

Prof dr Marko Munjiza,
Nastavna baza Medicinskog fakulteta
Institut za mentalno zdravlje
11 000 BEOGRAD, Palmotićeva 37
e-mail: marko.munj@sbb.rs

Beograd, 18. Septembra 2007 god.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije,
11152 Beograd, Vojvode Stepe 458
Telefon 381 11 2462-986, 2468-322
Telefaks: 381 11 3974-340
e-mail: hygia@alims. sr. gov. yu

PREDMET: Izveštaj o proceni kliničke i administrativne medicinske dokumentacije za obnovu registracije i dopunu indikacija i stavljanje u promet leka EFECTIN ER® á 75 i 150 mg pakovanje 28 kapsula (venlafaksin hidrohloridom) tvrdih kapsula sa sporim oslobodanjem aktivne supstance venlafaksina. Proizvodjač leka je Wyeth Medica Ireland, Newbridge, Irsak, koga u našoj zemlji zastupa Zastupnik PharmaSwiss, Vojvode Stepe 18, 11 000 000 Beograd, koga zastupa direktor za registraciju lekova Mr sci ph Maja Bogojević.

Poštovane kolege,

U prilogu Vam dostavljam Izveštaj o proceni kliničke medicinske i administrativne dokumentacije za lek venlafaksin Efectin CR® za obnovu registracije i proširenje (ponovno vraćanje ranije odobrene indikacije prilikom registracije leka 37,5 mg, dana 5.1.2004, koja je bila uvršćena u tada važeće upustvo za upotrebu leka- *Socijalni anksiozni poremećaji (SAD)*, SPC od 16.3.2006.godine, dozvola broj:41/2006/12 od 16.01.2006.godine i 42/2006/12 od 16.01.2006.godine, čiji je podnosilac zahteva: Farmasvis d.o.o., Beograd, Vojvode Stepe 18, koga zastupa direktor za registraciju mr sci ph Marija Bogojević. U zahtevu se traži mišljenje i izveštja o dokumentaciji za dva farmaceutska oblika pomenutog leka koji se razlikuju po jačini i to: (1) *Efectin ER ® á 75mg i á 150 mg sa 28 tvrdih kapsula sa sporim oslobodanjem aktivne supstance venlafaksin hidrohlorid.*

Navedeni izveštaj je sačinjen na osnovu dostavljene Dokumentacije ekspertu za procenu administrativne i kliničke dokumentacije (*SmPC-sažetak karakteristika leka i PIL*), Broj zahteva: 2462 i 2463 od 30.07.2007. godine. Uz izveštaj takodje, dostavljam celokupnu dokumentaciju koju sam dobio od Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije 03. Oktobra 2007.godine.

Beograd, 18. Oktobar. 2007.godine

Prof dr Marko Munjiza, s. r.

IZVEŠTAJ O PROCENI KLINIČKE DOKUMENTACIJE ZA ODNOVU REGISTRACIJE I VRAĆANJE RANIJE ODOBRENE INDIKACIJE ZA SOCIJALNE ANKSIOZNE POREMEĆAJE (SAD) ZA LEK EFECTIN CR® tvrde kapsulesa sporim oslobadjanjem aktivne supstance venlafaksin hidrohlorida á 75 i 150 mg NAMENJEN ZA PRIMENU U HUMANOJ MEDICINI

Izveštaj o proceni dokumentacije sačinio:

Prof dr Marko Munjiza,
specijalista neuropsihijatrije,
redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
(Katedra za psihijatriju sa medicinskom psihologijom),
i Šef Dnevne bolnice za psihotične poremećaje
Klinike za odrasle Instituta za mentalno zdravlje
Beograd, Palmotićevo 37
e-mail: marko.munj@sbb.rs

SADRŽAJ

I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA	4
1. UVOD.....	4
1.1. Farmakološki profil venlafaksina.....	4
Zaključak.....	6
II VAŽNIJI FARMAKODINAMSKI I FARMOKINETIČKI PARAMETRI VENLAFAKSINA.....	6
1. Farmakodinamika venlafaksina.....	6
1.1. Mehanizam delovanja venlafaksina.....	8
Zaključak.....	9
2. FARMOKINETIKA.....	9
2.1. Resorpcija.....	10
2.2. Distribucija.....	11
2.3. Biotransformacija.....	12
2.4. Izlučivanje, eliminacija.....	13
Zaključak.....	13
III TOKSIKOLOŠKO ISPITIVANJE VENLAFAKSINA.....	13
IV KLINIČKA ISPITIVANJA.....	14
V KLINIČKO ISKUSTVO SA VENLAFAKSINOM.....	20
Zaključak.....	21
VI DOZIRANJE VENLAFAKSINA EFECTIN ER.....	21
6.1. Pacijenti sa insuficijencijom jetre i starije osobe.....	22
6.2. Primena kod dece.....	22
6.3. Terapija održavanja.....	22
Zaključak.....	23
VII NEŽELJENA DEJSTVA I BEZBEDNOST LEKA.....	23
7.1. Profil neželjenih dejstava kod dece i adolescenata	28
Zaključak.....	28
VIII PARAMETRI BEZBEDNOSTI VENLAFAKSINA.....	28
8.1. Upotreba kod dece i adolescenata do 18 godina.....	31
8.2. Predoziranje.....	31
Zaključak.....	32
IX INTERAKCIJE SA DRUGIM LEKOVIMA.....	32
9.1. Interakcije venlafaksina sa drugim lekovima i druge vrste interakcije.....	32
9.1.1. Inhibitori Monoaminoksidaze (MAOIs).....	32
9.1.2. Lekovi koji deluju na CNS.....	33
9.1.3. Lekovi koji inhibiraju CYP2D6.....	34
9.1.4. Lekovi koji se metabolisu uz pomoć citohroma P450 izoenzima.....	35
Zaključak.....	35
X INDIKACIJE ZA PRIMENU VENLAFAKSINA.....	35
a) Depresivna stanja.....	36
b) Relaps depresivnih epizoda-recidiva novih epizoda.....	36
c) Anksiozno-depresivni poremećaji.....	36
d) Stanja straha i anksioznosti.....	37
e) Specifični tipovi anksioznih poremećaja.....	37
f) Socijalna fobija ili socijalna anksioznost.....	37
Zaključak.....	41

