semana 1 ($p < 0.001$).

La reboxetina mejoró de una forma significativa los síntomas de la EDS (somnolencia diurna excesiva) en comparación con el placebo, de acuerdo con lo medido por la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés) y por la frecuencia de las siestas inadvertidas. Como se muestra en la figura 4, la mejora en la ESS con el tratamiento con la reboxetina fue el doble que la observada con el placebo, con reducciones en la puntuación de la ESS desde la línea basal de 6.0 y 3.1, respectivamente para la reboxetina y el placebo ($p = 0.003$). El tratamiento con la reboxetina dio como resultado una reducción promedio del 31.8 por ciento desde la línea basal en el número semanal promedio de las siestas inadvertidas frente a una reducción promedio del 5.3 por ciento para el placebo ($p < 0.001$) en la semana 2 (figura 5). Como se muestra en la figura 6, el tratamiento con la reboxetina dio como resultado un mayor número de pacientes con una reducción del 50 por ciento o mayor en las siestas inadvertidas (38.1 por ciento) en comparación con el placebo (10.0 por ciento) ($p = 0.036$). La mejora en la frecuencia de las siestas inadvertidas fue rápida con la reboxetina, lo que demostró un beneficio significativo sobre el placebo tan pronto como en la semana 1.

La reboxetina mejoró de una forma significativa la función cognitiva en comparación con el placebo durante el período de tratamiento de 2 semanas medido por el inciso de Capacidad para Concentrarse del Cuestionario de Evaluación de los síntomas de la narcolepsia (NSAQ, por sus siglas en inglés), que se evaluó diariamente ($p < 0.01$) (figuras 7 y 8). Para esta evaluación, los pacientes calificaron su capacidad para concentrarse en una escala de 5 puntos (1 = muy buena, 2 = buena, 3 = promedio, 4 = pobre y 5 = muy pobre). Al final del período de tratamiento de 2 semanas, el 42.9 por ciento de los pacientes tenían una capacidad para concentrarse que era "buena" a "muy buena" con el tratamiento con la reboxetina, en comparación con el 25.0 por ciento de los pacientes con el placebo y el 0 por ciento de los pacientes en la línea basal del estudio. La mejora en la capacidad para concentrarse fue rápida con la reboxetina, que demostró una mejora significativa sobre el placebo (38.1 por ciento vs 15.0 por ciento) tan pronto como en la semana 1 ($p = 0.007$).

La reboxetina mejoró de una forma significativa la calidad del sueño, medida por la mejora general y por el número de despertares por la noche, y redujo los síntomas relacionados con el sueño, en comparación con el placebo. Como se muestra en la figura 9, el tratamiento con la reboxetina dio como resultado que el 45.0 por ciento de los pacientes informaran una mejora en la calidad del sueño frente al 5.3 por ciento de los pacientes con el placebo ($p = 0.007$). El tratamiento con la reboxetina dio lugar a que el 30.0 por ciento de los pacientes informaran una reducción en el número de despertares por la noche frente al 5.3 por ciento de los pacientes con el placebo ($p = 0.044$). El tratamiento con la reboxetina también dio como resultado una mayor proporción de los pacientes con reducciones en los episodios de parálisis

del sueño y en las alucinaciones hipnagógicas, en comparación con el placebo.

La reboxetina fue segura y bien tolerada. No se informaron eventos adversos graves en el ensayo ni interrupciones debidas a los eventos adversos. El porcentaje general de los pacientes que experimentaron los eventos adversos fue del 42.9 por ciento con la reboxetina y del 40.0 por ciento con el placebo, en donde los eventos adversos que fueron informados con mayor frecuencia con el tratamiento con la reboxetina fueron ansiedad, estreñimiento e insomnio. El índice de finalización fue del 91 por ciento para los pacientes de la selección aleatoria para la secuencia de tratamiento 1 (la reboxetina seguida del placebo) y del 100 por ciento para los pacientes de la selección aleatoria para la secuencia 2 (el placebo seguido de la reboxetina).

A menos que se indique de alguna otra forma, en todos los casos se debe entender que todos los números que expresan las cantidades de ingredientes, las propiedades tales como las cantidades, el porcentaje, etc. que se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones indican tanto los valores exactos como se muestran y como se modifican por medio del término "aproximadamente". De conformidad con lo anterior, a menos que se indique de alguna otra forma, los parámetros numéricos que se establecen en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se busca obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes para el alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debe interpretar por lo menos a la luz del número de dígitos significativos reportados y por medio de la aplicación de las técnicas ordinarias de redondeo.

Los términos "un", "una", "el" y los referentes similares que se utilizan en el contexto de la descripción de las modalidades (en especial en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar en el sentido de que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de alguna otra forma en este documento o que se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos que se describen en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de alguna otra forma en este documento o que se contradiga claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") que se proporciona en este documento, tiene simplemente la intención de iluminar mejor las modalidades y no plantea una limitación sobre el alcance de ninguna reivindicación. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva se debe interpretar en el sentido de que indique ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de las reivindicaciones.

Las agrupaciones de los elementos alternativos o de las modalidades que se dan a conocer en el presente documento no se deben interpretar como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser referido y reivindicado de una forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentren en este documento. Se prevé que uno o más miembros de un grupo se podrán incluir en un grupo o se pueden eliminar del mismo por razones de conveniencia y/o para acelerar el trámite. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo ya modificado, con lo que se cumple de esta forma con la descripción escrita de todos los grupos de Markush si se utilizan en las reivindicaciones adjuntas.

En este documento se describen ciertas modalidades, en donde se incluye el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo las modalidades que se reivindican. Desde luego, las variaciones en estas modalidades que se describen llegarán a ser evidentes para las personas que tengan una experiencia ordinaria en la materia al leer la descripción anterior. El inventor espera que las personas con experiencia empleen las variaciones que correspondan, y los inventores tienen la intención de que las modalidades que se reivindican se practiquen de otra manera que no se describa de una forma específica en el presente documento. De conformidad con lo anterior, las reivindicaciones incluyen todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto que se menciona en las reivindicaciones de acuerdo con lo que permite la ley aplicable. Más aún, se contempla cualquier combinación de los elementos que se describen en los párrafos anteriores en todas las posibles variaciones de los mismos, a menos que se indique de alguna otra forma en este documento o que se contradiga claramente por el contexto.

Para concluir, se debe entender que las modalidades que se dan a conocer en el presente documento son ilustrativas de los principios de las reivindicaciones. Otras modificaciones que se puedan emplear están dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, a modo de ejemplo, pero no de limitación, se pueden utilizar modalidades alternativas de acuerdo con las enseñanzas que se estipulan en el presente documento. De conformidad con lo anterior, las reivindicaciones no se limitan a las modalidades precisamente como se muestran y se describen.