

**INSTITUT ZAMENTALNO ZDRAVLJE**  
**Beograd, Palmoticeva, br. 37**

**Prof.Dr MARKO MUNJIZA**

**KLINICKO-EKSPERTSKOMIŠLJENJE**  
**ZA LEK**

**EFFECTIN (CR) / venlafaxin/**  
**za obnovu registracije i dopunu indikacija**

**BEOGRAD, Septembar 2003.godine**

## SADRŽAJ

1. Uvod
2. Važniji farmakodinamski i farmakokinetički parametri
  - 2.1. Farmakodinamika
  - 2.2. Farmakokinetika
3. Toksikološka ispitivanja
4. Klinička ispitivanja
5. Doziranje leka
6. Neželjena dejstva i bezbednost leka
7. Parametri bezbednosti venlafaxina
8. Interakcije sa drugim lekovima
9. Indikacije za venlafaxin
10. Preporuka za klinička ispitivanja
11. Farmakoekonomske prednosti leka u odnosu na već postojeće
12. Zaključak
13. Literatura
14. Mišljenje Stručnog kolegijuma Instituta za mentalno zdravlje
15. Važniji biografski podaci autora kliničko-ekspertskog mišljenja

## U V O D

Efectin(R) (venlafaxin) spada u grupu novih antidepresiva kako po načinu svog delovanja tako i po svojoj efikasnosti, bezbednosti, veoma malom broju prolaznih neželjenih dejstava. Neki autori ga svrstavaju u grupu tzv. "atipicnih" antidepresiva. Njegovo delovanje odvija se preko više neurotransmiterskih sistema i to pre svega preko serotonina i noradrenalina i neznatno preko dopamina. Navedene farmakokinetičke osobine svrstavaju ga u grupu SNR's antidepresiva gde se nalazi samo nekoliko antidepresivnih lekova. Druga važna karakteristika venlafaxina je što na tržištu postoji veći broj farmaceutskih oblika i to ne samo konvencionalni oblik u tabletama već i oblik koga karakteriše sporo oslobađanje, tzv. retard oblik, odnosno EFECTIN (venlafaxin) CR oblik koji ima produženo delovanje i omogućava jednokratno dnevno doziranje ili najviše dva puta dnevno u razmaku od 12 sati. Venlafaxin je novi feniletilamin koji se strukturno razlikuje od već postojećih antidepresiva. Lek je prošao sve potrebne faze prekliničkih i kliničkih ispitivanja od 1985 godine do sada. Od 1989 godine je registrovan i u SAD, kasnije u skoro svim zemljama Evropske unije, zatim u velikom broju drugih Evropskih zemalja, Kanadi, Japanu. Registrovan je takodje i u velikom broju drugih vanevropskih zemalja. U našoj zemlji registrovan je pre četiri godine i to pre svega kao antidepresiv i lek kojim ima značajno anksiolitičko delovanje za različite oblike depresivnih, anksioznih i anksioznodepresivnih poremećaja. Brojne veoma dobro dizajnirane multicentrične studije u duhu dobre kliničke prakse i iskustvo velikog broja kliničkih psihijataru širom sveta uključujući i stručnjake u našoj zemlji pokazale su da je EFECTINER (venlafaxin) CR u obliku kapsula od 37,5mg 70,0mg i 150,0 mg veoma koristan lek u tretmanu velikog broja anksioznih poremećaja i stanja straha, zatim u tretmanu hroničnih bolnih sindroma, dijabetične nefropatije i drugo ( ). Nije u pitanju samo moguća zajednička neurobiološka etiološka osnova navedenih psihijatrijskih poremećaja, već prvenstveno specifično i ciljno delovanje EFECTIN (CR) venlafaxina na važnije simptome i sindrome kod navedenih psihijatrijskih i drugih poremećaja ( ).

Proširenje dosadašnjih registrovanih indikacija za primenu venlafaxina prvenstveno za tretman različitih oblika depresivnih poremećaja danas postaje aktuelno i veoma korisno za svakodnevnu dobru kliničku praksu u psihijatriji i psihološkoj medicini u celini što potvrđuju i brojne kliničke studije izvedene u velikom broju zemalja. Nove indikacije za primenu venlafaxina treba da se pre svega odnose na različite oblike anksioznosti i stanja straha i to kako na stanja akutne, subakutne i hronične anksioznosti, zatim na generalizovana anksiozna stanja, postraumatski stresni poremećaj i dr...Kada su u pitanju specifični oblici stanja straha venlafaxin se pokazao efikasnim lekom u tretmanu većeg broja različitih fobija i to posebno za socijalnu fobiju klinički veoma aktuelan, složen poremećaj sa neizvesnim ishodom i sa velikom raširenošću u svakodnevnoj praksi ( ). Time se ne umanjuje već ranije dokazana antidepresivna efikasnost EFECTIN CR (venlafaxin-a) u tretmanu i lečenju različitih oblika depresija u kliničkoj psihijatriji. Još jedan veoma bitan razlog za proširenje postojećih indikacija za primenu venlafaxina u svakodnevnoj kliničkoj psihijatrijskoj praksi leži u činjenici da poslednjih nekoliko godina zapaža se sve veća učestalost "složenih" psihijatrijskih sindroma zbog čestog komorbiditeta u psihijatrijskoj patologiji. Tzv "pridružena patologija" u psihijatriji, odnosno psihijatrijski komorbiditet najizraženiji je upravo kod poremećaja za koji je već registrovan venlafaxin ili se predlaže u sadašnjoj dopuni indikacija za ovaj savremeni psihofarmak, tj EFECTIN (CR) venlafaxin u obliku kapsula od 37,5 mg.75,0 mg i 150,0 mg. Danas možemo sa punim pravom da venlafaxin svrstamo u grupu lekova sa dobrim antidepresivnim i anksiolitičkim delovanjem što ga izdvaja iz grupe drugih klasičnih i novijih antidepresiva koji se koriste u savremenoj kliničkoj psihijatrijskoj praksi.U odnosu na druge lekove sa sličnim kliničkim osobinama, venlafaxin se izdvaja od njih i po drugim karakteristikama i to pre svega što je to jedini lek iz ove grupe koji ima sporooslobađajuće delovanje, tzv retard oblik leka, što ima najbrže inicijalno delovanje, što postoji u više veoma prihvatljivih farmaceutskih oblika, što ima veoma mali broj blagih i prolaznih neželjenih delovanja i veoma veliku terapijsku širinu( ).

# VAŽNIJI FARMAKODINAMSKI I FARMAKOKINETICKI PARAMETRI VENLAFAXINA

## 2.1 Farmakokinetika

Venlafaxin je lek koji deluje na inhibiciju preuzimanja noradrenalina i serotonina. Delovanje na preuzimanje dopamina je nazatno. Ovi zakljucici potvrđjeni su na brojnim *in vitro* studijama. Venlafaxin i njegovi metaboliti, narocito O-desmetilvenlafaxin *OVD* metabolit imaju srednje inhibitorno dejstvo na *CYP2D6* i još srednje inhibitorno dejstvo na izoenzime *CYP3A3/4*, *CYP1A2* i *CYP2CD*. Zanimljiv je podatak da venlafaxin ne inhibiše aktivnost monoamino oksidaze. Lek takodje ne ispoljava antimuskarinska i antihistaminska dejstva. Straživanja na eksperimentalnim životinjama pružaju veliki broj korisnih farmakokinetickih cinjenica i podataka. O njima je dat dovoljan broj podataka u farmakološkom ekspertskom mišljenju. Ovde isticemo samo neke važnije. Potvrđeno je kao što je vec i navedeno da venlafaxin i njegov jedini aktivni metabolit *OVD* dovodi do blokade preuzimanja noradrenalina u presinapticke nervne završetke u locusu cereulesu koji inace igra znacajnu ulogu u patogenezi neurotskih poremećaja i to pre svega anksioznosti i stanja straha. Važni su i podaci koji dovode do promena u *CNS* i promena u ponašanju kod eksperimentalnih životinja pod dejstvom venlafaxina. Tako na primer uocene su promene u ekspresiji mRNK kortikostereoidnih receptora koji je povecan u hipokampusu. Neuroendokrini podaci ukazuju da se aktivnost osovine hipotalamus-hipofizija-nadbubreg smanjuje uz istovremeno poboljšanje raspoloženja i neuroendokrinoloških funkcija.