XI KONTRAINDIKACIJE ZA VENLAFAKSIN.....	41
XII PREPORUKE ZA KLINIČKA ISPITIVANJA.....	41
XIII FARAMAKOEKONOMSKE PREDNOSTI VENLAFAKSINA U ODNOSSU NA VEĆ POSTOJEĆE LELKOVE.....	42
XIV POSTMARKETINSŠKE STUDIJE.....	43
Zaključak.....	43
XV KLINIČKO ISKUSTVO.....	43
PRETKLINIČKI PODACI O VENLAFAKSINU.....	43
Zaključak.....	43
XVI BIBILIOGRAFSKI PODACI.....	43
Zaključak.....	44
XVII OSTALI PODACI O LEKU.....	41
1.Izveštaj o proceni administrativne dokumentacije.....	44
1.1.Procena sažetka karakteristika leka.....	44
Zaključak.....	44
1.2.Procena upusta za upotrebu leka.....	44
XIV MIŠLJENJE I PREDLOG.....	46
XV BIBILIOGRAFSKI PODACI (spisak korišćene literature).....	47

I KLINIČKA FARAMAKOLOGIJA

1. U V O D

Internacionalno nezaštićeno ime leka INN je venlafaksin. Efectin ER® (venlafaksin) 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. "atipičnih" 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 SNRI's antidepresiva gde se nalazi još samo jedan antidepresivni lek. Druga važna karakteristika venlafaxina je što na tržištu postoji veći broj farmaceutskih oblika i to: konvencionalni oblik u tabletama i tvrde kapsule sa sporooslobadajućom aktivnom supstancom koje karakteriše sporo oslobađanje aktivne supstance, tzv. retard oblik, odnosno EFECTIN ER® (venlafaxin). Ovaj farmaceutski oblik ima produženo delovanje i omogućava jednokratno dnevno doziranje ili najviše dva puta dnevno u razmaku od 12 sati. Venlafaxin je novi derivat feniletilamina sa drukačijom strukturom i hemijskim profilom od tricikličnih antidepresiva i inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i neznatno dopamina. On se takodje strukturno razlikuje od drugih postojećih antidepresiva.

1.1. Farmakološki profil venlafaksina

Venlafaksin je biciklični antidepresiv. To je strukturno novi antidepresiv, hemijski potpuno različit od do sada poznatih, sa novom bihemijskom strukturom. Hemijsko ime glasi: (R/S)-{ (2-dimetilamnio)-1-(4-metoksifenil)etil} sa zbirnom formulom: C₁₇H₂₇NO₂HCL i molekulskom masom:313.87. Strukturna formula venlafaksina prikayana je na sledećoj shemi:

Hemijska strukturna formula venlafaksina

Lek se nalazi u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem aktivne supstance (ER). U pretkliničkim studijama, venlafaksin i njegov glavni aktivni cirkulišući metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV) pokazali su se jednako aktivni u blokiranju preuzimanja neurotransmitera. Prednost ovog oblika je u produženoj resorpciji venlafaksina, koja se odigrava i do 24 časa kontinuirano posle oralnog uzimanja leka. Produženo je i poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$ sa 5 na 11 časova) zbog ograničene količine oslobodjene supstance iz ER formulacije (Troy et al,1996). Venlafaksi u obliku kapsula sa produženim dejstvom (ER oblik) je ekvipotentan originalnom obliku sa brzim oslobađanjem supstance (klasične tablete), ali obezbeđuje bolju korist terapije. Ovo se ogleda u smanjenju neželjenih dejstava na taj način što se pik koncentracije u plazmi postiže jednom dnevno (a time i neželjena dejstva). Prednost ovog oblika je i u tome što najčešće jednokratno doziranje omogućuje i bolje pridržavanje pacijenata režimu doziranja (bolja komplijansa). Oslobađanje leka se kontroliše difuzijom kroz membranu kojom su obložene sferične mikrogranule i ne zavisi od pH. Njegov aktivni metabolit je O-dismethylvenlafaxin (OVD) koji je takodje potentni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina i više nedelja i dopamina u in vitro eksperimentima (Bolden-Watson and Richelson, 1993, Muth et al, 1986-citat prema Kent M J et al,1998). Venlafaksin i njegov aktivni metabolit OVD nema veći afinitet za muskarinske, holinergičke, histaminske H₁ ili alfa adrenergički receptora in vitro. Aktivna supstanca venlafaksina i njegov aktivni metabolit takodje ne utiče na monoamino oksid A (MAO-A) ni monoamin oksid B (MAO-B). U in vitro eksperimentima utvrđena je blokda norepinefrina i serotonina i smatra se seorton-noradrenalin reapterk inhibitorom tzv. SNRI's. U kliničkim uslovima pokazuje slične neželjene reakcije kao SSRI i donekle kao TCA's, ali su one mnoge redje, blaže su i kraće traju (Muth et al, 1986). Predkliničke studije nesumnjivo su potvrdile antidepresivno delovanje venlafaksina (Lloyd et al, 1992, Mitchell and Fletcher, 1993). Lek je prošao sve potrebne faze pretkliničkih i kliničkih ispitivanja od 1985 godine do sada. Od 1989 godine je registrovan i u SAD, a zvanično je prihvaćen od FDA 1994. godine. Kasnije je registrovan u skoro svim zemljama EU, zatim u velikom broju drugih Evropskih zemalja, Kanadi, Japanu. Registrovan je, takodje, i u velikom broju drugih vanevropskih zemalja. U našoj zemlji registrovan je 1998. godine i to pre svega kao antidepresiv i lek kojima

ima značajno anksiolitičko delovanje za različite oblike depresivnih, anksioznih i anksioznodepresivnih poremećaja. Brojne veoma dobro dizajnirane multicentrične studije, placebo kontrolisane i komparativne studije u duhu dobre kliničke prakse i iskustvo velikog broja kliničkih psihijatara širom sveta uključujući i stručnjake u našoj zemlji pokazale su da je EFECTIN ER® (venlafaksin) u obliku kapsula od 37.5, 70 i 150 mg veoma koristan lek u tretmanu velikog broja anksioznih poremećaja i stanja straha, zatim u tretmanu hroničnih bolnih sindroma, dijabetične nefropatije i drugo (Dokumentacija proizvođača). Nije u pitanju samo moguća zajednička neurobiološka etiološka osnova navedenih psihijatrijskih poremećaja, već prvenstveno specifično i ciljno delovanje EFECTIN ER® venlafaksina 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. To potvrđuju i brojne multicentrične 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, socijalnu anksioznost, tj. socijalne fobije i dr. Kada su u pitanju specifični oblici stanja straha venlafaksin se pokazao efikasnim lekom u tretmanu većeg broja različitih fobija i to posebno socijalne fobije 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 ER® (venlafaksin-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 venlafaksin ili se predlaže u sadašnjoj dopuni indikacija za ovaj savremeni psihofarmak, tj EFECTIN ER® venlafaksin u obliku kapsula od 75 i 150 mg. Danas možemo sa punim pravom venlafaksin da svrstamo u grupu lekova sa dobrim antidepresivnim i anksiolitičkim delovanjem. To 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, venlafaksin se izdvaja od njih i po drugim karakteristikama i to pre svega što je to jedini lek iz ove grupe koji ima sporooslobadajuće delovanje, tzv retard oblik, 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.

Zaključak:

Venlafaksin je biciklični derivat feniletilamina. U pretkliničkim studijama i eksperimentima in vivo i in vitro utvrđeno je da se on razlikuje od drugih antidepresiva. On je inhibitor ponovnog prezimanja serotonina i noradrenalina. Venlafaksin nema značajnijeg delovanja na muskarinske, holinergičke, histaminske H₁, alfa adrenergičke receptore u in vitro eksperimentima. Antidepresivan efekat potvrđen je i za njegov aktivni metabolit O-dimetilvenlafaksin koji je takodje potentni inhibitor reaptaka serotonina, norepinefrina i nekoliko nedelja dopamina u in vitro uslovivam. Isto tako nije utvrđeno delovanje venlafaksina i njegovo aktivnog metabolita ODV na monoamino A i B oksidazu (MAO-A i MAO-B). Brojne multicentrične komparativne, duplo slepe studije, posebno u komparaciji sa TCAs potvrdile su veoma značajne antidepresivne efekte venlafaksina. Danas je nedvosmisleno utvrđeno da venlafaksin pored antidepresivnog efekta ima veoma značajno i anksiolitičko delovanje. Zbog toga su značajno proširene indikacije za ovaj lek. Venlafaksin se danas koristi kao značajan antidepresiv, zatim za kupiranje paničnih napada, za socijalnu fobiju i druge oblike socijalne anksioznosti, posttraumatskih stresnih poremećaja, anksiozno-depresivnih sindroma, za tretman

hrničnog bola kao što je dijabetična neuropatije i dr. Venlafaksin Ecectin CR® smatra se veoma puzdanim lekom.