Venlafaxin ne ispoljava miorelaksantno dejstvo niti znacajnije sedativno dejstvo na opštu motornu aktivnost. Takodje nije zapažen veci uticaj na srcanu frekvenciju ,ali zato dovodi do umerenog povećanja krvnog pritiska. Što se tice uticaja na socijalne interakcije kod eksperimentalnih životinja slican je efekat venlafaxina kao i drugih referentnih antidepresiva. *IN VIVO* ispitivanja na ljudima potvrdila su neke cinjenice koje su dobijene na eksperimentalnom planu. Ono što je najinteresantnije jeste cinjenica da venlafaxin inhibiše preuzimanje noradrenalina i serotonina. Poboljšana je cirkulacija kroz bazalne ganglije, dok psihometrijski testovi potvrđuju poboljšanje koncentracije i pažnje, memorije, motorne aktivnosti uz skracenje vremena reakcije. Takodje je povećana motivisanost i budnost, do kognitivne i psihomotorne funkcije nisu promene nakon primene venlafaxina. Dobijena je umerena korelacija izmedju dnevne doze leka i njegove koncentracije u plazmi i nešto je veca korelacija izmedju antidepresivnog efekta i koncentracije leka u plazmi. Klinicki vredan farmakodinamski parametar kod coveka je i zakljucak da je venlafaxin efikasan u otklanjanju neuropatskih i hronicnih bolova. Kao i kod eksperimentalnih životinja tako i kod coveka venlafaxin produžava latenciju i skracuje REM fazu sna i to samo posle prvih doza leka. U analizi veceg broja tretiranih pacijenata i posebno meta analiza 3744 obolelih utvrdjeno je da venlafaxin povećava krvni pritisak i to ne samo u pocetku tretmana vec i u kasnijoj fazi produženog lecenja. Thease, 1998 godine upozorava da je hipertenzija kao posledica delovanja venlafaxina dozno zavisna i to narocito kod pacijenata koji su na visokim dozama leka ili imaju hipertenziju pre pocetka uzimanja venlafaxina( ). Što se tice maehanizma delovanja vec je napred navedeno da venlafaxin selektivno inhibiše preuzimanje serotonina i noradrenalina i veoma slabo dopamina i to dovodi do antidepresivnog i anksiolitickog delovanja leka. Isto tako on dovodi do smanjena beta adrenergickih odgovora i posle akutne primene. Venlafaxin ne inhibiše monoamino oksidazu i takodje nema afinitet prema centralnim muskarinskim, dopaminskim, histaminskim, opijatnim(mi), benzodijazepinskim i alfa adrenergickim receptorima.

## 2. 2. Farmakokinetika

Metabolizam venlafaxina ispitan je na većem broju različitih eksperimentalnih životinja gde je utvrđeno da lek ima visok klirens i veliki volumen distribucije. Veoma snažno se metabolizuje tako da se u urinu nalazi mala količina nemetabolisanog venlafaxina i to 13-0,3%. Glavne metaboličke reakcije su demetilacija i konjugacija metabolita. Glavna reakcija konjugacije je glukoronidacija.

Venlafaksin se brzo i u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i to oko 92% peroralno unetog leka. Kod klasičnih tableta maksimalna koncentracija leka u plazmi postiže se 1 do 2 sata, a aktivnog cirkulišućeg metabolita O-desmetilvenlafaksin (OVD) za 3 do 4 sata. Hrana može da uspori resorpciju ali ne utiče na ukupan obim resorpcije. Aktivna supstanca venlafaxina i njegov aktivni metabolit OVD slično se vezuju za proteine plazme i to oko 30%, ono je kontinuirano i ne zavisi od koncentracije leka u plazmi. Volumen distribucije venlafaxina je 6-7 l/kg, a za OVD 4-6 l/kg. Koncentracija leka u mleku majke koja doji iznosi 7,6 do 9,2% od majčine doze leka ( ).

Za venlafaksin je karakteristično da ima snažan efekat prvog prolaza kroz jetru. U prvom prolasku kroz jetru i u sistemskom klirensu najviše učestvuje CYP3A4. U mikrozonalom sistemu jetre venlafaksin se transformiše u aktivni metabolit OVD preko CYP2D6 i on je slične efikasnosti kao i venlafaksin. Druga dva metabolita nemaju značajniju farmakološku efikasnost. Venlafaksin ne izaziva indukciju jetrenih enzima. Metabolički klirens leka iznosi 0,85-0,21 L/sat/kg, a poluvreme metaboličke eliminacije iznosi 4,2 do 11,7 sati za venlafaksin i OVD. Izlučuje se uglavnom preko bubrega pri čemu je samo oko 4% nemetabolisanog leka, a najviše se nalazi OVD i do 60% u urinu. Poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) venlafaxina je relativno kratko i kreće se od 2,5 sati, a OVD od 10 do 12 sati. Veoma slabo se odstranjuje hemodijalizom pa nije potrebno menjati dozu leka kod pacijenata na hemodijalizi. Ravnotežna koncentracija leka, odnosno stacionarno stanje (steady state) postiže se za 2 do 3 dana. Kliničke studije pokazuju da postoji koleracija između terapijskog efekta i koncentracije leka u plazmi. Životna dob posebno kod starijih osoba u koliko nije povezana sa nekim oboljenjem ne utiče na farmakokinetičke parametre. Slična su zapažanja kod blažeg oštećenja bubrega gde takođe ne dolazi do veće promene u ovim parametrima. Ukoliko je renalni klirens manji od 30 ml/min. tada je odnos AUC/doza povišen i vreme eliminacije je produženo. Isto važi u koliko je hepatski klirens snižen i produženo protrombinsko vreme i tada se doza leka mora smanjiti za 50%.