II VAŽNIJI FARMAKODINAMSKI I FARMAKOKINETICKI PARAMETRI VENLAFAXINA

1. FARMAKODINAMIKA VENLFAKSIN-a

Venlafaksin je lek koji deluje na inhibiciju preuzimanja noradrenalina i serotonina (Durand i Goldwasser, 2002, Ninan, 2000,; Rosenbaum JF,2005; Kaži T,2007). Delovanje na preuzimanje dopamina je nazatno. Venlafaksin je veoma delotvoran antidepresivni lek koji se karakteriše brzim početkom delovanja. Za razliku od drugih antidepresivnih lekova snažno ihbibišu dva navedena neurotransmitera. Na preparatu izolovanih sinaptosoma utvrđeno je da venlafaksin, kao i njegov metabolit inhibišu preuzimanje noradrenalina i serotonina (Haskins i sar, 1985).U in vitro ispitivanjima na mozgu pacova utvrđeno je da venafaksin praktično nema afinite za muskarinske, holinergičke, H₁ histaminergičke ili alfa 1 adrenergičke receptore. Farmakološka aktivnost na ovim receptorima može biti povezana sa različitim neželjenim efektima koji se sreću kod drugih antidepresiva kao što su antiholinergička, sedativna i kardiovaskularni efekti. Isto tako in vitro studije su pokazale da venlafaksin nema gotovo nikakav afinitet za opijatne, benzodijazepinske, fenciklidinske (PCP) receptore ili receptore N-metil-Daspartanske kiseline (NMDA). Venlafaksin kod glodara nije ispoljio nirole značajnije stimulatívno dejstvo na CNS. Kod primate, venlafaksin nije ispoljio značajnije stimulatívno dejstvo ili sklonost ka navikavanju. *In vitro* ispitivanja na tkivu humanog mozga uzetom post mortem pokazuju da se venlafaksin ne vezuje ni za jedan tip receptora (Cusack i sar,1994). Ovi zaključci potvrđeni su u brojnim *in vitro* studijama. Venlafaksin i njegovi metaboliti, naročito aktivni O-desmetilvenlafaksin (*OVD*) metabolit i N-desmetilvenlafaksin (NDV- metabolit koji je pronadjen u znatnoj meri kod slabih metabolizatora) slabi inhibitori *CYP2D6* i još slabiji inhibicioni efekat na izoenzime *CYP3A3/4*, *CYP1A2* i *CYP2C9* (Ball i sar,1997). Snažni inhibitor ovih izoenzima (hinidin, ketokonazol) u značajnoj meri blokiraju nastanak ODV i NDV i izazivaju povišenje koncentracije matičnog leka u plazmi. Zbog blokade glavnih puteva eliminacije venlafaksina, njegovo kombinovanje sa snažnim inhibitorima ovih izoenzima nije preporučljivo (Djaković-Švarcer K, 2003). Zanimljiv je podatak da venlafaksin ne inhibiše aktivnost monoaminoooksidaze. Lek takodje ne ispoljava antimuskarinska i antihistaminska dejstva. Istraživanja na eksperimentalnim životinjama pružaju veliki broj korisnih farmakokinetičkih činjenica i podataka. Ovde još jednom ističemo samo neke važnije. Potvrđeno je kao što je već i navedeno da venlafaksin i njegov jedini aktivni metabolit *OVD* dovodi do blokade preuzimanja noradrenalina u presinaptičke nervne završetke u locusu cereulesu koji inače igra značajnu 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 uočene su promene u ekspresiji mRNK kortikostereoidnih receptora koji je povecan u hipokampusu. Neuroendokrini podaci ukazuju da se aktivnost osovine hipotalamus-hipofizia-nadbubreg smanjuje uz istovremeno poboljšanje raspoloženja i neuroendokrinoloških funkcija. Venlafaksin ne ispoljava miorelaksantno dejstvo niti znacajnije sedativno dejstvo na opštu motornu aktivnost. Takodje nije zapažen veci uticaj na srčanu frekvenciju, ali zato dovodi do umerenog povećanja krvnog pritiska. Što se tice uticaja na socijalne interakcije kod eksperimentalnih životinja sličan je efekat venlafaxina kao i drugih referentnih antidepresiva (Dokumentacija proizvođača, Gur i sar,1999, Djaković ŠvajcerK,2003).

IN VIVO ispitivanja na ljudima potvrdila su neke činjenice koje su dobijene na eksperimentalnom planu. Ono što je najinteresantnije jeste činjenica da venlafaksin inhibiše preuzimanje naoradrenalina i serotonina i nezatno dopamina. Pobljšana je cirkulacija kroz bazalne ganglije. Psihometrijski testovi su pokazali da je došlo do popravljavanja koncentracije i pažnje, memorije, fine motorne aktivnosti i skraćenja vremena reakcije. Motivisanost i budnost je povećana (Saletu i sar,1992). Uticaj venlafaksina na spoznajne i psihomotorne funkcije pokazuje da nijedan od ispitivanih testova spoznajnih i psihomotornih funkcija nije bila promenjena nakon davanja leka (Nathan i sar,2000, Charlier i sar,2002). Vremenski period EEG

promena razlikuje se u odnosu na primenjenu formulaciju venlafaksina. Kod primene sporooslobadajućih kapsula, promene beta aktivnosti su značajno jače izražene i duže se zadržavaju nego kod primene konvencionalnih tableta. Maksimalna promena beta aktivnosti kod konvencionalnih tableta vidi se u periodu između 3 i 7 sati od uzimanja leka, dok kod primene sporooslobadajućih kapsula ona traje od 11 do 30. sati nakon uzimanja leka (Troy i sar,1996). Takođe je povećana motivisanost i budnost, dok kognitivne i psihomotorne funkcije nisu promenjene nakon primene venlafaxina. Dobijena je umerena korelacija između dnevne doze leka i njegove koncentracije u plazmi i nešto je veća korelacija između antidepresivnog efekta i koncentracije leka u plazmi (Charlier i sar,2002). Klinički vredan farmakodinamski parametar kod čoveka je i zaključak da je venlafaxin efikasan u otklanjanju neuropatskih i hroničnih bolova. Kao i kod eksperimentalnih životinja tako i kod čoveka venlafaxin produžava latenciju i skraćuje REM fazu sna i to samo posle prvih doza leka. U analizi većeg broja tretiranih pacijenata i posebno meta analiza 3744 obolelih utvrđeno je da venlafaxin povećava krvni pritisak i to ne samo u početku tretmana već i u kasnijoj fazi produženog lečenja. Thase, 1998 godine upozorava da je hipertenzija kao posledica delovanja venlafaxina dozna zavisna i to naročito kod pacijenata koji su na visokim dozama leka ili imaju hipertenziju pre početka uzimanja venlafaxina. Uticaj venlafaksina na pupilarni refleks na svetlo upućuje na zaključak da lek izaziva povećanje dijametra pupile u periodu odmora. Pored toga dovodi do smanjenja amplitude i za 75% skraćivanja vremena oporavka od refleksa na svetlost kao posledica pojačanog dejstva zbog blokade preuzimanja noradrenalina u iris (Bitsiosis i sar,1999). Kod ispitivanja uticaja venlafaksina na cerebralni protok utvrđeno je da da ni kod jednog od ispitivanih pacijenata sa velikom depresivnom epizodom nije bilo strukturalnih abnormalnosti na mozgu, a protok krvi kroz bazalne ganglije je bio povećan (Martin i sar.2001). Venlafaxin izaziva promene u vidu smanjenja apsolutne jačine EEG signala, relativno povećanje delta/teta i beta talasa, smanjivanje alfa talasa. Promene su izražene iznad obe fronto-temporalne regije i iznad desne temporalne do temporo-okcipitalne regije.

1.2. Mehanizam delovanja venlafaksina

Venlafaxin je biciklični antidepresiv koji se još naziva "atipični" ili "druga generacija" antidepresiva. Lek selektivno inhibiše neuralno preuzimanje serotonina, nešto slabije noradrenalina a veoma slabo dopamina, po čemu liči na triciklične antidepresive, te se označava kao SNRIs. Smatra se da je ova inhibicija preuzimanja monoaminskih neurotransmitera odgovorna za kliničku antidepresivnu aktivnost leka. Suprotno dejstvu tricikličnih antidepresiva (koji smanjuju odgovor beta adrenergičkog receptora u toku hronične primene), venlafaxin i ODV smanjuju beta adrenergički odgovor i posle akutne primene. Venlafaxin ne inhibiše monoaninooksidazu i ne pokazuje afinitet prema centralnim, muskarinskim, dopaminskim, histaminskim, opijatnim (mi), benzodijazepinskim ili alfa-adrenergičkim receptorima. U eksperimentima na životinjama venlafaxin je inhibisao neuralnu aktivnost u lokusu ceruleus, otklonio hipotermiju izazvanu rezerpinom i smanjio osetljivost beta-adrenergičkih receptora u pinealnoj žlezdi (Haskins i sar,1985, Muth i sar,1986, Yardley i sar,1990). Svaka teorija depresije i straha mora uzeti u obzir činjenicu da se direktni biohemijski efekti antidepresiva pojavljuju veoma brzo, dok je njihovim antidepresivnim efektima za to potrebno nekoliko sedmica. Slična je situacija i kod nekih antipsihotičnih i anksiolitičkih lekova, što nam govori da nije primarni efekat leka taj koji je odgovoran za kliničko poboljšanje, već su to sekundarne, adaptivne promene u mozgu. Sa našim boljim razumevanjem veze između membranskih receptora i dugotrajnih promena funkcije ćelija, sadašnje dileme će skoro sigurno potpuno nestati. Brza promena u koncentraciji npr. 5HT-a, kao i uzrokovanje trenutnih efekata na funkciju ćelije može, ukoliko potraje, takođe proizvesti sporije trofičke promene vezane sa promenama u ekspresiji gena. Pre nego što pomislimo na nedostatak monoamina kao uzrok direktnih promena u aktivnosti navodnih "srećnih" ili "tužnih" neurona u mozgu, i danas treba da razmislimo o monoaminima kao regulatorima postupnih adaptivnih reakcija čiji se vremenski redosled analogno poklapa s promenama raspoloženja. Dokaz tih adaptivnih promena u funkciji monoaminskih receptora predmet je daljeg istraživanja i u svetu mehanizma delovanja venlafaksina. Pokušaji da se dodje do do direktnih dokaza proučavanjem metabolizma monoamina kod depresivnih pacijenata ili merenjem promena broja monoaminskih receptora u postmortem