## 3. TOKSIKOLOŠKA ISPITIVANJA VENLAFAXINA

Sigurnost venlafaxina i njegovih metabolita i njihov toksični potencijal proučavan je na velikom broju studija na eksperimentalnim životinjama. Utvrđeno je da je farmakološki profil leka najbliži kod čoveka i psa. Aktivni metabolit je manje toksičan nego sam venlafaksin. Glavni simptomi toksičnosti vezani su pre svega za CNS i to naročito kao poremećaji motornih funkcija. Venlafaksin se pokazao neuporedivno bezbednijim lekom nego drugi antidepresivi pošto ima veoma veliku terapijsku širinu i LD<sub>50</sub> iznosi 45 do 90 humanih doza venlafaxina. Kod akutne intoksikacije javljaju se toničko-toničke konvulzije, motorna diskordinacija, dispneja, respiratorna depresija i insuficijencija. U studijama subakutne toksičnosti na životinjama sa dozama 24 do 240 mg/kg u toku dva meseca zapažena je ataksija, tremor, toničko-klonički grčevi, promena motorne aktivnosti, midrijaza, bradipneja i slično. U studijama hronične toksičnosti u šestomesečnom periodu letalnog ishodu obavezno su prethodne konvulzije uz prethodnu anoreksiju i obavezan gubitak telesne težine, smanjenje volumena urina. Kardiovaskularne promene slične su kao i kod tricikličnih antidepresiva. Fetalna toksičnost kod visokih doza je u korelaciji sa promenom tokom graviditeta gde se zapaža smanjenje veličine i težine fetusa, fetalna retardacija, skraćeno vreme preživljavanja mladuncadi, povećan broj spontanih pobačaja. Prisustvo fototoksičnog efekta venlafaxina u toksičnim dozama za

materinstvo veoma je slicno kao i za druge antidepresive. Kod doza koje su 10 do 12 puta veće od humanih nije zapažen teratogeni efekat. Prema FDA u SAD venlafaksin je svrstan u C kategoriju teratogenosti (Briggs, 1998). Na brojnim testovima i eksperimentima rezultati su potvrdili da se venlafaksin može smatrati neteratogenom supstancom. Takođe ne ispoljava bilo kakav mutageni i kancerogeni potencijal ( ).

#### **4 KLINICKA ISPITIVANJA**

Venlafaksin je novi lek iz grupe antidepresiva ali i sa znacajnim anksiolitickim delovanjem. Premda je u klinickoj upotrebi od 1995. godine, ipak je vec do sada referisan veliki broj pozitivnih rezultata iz brojnih klinickih studija, koje su uradjene po najstrožim zahtevima dobre klinicke prakse i uz maksimalno poštovanje principa Helsinške deklaracije. U ovim studijama je potvrđena njegova antidepresivna i anksioliticka efikasnost i bezbednost i dokazane su znacajne prednosti u odnosu na klasicnu paltetu antidepresiva (triciklicni i tetraciklicni antidepresivni), inhibitorni monoaminooksidaze (MAOI), inhibitorni ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI's). Lek se danas koristi u 78 zemalja u svetu ukljucujuci sve zemlje koja imaju veoma strogu legistativu u primeni lekova. Veci broj relevantnih podata iz predklinickih i klinickih studija izložen je u Klinicko-ekspertskom mišljenju pri prvoj registraciji EFECTIN CR u našoj zemlji pre cetiri godine. Ovde želimo da naglasimo da su svi ti brojni pozitivni rezultati se pokazali kao veoma pouzdani i korisni u svakodnevnoj klinickoj psihijatrijskoj praksi. Isto tako nastavljena su daljnja otovrena i postmarketinška ispitivanja i pracenja venlafaxina. To je ujedno i razlogzda se i pre ponovne registracije ovog leka u našoj zemlji uvaži zahtev za proširenje postojećih indikacija na nove indikacije.

Do sada je lek ispitivan na veoma velikom broju pacijenata u razlicitim oblicima tretmana pocev od klasicnog bolnickog lecenja preko parcijalne hospitalizacije do velikog broja pacijenata u vanbolnickim uslovima i u kucnom lecenju. To su pre svega multicentricne, duplo slepo kontrolisane klinicke studije. Sve one pokazuju signifikantno vecu efikasnost venlafaxina u odnosu na placebo i referentne klasicne antidepresivne lekove i posebno su interesantni zakljucci koji ukauju na vecu efikasnost EFECTIN CR u odnosu na podgrupu inhibitora ponovog preuzimanja serotonina SSRI's grupu antidepresiva ( ). Kada su u pitanju produžene klinicke studije koje su trajale najmanje godinu dana one takodje potvrđuju slicnu antidepresivnu afekasnost venlafaxina koa i drugih relevantnih antidepresiva ali sa manjom stopom neželjenih dejstva, boljom podnošljivošću leka. Ono što venlafaksin izdvaja od drugih antidepresiva jeste i njegovo mnogo brže inicijalno delovanje koje se obicno javlja od 10 do 14 dana od pocetka terapije što je znatno krace u odnosu na druge lekove iz grupe antidepresiva gde incijalno poboljšanje se javlja oko treće i najčešće četvrté nedelje. Druga njegova prednost odnosi se na doziranje leka gde postoji mogucnost ne samo za monoterapiju vec i tokom dnevnog doziranja lek se najčešće daje jednom u toku dana a nešto redje dva puta s obzirom na njegovo odloženo oslobadjanje aktivne supstance. U lecenju farmakorezistentih depresija koje se u klinickoj praksi krecu od 25 do skoro 30%, venlafaksin se u nešto vecim dozama od uobicajenih ambulantnih doza (75 do 150 mg/dan) pokazao kao efikasan lek koji se dobro podnosi. On je delotvorniji od triciklicnih antidepresiva i inhibitora MAO (Thase i sar., 2000, Kineke and Rosenbaum, 2000). U sumarnom pregledu efikasnosti venlafaxina u tretmanu razlicitih vrsta depresivnih poremećaja bilo po njihovovoj etiologiji ili po težini depresivne simptomatologije posebno želimo da ukažemo na dobru podnošljivost i efikasnost venlafaxina u tretmanu depresivnih stanja kod starijih osoba. Poznato je da kod gerijatrijskih pacijenata sa velikim depresijama pored osnovne bolesti srecemo još veliki broj komorbidnih, pridruženih stanja, koja inace, ne srecemo kod mladjih. Zbog svog mehanizma dejstva venlafaksin ima prednost u terapiji depresija u psihogerijatrijskoj populaciji. Ta prednost se odnosi pre svega na cinjenicu da venlafaksin u maloj meri inhibiše sistem citohroma P450 i u malom procentu se vezuje za proteine plazme. Kod hepaticne umerene insuficijencije doza leka ne mora da se smanjuje. Izuzetak je renalna insuficijencija gde se lek mora obavezno smanjiti i prilagoditi vrednostim renalnog klirensa bez obzira

na životnu dob pacijenata. Kod starijih depresivnih pacijenata kod primene venlafaxina obično se javljaju blaga i prolazna neželjena dejstva kao što su na primer nesаница, muka, suvoća usta. Poremećaj srčanog ritma je redak i zavisi od veličine doze leka i on je moguć u koliko dnevna doza prelazi 150 mg/dan ( ).

Kada su u pitanju depresivni poremećaji gde EFECTIN CR još uvek ima primarnu indikaciju vredni navesti još neka klinička ispitivanja koja se odnose ne samo na primarnu već i simptomatsku depresiju. Pored velikog rizika javljanja depresivnih poremećaja u svim životnim fazama, posebno kod starije adolescentne populacije i starijih osoba, depresivna stanja i poremećaji veoma često se javljaju kao pridružena, komorbidna patologija kod brojnih neuroloških, internističkih, reumatoloških i dermatoloških oboljenja i stanja i velikog broja psihijatrijskih poremećaja počev od neurotskih stanja, poremećaja ličnosti, bolesti zavisnosti, mentalne retardacije do psihotičnih oboljenja. Ovde sigurno postoji opravdanje za ordiniranje venlafaxina uz eventualnu drugu primarnu terapiju. Poznat mehanizam delovanja, manje negativne interakcije venlafaxina sa drugim lekovima i brzo inicijalno delovanje, često su razlozi za uključivanje EFECTIN CR u svakodnevnu terapiju. Tako Albert i sar, 2000 godine izveštavaju o pozitivnim efektima venlafaxina u tretmanu depresivne simptomatologije kod bipolarnog efektivnog poremećaja u komparativnoj studiji sa klomipraminom. Neki rezultati kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa apopleksijom, neuropatskim bolom, pokazuju dobru efikasnost venlafaxina ( Stab i Evans, 2000).