moždanom tkivu dali su nepodudarne i dvosmislene rezultate, a tumačenja tih studija su nesigurna, pošto opisane promene nisu specifične za terapiju. Na sličan način su proučavanja pomoću funkcionalnih testova aktivnosti poznatih monoaminskih puteva (npr. onih koje kontrolišu lučenje hormona hioofize) kod depresivnih pacijenata takodje pružaju dvosmislene rezultate. Medjutim, mnogi pozitivni stavovi iz navedenih teorija i savremena neurohemijska, biohemijska, neurofiziološka i psihofiziološka istraživanja, mnogo bolje osvetljavaju mehanizam delovanja venlafaksina, kao i drugih antidepresiva. Sve ove teorije pretpostavljaju postojanje komplikovanijih mehanizama od prostog zbira deficita transmitera, pozivajući se na dopamin, acetilholin i peptide u precizno izbalansiranim nivoima. Da bi se objasnile sve činjenice danas je pažnja prvenstveno usmerena na dugotrajna dejstva supstancija koje pojačavaju ili koče transmittersku funkciju u kojoj su posrednici tzv. "pešadinci neuroplastičnosti", kao što su faktori rasta i promene u ekspresiji gena. Niskodna regulacija receptora i njen pandan, supersenzitivnost, primeri su takvih dugotrajnih efekata koji mogu da se povežu s depresijom. Zamršenost ovih modela trenutno prevazilazi eksperimentalne podatke, pa nam, uprkos svojim nedostacima, Schildkrautova osnovna pretpostavka i dalje pruža najbolju osnovu za razumevanje dejstva antidepresiva. Još i danas metodologiji proučavanja transmitterskih funkcija kod ljudi nedostaje preciznost, što otežava bolje razumevanje mehanizma delovanja i venlafaksina. Već dugo aktuelna monoaminska hipoteza depresije dala je bihemijsku argumentaciju za objašnjenje mehanizma delovanja antidepresiva. Medjutim, ova hipoteza je nedovoljna za objašnjenje mehanizma delovanja novije generacije antidepresivnih lekova. Dans se ovoj teoriji pridodaju razni testovi ponašanja premda ne postoji adekvatan životinjski model koji u zadovoljavajućoj meri lični na depresivne i anksiozne poremećaje kod ljudi. To su pre svega in vitro i in vivo testovi. Praktično ne postoji zadovoljavajuća jedinstvena mehanicistička teorija koja sveobuhvatno objašnjava delovanje antidepresiva. Najveća pažnja se poklanja farmakološkim efektima pojedinih antidepresivnih lekova koncentišući se pri tom uglavnom na spore adaptivne promene koje se dešavaju u sličnom vremenskom redosledu kao i terapijsko dejstvo. Ovaj pristup je doveo do otkrića da nakon hronične primene antidepresiva uvek dolazi do nishodne regulacije određenih monoaminskih receptora, naročito beta 1 i beta 2 adrenergičkih receptora. Pretpostavlja se da nishodna regulacija receptora verovatno se dešava i kod ljudi, pošto se endokrine reakcije na klonidin, koji je agonist alfa2 receptora, smanjuju dugotrajnim lučenjem antidepresivima. Sada se proučavaju i drugi receptori: alfa1-adrenergički receptori nisu uvek zahvaćeni, ali kod 5-HT2-receptora takodje postoji nishodna regulacija. Trenutno nije jasno u kakvoj su vezi ovi nalazi i monoaminska teorija. Gubitak beta adrenergičkih receptora kao faktor olakšavanja depresije ne uklapa se potpuno u ovu teoriju, pošto antidepresivi nisu antagonisti beta adrenergičkih receptora, iako je to najčešće primećena promena. Ometena presinaptička inhibicija, sekundarna za niskodnu regulaciju alfa 2-adenoreceptora bi, kako se pokušava dokazati, mogla olakšati oslobadjanje monoamina i na taj način omogućiti povećanu transmisiju. Činjenica da su neki noviji antidepresivni u koje spada i venlafaksin antagonisti raznih inhibitornih presinaptičkih receptora, uključujući i alfa 2 adrenergičke, u skladu je sa ovom mogućnošću. Kao što smo već naglasili, odloženi efekat antidepresiva pokazuje nam da se dešavaju niskodno od direktnih ćelijskih efekata monoamina, verovatno od velike važnosti. Usled toga, aktivno se ispituju efekti na mehanizme signalne transdukcije, uključujući kinaze, faktore transkripcije i faktore rasta, ali je još uvek rano da eksplicitno tvrdimo da li će to dovesti do novijih terapijskih supstanci. Kao što se vidi mehanizam dejstva svih antidepresivnih lekova, uključujući i venlafaksin, još uvek nije najbolje razjašnjen, naročito latentni period. Veruje se kao što smo već istakli, da je on posledica sprečavanja preuzimanja noradrenalina i serotonina u mozgu, pojačana aktivnost ova dva transmitera i adaptacija receptora na nove okolnosti (Rang HP i sar, 2005, str.537-539; Kažić T, 2007, str.81).

Zaključak:

Venlafaxin selektivno inhibiše preuzimanje serotonina i noradrenalina i veoma slabo dopamina i to dovodi do antidepresivnog i anksiolitičkog delovanja leka. Isto tako on dovodi do smanjena beta adrenergičkih odgovora i posle akutne primene. Venlafaxin ne inhibiše monoamino oksidazu i takodje nema afinitet prema centralnim muskarinskim, dopaminskim, histaminskim, opijatnim(mi), benzodijazepinskim i alfa adrenergičkim receptorima. Delovanje na

preuzimanje dopamina je naznatno. Venlafaxin i njegovi metaboliti, naročito O-desmetilvenlafaxin (ODV) metabolit imaju srednje inhibitorno dejstvo na CYP2D6. Lek takodje ne ispoljava antimuskarinska i antihistaminska dejstva.. Venlafaxin ne inhibiše monoamino oksidazu i takodje nema afinitet prema centralnim muskarinskim, dopaminskim, histaminskim, opijatnim(mi), benzodijazepinskim i alfa adrenergickim receptorima. Venlafaxin ne ispoljava miorelaksantno dejstvo.

2. FARMAKOKINETIKA

Posle peroralne primene venlafaksina utvrđeno je da se on veoma brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Lek ima veoma ekstenzivan prvi prolaz kroz jetru kao i negov aktivni metabolit OMV. Metabolizam venlafaxina ispitivan je na većem broju različitih eksperimentalnih životinja gde je utvrđeno da lek ima visok klirens i veliki volumen distribucije. Više ovakvih ispitivanja pokazuju da posle resorpcije venlafaksina, pre nego što dospe u sistemsku cirkulaciju lek podleže metabolizmu prvog prolaska kroz jetru. Ključni, farmakološki aktivni metabolit je ODV, ali se venlafaksin metaboliše i do N-demetilvenlafaksin, N,O-didemetilvenlafaksin i druge manje značajne metabolite. Ispitivanja in vitro ukazuju da je izoenzim CYP2D6 katalizator nastanka ODV, a da formiranje N-demetilvenlafaksina katalizuje izoenzim CYP3A-4. Rezultati ovih in vitro ispitivanja su potvrđeni kliničkim studijama na osobama koji imaju nedostatak CYP2D6 i onima sa razvijenim metabolizmom. I pored metaboličkih razlika kod osoba sa nedostatkom CYP2D6 i onih sa razvijenim metabolizmom, ukupna izloženost za ova dva aktivna oblika (venlafaksin i ODV) bila je slična u obe metaboličke grupe. Dakle, i osobe sa nedostatkom CYP2D6 i onih sa razvijenim metabolizmom mogu se lečiti istim dozama Efectin ER kapula.

Venlafaksin se veoma snažno se metaboliše tako da se u urinu nalazi mala količina nemetabolisanog venlafaxina i to 0,3 do 13%. Glavna metabolička reakcije je demetilacija i konjugacija metabolita. Metabolnički profil se razlikuje kod pojedinih životinjskih vrsta. Hidroksilacija cikoheksil prstena se odvija kod miševa, pacova i majmuna a ciklični produkti nastaju kod pacova i majmuna. Glavna reakcija konjugacije je glukuronidacija (Hovell i sar,1993). Kod svinja npr. venlafaksin brzo ulazi u mozak ispoljavajući veći potencijal vezivanja za diencefalične i telencefalične regije nego za cerebelum (Smith i sar,1997). Farmakokinetiski i farmakodinamski parametri u toku kontinuirane izloženost leku utvrđeno je da je nivo u serumu oko 25% nivoa leka u parenhimu mozga, ali mnogo veći nego u dijalizatu mozga. Između nivoa leka u krvi i mozgu postoji linearna korelacija. Komparativne studije farmakokinetike venlafaksina u klasičnim konvencionalnim tabletama i u spororesorbujućim kapsulama sa dozom od 150 i 75 mg utvrđeno je da ukupna izloženost leku je ista bez obzira na farmaceutski oblik i vrstu leka. Medjutim, reorpcija je celodnevna kod sporooslabadjajućih kapsula i eliminacija je zavisna od brzine resorpcije, odnosno brzine oslobadjanja aktivne supstance. Postizanje stalne koncentracije u plazmi (steady-state), u toku 4-dnevne primene leka odgovara režimu od 75 mg klasičnih tableta svakih 12 sati ili 150 mg sporooslobadjajućeg oblika jednom dnevno. Iz grupe citohroma venlafaksin reaguje sa CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4. Genotipske varijacije kod CYP2D6 mogu, kao što je već navedeno, dovesti do interindividualnih razlika u farmakokinetici venlafaksina. Venlafaksin ima kratko vreme zadržavanja u plazmi. Ukoliko se daje u obliku sporooslabadjajućih kapsula brzo se postiže stacionarno stanje (Ereshesky i Dugan, 2000). Vreme davanja leka tokom dana ne menja farmakokinetiski profil venlafaksina. Isto tako nisu utvrđene polne razlike u farmakokinetici ovog leka bez obzira na farmaceutsku formulaciju. premda se promene u obrtu noradrenalina javljaju već nakon prve doze leka, terapijski antidepressivni efekat se vidi tek nakon 2 nedelje kontinuirane terapije (Schweizer i sar.1991). Ni starost preko 60 godina, u koliko nije povezana sa nekim oboljenjem, ne utiče u značajnijoj meri na farmakokinetičke parametre, kako venlafaksina, tako i ODV. Smatra se da, zbog niskog renalnog klirensa obe aktivne supstance, blago oštećenje bebrega ne bi trebalo da ima veliki uticaj na farmakokinetiku ovog leka. Medjutim, kod umerene i ozbiljne bubrežne insuficijencije (kreatin klirens 30 ml/min) vrednost odnosa AUC/doza je povišena i poluvreme eliminacije je produženo. Kod pacijenata sa narušenom funkcijom jetre, AUC vrednost za obe sustance su povišene za oko 40% u odnosu na kontrolne (Troy i sar,1990). Pošto je AUC venlafaksina u korelaciji sa vrednostima protrombinskog vremena,

kod pacijenata kod kojih se protrombinsko vreme kreće između 14 i 18 sekundi, doza venlafaksina se mora smanjiti za 50% (Djaković-Švajcer K, 2003).