S obzirom da postoji sve više opravdanih stručnih argumenata za proširenje indikacija za EFECTIN CR (venlafaxin) za poremećaje anksioznosti, ovde vredni istaći rezultate Geraciotija i saradnika iz 1995 godine koji su još tada utvrdili pozitivan efekat ovog leka u tretmanu anksioznih stanja ( ). Posle su usledila i brojna druga klinička ispitivanja efikasnosti ovog leka u tretmanu ovih poremećaja. Različiti oblici straha i anksioznosti isto tako kao i depresivni poremećaji pokazuju farmakološku rezistentnost. Farmakokinetički i farmakodinamički aspekti venlafaxina opravdavaju primenu ovog leka i tretmanu ove grupe poremećaja. Drugi razlog za uvođenje venlafaxina u tretman anksioznosti jeste u činjenici da ovi poremećaji imaju izuzetno velike stope javljanja i raširenosti. Tako socijalna anksioznost koja uključuje pre svega različite oblike fobičnih poremećaja zauzima treće mesto u ukupnom morbiditetu stanovništva SAD. Nidta nije bolja situacija i u drugim regionima sveta gde se do sada minimizirao ovaj problem zbog nedostatka adekvatnih dijagnostičkih instrumenata i kriterijuma. Broj kliničkih ispitivanja mereno na godišnjem nivou od 1994/95 godine od kada datiraju prve sveobuhvatnije kliničke studije, sve više se uvećava i značajan broj se odnosi upravo na primenu ovog savremenog leka sa antidepresivnim i anksiolitičkim efektom na različite oblike generalizovane anksioznosti i to pre svega socijalne anksioznosti, opsesivno-kompulsivne poremećaje, posttraumatske strasne poremećaje, reakcije prilagodjavanja, reakcije na stres, zatim neurotske poremećaje iz kruga brojnih fobičnih poremećaja, posebno socijalnog fobičnog sindroma ( ).

#### **4.1 Doziranje venlafaxina EFECTIN CR**

Kada su u pitanju dosadašnje indikacije za primenu EFECTIN CR (venlafaxina) i uvođenje novi i to pre svega za tretman različitih oblika socijalne i drugih vrsta anksioznosti, stanja straha, hronicnog bola, opsesivno-kompulsivnih poremećaja i slicno, uobicajena početna doza Efectin CR je 75 mg/dan podeljenja u dve podjednake doze po 37,5 mg koje se ordiniraju ujutro i uvece. U koliko je potrebno doza leka se može povećati ali je najbolje postepeno ili unutar 14 dana tretmana na 150 mg/dan takodje podeljeno u dve pojedinačne doze po 75,0 mg. U stacionarnim uslovima i kod težih slučajeva početna doza može da iznosi 150 mg/dan podeljena u 2 pojedinačne doze od 75 mg. Dnevne doze mogu se i ovde postepeno povećavati na 2 do 3 dana dok se ne postigne željeni terapijski efekat. Maksimalna dnevna doza venlafaxina je 375 mg/dan. Zapoceta terapija može da traje nekoliko meseci i čak u prvom lecenju i do pola godine. U slučaju blažih oštećenja jetre i bubrega i kod starijih somatski zdravih starijih osoba dozu leka ne treba smanjivati. U koliko su u pitanju izražena oštećenja jetre i bubrega sa smanjenjem klirensa, dozu treba smanjiti za 50% i uvesti jednokratnu dnevnu

dozu. Lek ne treba davati osobama mlađim od 18 godina jer još uvek nema dovoljan broj podatak o njegovom delovanju kod ove populacije. Da bi se ublažila neželjena dejstva i izbegao sindrom naglog prekida, kod ukidanja terapije lek treba postepeno smanjivati i to u toku dve nedelje ( ).

## NEŽELJENA DEJSTVA I BEZBEDNOST LEKA

Brojne cinjenice i argumenti izneti u prethodnim poglavljima ovog klinickog mišljenja jasno govore da se venlafaxin može smatrati veoma bezbednim lekom. Prakticno i nema znacajnijih neželjenih dejstava i komplikacija koje bi vitalno ugrožavale pacijente. Lek ima veoma mali broj relativnih i apsolutnih kontraindikacija. Glavne kontraindikacije su preosetljivost na venlafaxin, trudnoća i laktacija. Ovde spada i istovremena primena venlafaxina i inhibitora monoamino oksidaze MAOI. Ovo neželjeno dejstvo može se izbeci u koliko se vodi racuna o tome i venlafaxin se ukljuci u terapiju nakon dvonedeljne pauze posle isključenja MAO inhibitora. Jedna od kontraindikacija su u osobe mlađe od 18 godina.

Najčešća neželjena dejstva venlafaxina su mucnina, anoreksija, sedacija, vrtoglavica i suvoća usta. Ostale neželjene reakcije koje se javljaju povremeno su palpitacije, umor, glavobolja, opstipacija, anksioznost, nesanica, grcevi, seksualne disfunkcije (poremećena ejakulacija, odložene ejakulacije, erektilna disfunkcija, odnosno impotencija), znojenje, porast krvnog pritiska, poremećaj srčane frekvencije i porast lipida u serumu.

Analizom studija koje su se bavile neželjenim dejstvima i bezbednošću venlafaxina može se zakljuciti da u komparaciji sa placeboom da se mucnina javlja kod 25% pacijenata, somnolencija 10%, vrtoglavica 12%, suvoća usta kod 11%, znojenje 10% i opstipacija i anoreksija kod 9% pacijenata. U komparativnim studijama sa drugim referentnim antidepresivnim lekovima navodi se da samo dve neželjene reakcije su češće kod venlafaxina i to mučnina sa 13% i glavobolja 5%. Neke neželjene reakcije su proporcionalne dozi leka. Palpitacije sa incidencom od 5% su se javljale kod primenjenih doza u rasponu od 75 do 375 mg/dan. Povećanje krvnog pritiska i to pre svega dijastolnog kreće se od 10 do 15 mm Hg i to kod doze od 100 mg samo 3% do 13% kada dnevna doza leka iznosi 300 mg/dan. Seksualne disfunkcije su česta neželjena reakcija na primenu skoro svih antidepresiva. Kod primene venlafaxina učestalost ove pojave je mnogo niža i kod moclobemida u odnosu na klasičnu paletu ove grupe lekova. U retrospektivnoj studiji na 1000 pacijenata Montejo i saradnici 2001 godine izveštavaju o učestalosti seksualnih disfunkcija na venlafaxin kod 59% ispitanika. Neki istraživaci ovo dovode u vezu sa prolaznim padom nivoa testosterona u vreme terapije venlafaxinom koja se normalizuje nakon obustavljanja leka. Za razliku od specifičnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina, SSRI's podgrupe antidepresiva, kod venlafaxina je veoma retka pojavljiva serotoninskog sindroma. Ovde je rizik manji, ali nije u potpunosti isključen kada se veoma brzo menjaju različiti antidepresivi pri čemu se ne vodi dovoljno računa o potrebnj pauzi od nekoliko dana između isključenja jednog leka i uvođenja drugog u terapiju. Kada su u pitanju MAO inhibitori ova vremenska pauza treba da iznosi dve pune nedelje. Serotoninski sindrom karakterišu sledeći simptomi nemir, tremor, drhtavica, dijareja, povraćanje, ataksija, tahikardija, mioklonus i dr. Terapija ovog sindroma izvodi se uz istovremenu primenu prochlorperazina i lorazepama.