2.1. Resorpcija

Venlafaksin se brzo i gotovo u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Ispitivanja su pokazala da se najmanje 92% jednokratne peroralne doze venlafaksina resorbuje, što ukazuje da je resorpcija ovog leka skoro kompletna. Ipak, metabolizam leka pre uslaska u sistemsku cirkulaciju (kada prvenstveno nastaje aktivni metabolit (ODV), smanjuje apsolutnu bioraspoloživost venlafaksina na $42\% \pm 15\%$. Maksimalna koncentracija leka nakon primene sporooslobadjajućih kapsula dostiže se 4,3 do 7,4 sata posle uzimanja pojedinačne oralne doze. Maksimalna koncentracija venlafaksina nakon primene ER kapsula značajno je manja nego nakon primene konvencionalnih tableta. U ispitivanjima je utvrđeno da kada se daju podjednake doze venlafaksina u obliku tableta sa trenutnim oslobadjanjem aktivne supstance ili u obliku kapsula sa postepenim oslobadjanjem, izloženost (PIK, površina ispod krive) venlafaksinu i OVD bila je slična za obe formulacije, a fluktuacija u plazma koncentracijama bile su nešto manje nakon primene kapsula. Ovo upućuje na zaključak da venlafaksin kapsule sa produženim dejstvom zbog sporooslobadjajuće aktivne supstance imaju nešto manju brzinu resorpcije, ali isti nivo npr. PIK-a kao i venlafaksin tablete sa brzim oslobadjanjem aktivne supstance.

Apsolutna oralna bioraspoloživost ovog oblika leka (ER) kod zdravih dobrovoljaca je $44\% \pm 15\%$, a u zavisnosti od metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Hrana blago odlaže, ali nema uticaja na obim resorpcije venlafaksina. Kod primene sporooslobadjajućih kapsula sa masnom hranom nije došlo do promene resorpcije leka. Povraćanje kao neželjena reakcija kod doze od 150 mg/dan, nije imalo uticaja na resorpciju. Stacionarno stanje, ravnotežna koncentracija venlafaksina se postiže nakon 3 dana ukoliko se lek daje 3 puta dnevno. U rasponu doza od 75 do 450 mg dnevno venlafaksin ima linearnu kinetiku. Ukupna izloženost leku nakon primene 75 mg ER kapsula jednom dnevno ista je kao i nakon primene konvencionalnih tableta od 37,5 mg dva puta dnevno. Terapijski nivo venlafaksina nije određen. Nakon pojedinačne oralne doze od 23, 75 ili 150 mg postižu se maksimalne koncentracije venlafaksina u serumu od 37, 102 i 163 $\mu\text{g/ml}$, a koncentracije ODV od 61, 168 i 325 $\mu\text{g/ml}$. Nakon postizanja stacionarnog stanja, maksimalne koncentracije venlafaksina kod istog doziranja su 53, 167 i 393 $\mu\text{g/ml}$. Kliničke studije pokazuju da postoji korelacija između terapijskog efekta i koncentracije leka u plazmi. Merilo aktinog efekta venlafaksina je muka koja se javlja kod većine ispitanika. Kod konvencionalnih tableta ova simptom je najčešće izražen 1,5 sati nakon uzimanja leka natašte. U slučaju primene ER kapsula intenzitet muke je značajno slabiji i javlja se 4 sata nakon uzimanja leka (Troy i sar, 1996). Ispitivanje interakcije sa hranom pokazalo je da hrana nema uticaja na resorpciju venlafaksina ni na naknadno formiranje ODV-a. Starost i pol pacijenata nemaju, takođe, uticaja na farmakokinetiku venlafaksina.

2.2. Distribucija

Venlafaksin i ODV se podjednako vezuju za proteine plazme (od 27 do $30\% \pm 2\%$), pri koncentracijama od 2,5 do 2215 $\mu\text{g/ml}$, a stepen vezivanja ODV-a za proteine plazme je $30\% \pm 12\%$, pri koncentraciji od 100 do 500 $\mu\text{g/ml}$. U rasponu koncentracija je od 2,5 do 2500 $\mu\text{g/ml}$. Pri istovremeno primeni venlafaksina, ne očekuje se pojava interakcija lekova zbog vezivanja za proteine. Posle i.v. primene, volumen distribucije u stanju ravnoteže je $4,4 \pm 1,9$ L/kg, što ukazuje da se venlafaksin dobro distribuira u sve telesne tečnosti.

Vezivanje za proteine plazme je konstantno i nezavisno od koncentracije. Venlafaksin se snažno vezuje i za tkiva. Volumen distribucije samog venlafaksina iznosi od 6-7 L/kg, a ODV od 4-6 L/kg. Kod klasičnog farmaceutskog oblika u tabletama maksimalna koncentracija leka u plazmi postiže se 1 do 2 sata, a aktivnog cirkulišućeg metabolita O-desmetilvenlafaxin (OVD) za 3 do 4 sata. Aktivna supstanca venlafaxina i njegov aktivni metabolit OVD sliče se vezuju za proteine plazme i to oko 30%. Ona je kontinuirana 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 ucestvuje *CYP3D4*. U mikrozonalnom sistemu jetre venlafaxin se transformiše u aktivni metabolit OVD preko *CYP2D6*. Ovaj aktivni metabolit venlafaksina ima sličnu efikasnosti kao i venlafaxin. Druga dva metabolita nemaju značajniju farmakološku efikasnost. Venlafaxin ne izaziva indukciju jetrenih enzima. U obliku radne tabele dajemo prikaz inhibitornog delovanja venlafaksina i njegovo aktivnog metabolita i nefazadona na izoenzim P450.

Tabel br.1: Delovanje inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina

(NAIS's) na izoenzim P450* Naziv leka i njegovog aktivnog metabolita	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP3A4
<i>Venlafaksin</i>	0	0	0	0
<i>Metabolit OVD</i>	-	-	(+)	-
<i>Nefazodon</i>	0	0	0	++++