Za većinu navedenih neželjenih reakcija treba naglasiti da su po pravilu blage, tranzitorne, odnosno da se spontano povlače još na samom početku lečenja, kao na primer vrtoglavica, umor, glavobolja. Kod izrazitog predoziranja i to sa više od 900 mg ili u slučaju suicidalnog ponašanja, moguće su konvulzije grand mal tipa. Još uvek nema dovoljno podataka da venlafaxin u terapijskim dozama povećava konvulzivni prag sa rizikom od mogućeg grand mal epi napad kao što je slučaj sa maprotilinom gde svaka doza veća od 75 mg/dan skoro dvostruko povećava konvulzivni prag. U slučaju brzog povećanja doza venlafaxina moguća je pojava i hipomaničnih i redje maničnih epizoda. Ovde je verovatnije da se radi o bipolarnom afektivnom poremećaju nego o neželjenoj reakciji na ovaj lek. Situacija je slicna kao i kod drugih antidepresiva gde postoji skoro podjednak rizik od mogućeg pojave maničnog ponašanja u toku terapije. Korekcijom terapije i uvođenjem psihostabilizatora stanje se veoma brzo poboljšava. Neke veoma retke neželjene reakcije koje se sreću u klinickoj praksi mogu češće da budu koincidencija sa nekim drugim poremećajima nego direktna posledica delovanja venlafaxin, na primer opadanje kose, akutna eozinofilna pneumonija, živi snovi, preterano noćno znojenje i slicno. Pojava raša veoma je retka i javlja se kod manje od 4% pacijenata tokom terapije.

Kod venlafaxina uocena je razlicita ucestalost nekih neželjenih reakcija, pojava muke pre svega u zavisnosti od farmaceutskog oblika leka. Standardna forma u obliku tableta ima veci rizik za pojavu muke nego sporooslobadjuca supstanca u kapsulama. S obzirom da se praksi sve više koriste kapsule sa navedenom sporooslobadjucom supstancom, onda ce i to doprineti smanjenju ucestalosti neželjenih reakcija koje su inace kao što je vec istaknuto retke, prolazne i bez bilo kakvih posledica. Laboratorijska ispitivanja pokazuju da terapija venlafaxinom ne dovodi do hematološke, renalne i hepaticne insuficijencije. Zabeleženo je jedino tranzitorno povecanje serumskog holesterola ( ).

### **PARAMETRI BEZBEDNOSTI VENLAFAXINA**

Predklinicka ispitivanja na eksperimentalnim životinjama pokazala su da je venlafaxin siguran i efikasan lek. Kasnije studije takodje su potvdile njegovu ne samo antidepresivnu vec i anksioliticku efikasnost. U poredjenju sa triclickim antidepresiva, dejstvo venlafaxina nastupa brže. Neželjena dejstva javljaju se u znatno slabijoj meri nego kod triciklika (antihistaminsko, antiholinergicko). Na osnovu toksikoloških ispitivanja na životinjama može se zakljuciti da venlafaxin ima veliku terapijsku širinu, letalne doze L50 su nekoliko puta vece od doza koje se koriste kod coveka. Izuzetak je njegova toksicnost tokom trudnoce. Zato se venlafaxin ne primenjuje za vreme trudnoce i laktacije. Do sada je uradjen veliki broj klinickih studija gde je dejstvo leka uporedjivano sa placebom ili drugim referentnim antidepresivnim lekovima. Zbog velikog broja objavljenih klinickih rezultata, u ovom mišljenju su navedeni važniji podaci koji potvrđuju njegovu opravdanost za postojece indikacije i za registrovanje novih indikacija vezanih za brojne poremećaje socijalne anksioznosti. Na osnovu obimne strucne literature i dokumentacije proizvođjaca smatramo da su u potpunosti opravdani zahtevi za uvođjenje novih indikacija za venlafaxim i registrovanje novih farmaceutskih oblika u obliku kapsula od 37,5 mg., 70 mg i 150 mg. pošto je njegova efikasnost i podnošljivost dovoljno dokumentovana. Imajuci u vidu dosadašnje indikacije leka i njegov farmaceutski oblik kao i moguće proširenje indikacija za njegovu primenu, sa aspekta bezbednosti leka potrebno je istaci još neke cinjenice. Zbog navedenih neželjenih dejstava koja su moguca tokom terapije treba istaci da je potreban i dalje oprez kod pacijenata sa manicnim ponašanjem, pojavom grceva, odnosno rizika od epilepsije, povišenim krvnim pritiskom, hiperlipemijom i kardiovaskularnim oboljenjima. S obzirom na postojeci rizik od suicida kod depresivnih i teško anksioznih pacijenata njima ne treba i dalje propisivati lek u vecim kolicinama bez obira što je po sredi duža terapija. U koliko se radi o dijagnostikovanoj epilepsiji lek treba davati sa posebnim oprezom i pod kontrolom lekara. Za sada ne postoje pouzdani podaci o toksicnom dejstvu venlafaxina na coveka. Još uvek nema specifičnog antidota. U slucaju intoksikacije treba primeniti opšte mere, monitoring vitalnih funkcija i simptomatsku terapiju. Kada je u pitanju prekid terapije venlafaxinom ovde dolaze u obzir samo dve situacije i to kod pojave alergijskih reakcija i u koliko nema evidentnijeg efekta i poboljšanja stanja kod pacijenta nakon cetveronedelnog tretmana i pored povećavanja doze leka. Pošto lek ima izvesno sedativno dejstvo obaveza je lekara da upozori pacijenta koji uzima venlafaxil da za vreme terapije ne rukuje mašinama i ne upravlja motornim vozilom i da ne konzumira alkohol tokom terapije.

### **INTERAKCIJE SA DRUGIM LEKOVIMA**

Venlafaxin se ne sme uzimati istovremeno sa MAO inhibitorima. Neželjena dejstva venlafaxina javljaju se i ukoliko je terapija zapoceta neposredno nakon prekida MAO inhibitora ili obrnuto. Zbog toga je potrebno da prodje pune dve nedelje do uvođjenja venlafaxina nakon prekida dotadašnje terapije sa MAO inhibitorima, a u koliko se uvodi ova grupa lekova nakon prestanka davanja venlafaxina onda vremenska pauza može da bude i kraca do nedelju dana.

Cimetidin inhibira metabolizam prvog prolaska venlafaxina, povećava njegovu koncentraciju u plazmi ali nema značajnijeg efekta na vrednosti glavnog ODV metabolita. Stoga nije potrebno vršiti korekciju doze, sem kod starijih osoba sa insuficijencijom jetere. Pored cimetidina venlafaxin takodje ispoljava interakcije sa beta-blokatorima, ACE inhibitora i diureticima. Druge metaboličke interakcije venlafaxina nisu poznate. Postoji mogućnost za pojavu interakcija u koliko kod nekih pacijenata postoje genetske razlike u aktivnosti enzima, tzv pacijenti koji su označeni kao tzv snažni CYP2D6 metabolizatori. Tada postoji mogućnost veće koncentracije nemetabolisanog venlafaxina u krvi. U takvim situacijama ovakva snažna inhibicija metabolizma venlafaxina može biti pojačana sa istovremenim delovanjem mianserina, tioridazina koji su inače snažni inhibitori CYP2D6. Do sada su testirane interakcije venlafaxina sa alkoholom, diazepamom, barbituratima, litijom i imipraminom. Tako imipramin u dozi 50 mg dva puta dnevno dovodi do blažeg povećanja koncentracije venlafaxina u plazmi i sniženja njegovog aktivnog metabolita ODV ali bez značajnije promene ukupne koncentracije ove dve aktivne supstance zajedno. Mnogo je važniji podatak da venlafaxin ima značajniji efekat na farmakokinetički profil imipramina. Zapravo dolazi do povećanja 2-hidroksil-dezepamina inhibicijom njegovog renalnog klirensa, dok na renalni klirens samog imipramina i drugih metabolita nije imao uticaja. S drugim navedenim lekovima nije bilo značajnijih farmakokinetičkih interakcija sa venlafaxinom ( ).

## **INDIKACIJE ZA VENLAFAXIN**

Venlafaxin se u kliničkoj praksi koristi od 1995. godine kada je prvo registrovan u SAD, a od 1996. godine do sada je registrovan u 78 zemalja u svetu. Od samog početka njegove kliničke upotrebe koristi se kao antidepresivni lek sa značajnim anksiolitičkim dejstvom. Veoma brzo njegova osnovna indikacija je proširena na anksiozne poremećaje. On se danas smatra jednim od najefikasnijim antidepresivima s obzirom na njegov farmakokinetički i farmakodinamski profil. Sam njegov mehanizam delovanja čini ga važnim lekom u tretmanu psihotičnih depresija (unipolarna depresija, depresivna faza kod bipolarnog afektivnog poremećaja, psihotična depresija u involutivnom životnom dobu i dr.). Pored toga indikovani su za psihotične reaktivne depresije, rekurentne depresije i uopšte kod relapsa depresivnih poremećaja. Ohrabrujuća su i iskustva u tretmanu farmakorezistentnih, refrakternih depresivnih poremećaja i tretman hroničnih depresija i depresivnih stanja koja su superponirana na brojna neurološka, internistička, dermatološka, reumatološka i druga oboljenja ( ).

Sledeća važna indikacija za venlafaxin je depresija udružena sa anksioznošću. Ovih poremećaja je najviše u kliničkoj praksi s obzirom na činjenicu da kod svih depresivnih poremećaja srećemo i anksioznost, a kod tri četvrtine anksioznost je toliko izražena da zahteva i farmakološki tretman. Anksiozni poremećaji kao veoma veliki klinički entitet koji se javlja u veoma velikom broju neurotskih poremećaja takodje predstavljaju značajno indikaciono područje za primenu venlafaxina ( ). Ovde posebno ističemo generalizovanu anksioznost, obsesivno-kompulsivne poremećaje, posttraumatski stresni poremećaj i veliku grupu fobičnih stanja. Socijalna anksioznost može da se smatra i posebnim kliničkim entitetom, ali ona obično podrazumeva agorafobiju sa i bez paničnih ataka, više varijeteta socijalne fobije i podgrupu takozvanih jednostavnih fobija ( ).

S obzirom na veliki broj mešovityh poremećaja sa izraženom depresijom i anksioznošću koju mnogi autori u kliničkoj psihijatriji smatraju i posebnim entitetom kao anksiozno-depresivni sindrom, venlafaxin se može smatrati veoma značajnim lekom za prevenciju relapsa epizode i/ili prevenciju ponovnog javljanja novih epizoda depresije i anksioznosti i anksiozno-depresivnih poremećaja ( ). Pored napred navedenih takozvanih čisto psihijatrijskih indikacija u koje spadaju različita depresivna i anksiozna oboljenja, venlafaxin je takodje indikovani u tretmanu hroničnih bolnih sindroma gde je njihovo trjanje duže od pola godine i gde su isključena onkološka i artritna oboljenja. Lek je takodje

indikovan u tretmanu neuropatskih bolova, profilaksi migrene, premenstrualnog sindroma i panicnih poremećaja ( ).

### **PREPORUKA ZA KLINICKA ISPITIVANJA**

Pošto je lek registrovan u našoj zemlji smatramo da nema potrebe za dodatnim klinickim ispitivanjima. Od samog pocetka je registrovan za lecenje depresivnih i anksioznih poremećaja u obliku tableta. Sada se predlaže dopuna indikacija koje se odnose na tretman anksioznosti i to posebno za socijalnu anksioznost. Pored toga važna je i nova indikacija za obsesivno-kompulsivne poremećaje, prevencija relapsa epizoda depresije i prevencija ponovnog javljanja novih epizoda depresije i anksioznosti.

Pored vec registrovanog farmaceutskog oblika u tabletama sada se predlaže dopunska registracija za novi farmaceutski oblik u kapsulama koje sadže sporooslabadjajuću aktivnu supstancu pod nazivom EFECTIN CR kapsule 37,5 mg, 70 mg i 150 mg.

### **FARMAKOEKONOMSKE PREDNOSTI VENLAFAXINA U ODNOSU NA VEC POSTOJEĆE LEKOVE**

EFECTIN CR ( venlafaxin) je novi, prvi puta registrovani antidepresiv koji prerna svojim farmakodinamskim i farmakokinetickim karakteristikama i klinickoj delotvornosti pripada grupi inhibitora ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina tzv. SNRI, s podgrupa antidepresiva. Venlafaxin je jedini registrovani antidepresivni lek u svetu koji se nalazi u dva farmaceutska oblika i to konvencionalni oblik u tabletama i i u obliku kapsula sa produženim delovanje po sistemu sporog oslobadjanja aktivne supstance u kapsulama EFECTIN CR. Na klinickom planu dokazano je njegovo antidepresivno i anksioliticko dejstvo. Ove karakteristike izdvajaju venlafaxin iz grupe drugih antidepresiva i to ne samo po boljoj efikasnosti u tretmanu velikog broja psihijatrijskih poremećaja, vec jednostavnijem režimu doziranja. Pored toga venlafaxin može da se koristi u tretmanu velikog broja poremećaja za koji je indikovano kao monoterapija. Kod primene venlafaxina nije potrebno uključivati anksiolitike, hipnotike u tretmanu takvih pacijenata što je klinicki najprihvatljivije, a znatno su niži i materijalni troškovi s obzirom na mogućnost monoterapije ( ).

Venlafaxin je lek sa velikom terapijskom širinom LD50 koja je 45 do 90 puta veća od humanih doza čini ga veoma bezbednim lekom i u tom pogledu ima velike prednosti u odnosu na grupu klasičnih antidepresiva kao i nekih antidepresiva novije generacije.

Klinicke studije eikasnosti potvrđuju vrednost venlafaxina za lecenje razlicitih depresivnih i anksioznih poremećaja u poredjenju sa SSRI's, klasičnim antidepresivima i MAOI inhibitora, gde venlafaxin pokazuje ne samo bolju efikasnost u odnosu na navedene grupe antidepresiva, vec i manji broj nuspojava, bolju podnošljivost i mogućnost za produženo lecenje u obliku terapije održavanja sa CR formom. Neželjena dejstva su retka, slabo izražena i prolazna, pa se po pravilu dobro podnosi. Veoma su retke i slabo izražene pojave u oblasti gastrointestinalnog trakta i od strane CNS, bez kardiotsicnih, hematoloških, biohemijsko-klinickih nuspojava. Ne postoje značajnije interakcije sa drugim lekovima, sem delimično sa onom grupom koja deluje na CYP 450 II D6, koji u principu mogu smanjiti efikasnost venlafaxina.

Primena leka u obliku monoterapije kod velikog broja pacijenata na razlicitim nivoima lečenja (stacionarno, parcijalna hospitalizacija, dispanzersko-ambulantno i kucno lecenje) predstavlja značajnu društvenu dobit. Isključivanje dosadašnje prakse sa politerapijom gde se primenjuju dva antidepresiva istovremeno uz anksioliticku i hipnoticku terapiju sa visokim rizikom od multipliciranja neželjenih reakcija, sa farmakoekonomskeg aspekta i analiza koštanja, koristi i dobiti, nema sumnje da se primenom venlafaxina postižu značajne dobiti u domenu efikasnosti, bezbednosti, smanjenju direktnih i indirektnih troškova. Sve to u značajnoj meri nadmašuje današnju cenu venlafaxina.

## ZAKLJUCAK

EFFECTIN CR (venlafaxin) je novi, prvi u svetu registrovani antidepresiv sa znacajnim i anksiolitickim dejstvom koji prem svojim farmakodinamskim karakteristikama i klinickoj delotvornosti pripada grupi inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina i zanemarljivo dopamina (tzv.SNRI's podgrupa druge generacije antidepresiva). U velikom broju klinicki dizajniranih studija i to 850 od uvođenja leka u klinicku praksu 1995.godine u kojima su u potpunosti ispoštovani svi zahtevi dobre klinicke prakse i Helsinška deklaracija, potvrđena je klinicka efikasnost venlafaxina u tretmanu svih oblika psihoticnih i reaktivnih depresija i depresija kao pridružene patologije kod brojnih internisticnih, neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Pošto EFFECTIN CR ima pored antidepresivnog i anksioliticki efekat, lek se pokazao veoma efikasnim u tretmanu razlicitih anksioznih poremećaja i stanja straha. Treće veoma važno indikaciono podrucje za primenu venlafaxina je socijalna anksioznost koja ukljucuje brojne fobicne poremećaje i stanja. Pored navedenih važnijih indikacija, venlafaxin se pokazao efikasnim u tretmanu hronicnog bola, dijabetickih neuropatija, opsesivno-kompulsivnog sindroma, stanja panike, premenstrualnog sindroma. Posebno treba istaci njegovu efikasnost u tretmanu melanholicne, velike psihoticne depresije, gde je efikasnost podjednaka kao i kod triciklicnih antidepresiva i elektrokonvulzivne terapije, pri cemu su mnogo redje, blaže i prolazne neželjene reakcije kada je u pitanju venlafaxin, zatim u tretmanu hronicnih depresija, prevenciji relapsa i novih egzacerbacija kod ove grupe depresivnih pacijenata. Time se postiže povoljnije delovanje na kvalitetniju i potpuniju rehabilitaciju i kvalitet života takvih pacijenata. Kod najvećeg broja pacijenata za navedene klinicke entitete, odnosno indikacije za primenu venlafaxina lek se daje kao monoterapija. Time se izbegava dosadašnja višegodišnja praksa ordiniranja politerapije za veci broj navedenih indikacija i time se smanjuje rizik od brojnih neželjenih reakcija, lecenje može da se obavlja na svim nivoima tretmana od stacionarnog, preko dnevnih bolnica, dispanzerskog do kucnog lecenja, što predstavlja znacajnu društvenu dobit u priloge efikasnosti, bezbednosti, smanjivanja deriktih i indirektnih materijalnih troškova. Sve to u velikoj meri nadmašuje današnju cenu leka .

Uobicajna peroralna doza leka iznosi 75 mg/dan podeljenja u dve podjednake doze. Maksimalna dnevna doza leka je 375 mg/dan, ali se povećanje doze izvodi postepeno unutar dve nedelje. Ove doze su efikasne, dobro se podnose, moguće je individualno doziranje, titiranje doze zavisno od individualne reakcije pacijenta i jacine klinickih ispoljavanja. EFFECTIN

CR/venlafaxin/ je siguran i bezbedan lek. Neželjene reakcije su retke, slabo izražene, prolazne, pa se lek po pravilu veoma dobro podnosi. Terapijska širina leka je zadovoljavajuća. Ne postoji znacajna metabolicka interakcija sa drugim lekovima. Venlafaxin ima veoma mali broj relativnih i apsolutnih kontraindikacija. Glavne kontraindikacije su preosetljivost na lek, graviditet, laktacija, i osobe mladje od 18 godina. Apsolutno je isklucena istovremena primena sa MAO inhibitorima. Promena jednog od ova dva leka moguća je posle dvonedeljne pauze. Relativna kontraindikacija, odnosno veća opreznost je potrebna kod osoba sa smanjenim klirensom kreatinina, odnosno kod veće renalne i hepaticke insuficijencije. U situacijama predoziranja i/ili namerne intoksikacije nisu zapažene ozbiljnije komplikacije i promene važnijih vitalnih parametara organskih sistema. Za venlafaxin ne postoji specifican antidot. Preporučuju se opšte sistemske mere, simptomatska terapija i monitoring vitalnih funkcija.

Prema opisanim farmakološkim karakteristikama i rezultata velikog broja dobro dizajniranih klinickih studija i sada široke primene u 78 zemalja sveta ukljucujuci sve one sa veoma strogom legislativom za registraciju i uvođenje leka u klinicku praksu, mišljenja smo da EFFECTIN CR /venlafaxin/ obogacuje materiju mediku u našoj zemlji i predstavlja korisnu dopunu paleti antidepresiva.

Farmakološke karakteristike, posebno mesto u spektru novije palte antidepresiva sa anksiolitickim delovanjem, klinicka efikasnost i bezbednost leka dokazana brojnim adekvatnim studijama u velikom broju zemalja i navedene prednosti i sa farmakoekonomskom aspekta, cine veom visoku strucnu ocenu za pozitivan predlog da se odobri registracija dopunskih indikacija i upotreba leka EFFECTIN CR( venlafaxina) u obliku kapsula od 37,5 mg, 70 mg i 150 mg. u našoj zemlji. Stoga sa posebnim zadovoljstvom predlažemo da se EFFECTIN CR /venlafaxin/ proizvođjaca Wyeth-Lederle Pharma, koga zastupa MEDIMAR iz Beograda, registruje za primenu u Republici Srbiji.

## LITERATURA

- Adler LA et al: Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorders, *Psychopharmacol. Bull.*, 1995, 31:785-788.,
- Aleman, A.: The amygdala and social cognition, *The Journal European Neuropsychopharmacology*, 2003., Vol. 13, (suppl. 4): S121.,
- Aksikal H.S.: Mood disorders, Epidemiology, In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Eds by Kaplan HJ and Sadock BJ, 6th Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, Vol. II, 1079-10
- Bazire, S.: *Psychotropic Drug Directory: The professional's pocket handbook and aid memorie* Dinton, Quan Books Division Mark Allen Publishing Ltd, 1997, pp.: 31, 105, 77, 78, 87, 92 i 121.,
- Ball SE, Ahem D, Scatina J and Kao J: Venlafaxine: in vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism: comparative studies with selected SSRIs and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C19, and CYP1A2, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997, 43 (6): 619-626.,
- Baldwin, D., DeMartini, N., Mallick, R.: Patient-reported functioning in SAD and improvement with treatment: A comparison of venlafaxine XR, paroxetine, and placebo, In: *ibid* 2, S 381.
- Bieliski, R., Ventura, D., Chang, C. et al.: Double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder, In: *ibid.*, S263.,
- Bencert c et al.: A randomized double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia *J. Psychiatr. Res.*, 1997.,
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ eds *Drugs in pregnancy and lactation*, 5th ed Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.,
- Boudewijn Van Houdenbove and Onghena patric: Pain and depression, In: *Depression and Physical Illness*, Eds by Robertson MM and Katona CLE, John Wiley & Sons Ltd. 1997, 465
- Clod K and Jenics R.: The economics of depression in primary care, Department of health initiatives, In: Moscarelli M and Sartorius N eds by *Economic of anxiety and depression*, *The Br. J. of Psychiatry*, Vol 116 (suppl 27) April, 1995.,
- Charliner C, Pinto E, Ansseau M and Plomteux G. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients, *J Psychopharmacol.* 2002, 16 ( 4): 369-372.,
- Cunningham LA et al.: A comparison of venlafaxine tarazodone and placebo in major depression, *J Clinical psychopharmacol.*, 1994, 14: 99.,
- Davidson, J.R.T., Lipschitz, A., Musgnung, J et al.: Venlafaxine XR and sertaline in PTSD: A placebo-controlled study, In: *ibid* 2, S 380.,
- Davidson JR: Pharmacology of social anxiety disorders, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59 (suppl. 17): 47-51
- Durand JP, Brezault C, Goldwasser F. Protection against oxalplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine, *Anticancer Drugs*, 2003., 14 (6): 423-425.,
- Ereshefsky L. Drug-drug interactions involving antidepressants: Focus venlafaxine *J Clin Psychopharmacol.* 1996, 16 ( suppl 2): 1-16.,
- Eric, L.J.: *Socijalna fobija*, Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, 1998, 17-18, 98-103.,
- Gonuil AS, Suer, C, Oguz, A et al: The effect of venlafaxine treatment on the bereiftschaft potential in depressed patients, In: *ibid* 2, S205.,
- Grebb JA: Biological therapies( ... Venlafaxine), In: *ibid* 2, 2120-2122.,
- Guelfi JD et al: Efficacy of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia, *J Clin Psychiatry*, 1995, 56: 450-458.,
- Heckett, D., Stein, M.B., Mangano R et al.: Long-term treatment of generalized social anxiety disorder with venlafaxine XR, In: *ibid* 2, S 380.
- Hackett, D., Lebowitz, R., Mangano, R. et al.: Efficacy and safety of venlafaxine XR and paroxetine in the short-term treatment of SAD, In: *ibid* 2, S381.
- Harold Kaplan and Benjamin J Sadock: *Pocket handbook of psychiatric drug treatment*, II edition, Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 1996, 190-191.,
- Harvey AT, Rudolph RL, Prescon SH: Evidence of the dual mechanism of action of venlafaxine, *Arch Gen Psychiatry*, 2000., 57( 5): 503-509.,

Howell SR, Husbands GE Scatina JA et al: Metabolic disposition of 14c -venlafaxine in mouse, rat, rhesus, mancey and man, *Xenobiotica*, 1993, 23(4):349-359.,

Jonson B and Bebington P: Economics studies of the treatment of depressive illness. In.: Jonsson B and Rosenbaum J eds by Health economics of depression, John Wiley and Sons, 1993, 35-4

Lecrubier Y et al.: Double-blind randomized, placebo-controlled comparison of venlafaxine and imipramine in general practice with mild to moderate depression, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1997.

Lepola, U., Pollack, M., Emilijen, G. et al.: Venlafaxin XR and paroxetine in the short-term treatment of panic disorder, In.: *ibid* 2, S378.

Kocsis HJ and Klein, DN: Diagnosis treatment of chronic depression, The Guilford Press, New York, London, 1995, 124-145.,

Kornikova, V., Kolibas, E. Novotny, V.: Venlafaxine in inpatients-sustained remission as a treatment goal, In.: *ibid* 2, S243.

Kus, K., Nowacowska, E., Lewandowska, A.: Role of estrogens in antidepressive effects of venlafaxine, In: *ibid* 2, S267.

Mallick, R, Zhang, H, F., Wan, G: Improvement in fatigue with venlafaxine in patient with depression, In: *ibid* 2,

Mayou RA: Depression and types of physical disorder and treatment, In: Depression and Physical Illness eds by Robertson MM and Katona CLE, John Wiley & Sons Ltd, 1997, 21-36.,

Montgomery SA: Venlafaxine .A new dimension in antidepressant pharmacotherapy, *J Clin Psychiatry*, 1993, 54:119.,

Nemeroff, C. B., Entsuah, A.R., Willard, L. et al.: Venlafaxine and SSRI's: Pooled remission analysis, In: *ibid* 2, S255.

Nutt, DJ, Nash, JR, Bell, C et al.: Antidepressant mechanisms in anxiety disorders, In; *ibid* 2, S173.,

Paunovic VR i Babinski T.: Biološka psihijatrija I, Molekularna osnova mentalnih procesa, Medicinski fakultet, Beograd, 1995, 174-194, 195-215.,

Patel A., Knapp M, Henderson J et al.: The economic consequence of social phobia, *J. Affect. Disord.*, 2002, (68):221-233.

Post, AM: Mood disorders: somatic treatment, *ibid* 3, 1152-117.,

Priest R G Expanding applications for venlafaxine a dual action antidepressant in clinical medicine, In: Tusang MT et al eds by *Psychiatric Epidemiology*, Wiley Liss Inc., 1995, 317-326.

Roth M: Association of somatic disease with affective disorder middle and old age, In *ibid* 8, 367-372.

Schreiber S Backer M M, Pick C G: The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms, *Neurosci Lett.*, 1999, 273(2):85-88.,

Sthal Stephan M: Essential psychopharmacology (Neuroscientific basic and practical applications), Cambridge University Press, 1996, 1-18, 99-166.,

Starcevic, V.: Stanja straha u klinickoj praksi, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1997, 48-78.

Schweizer, E et al: Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients *J Clin Psychiatry*, 1994, 55-104.,

Thase M E: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients, *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 (10):502-508.,

Tugulu, C., Kara, H. Calyurt, O. et al.: Effects of sertraline and venlafaxine on serum THF-a in major depressive disorder, In.: *ibid* 2, S223.

Tyrer, P.: Psychopharmacology of anxiety, Oxford University Press, 1989, 52-79.,

Wiersma D, Kluiters H, Nienhuis FJ et al.: Cost and benefits of hospital and day treatment with community care of affective and schizophrenic disorders, *ibid* 8.

Weissman MM, Blanc, RC, Canino, GJ et al.: Cross-national epidemiology of social phobia: a preliminary report, *Int. Clin Psychopharmacol.* 1996, 11:9-14.

Wyeth Efector (R) (venlafaxine): Product monograph 1-35., Wyeth Laboratories and John Wyeth Brother Limited, Piplon Maidenhead, Berkshire, June, 1996.