

**Prof.dr Marko Munjiza,**  
Katedra za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Beogradu i  
Odsek za psihoze Dnevne bolnice za odrasle  
Institut za mentalno zdravlje, 11000 Beograd, Palmotićeveva 37

**Republika Srbija**  
Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije,  
Medicinski sektor- klinička ispitivanja  
Referent: Kulić Ljiljana  
11152 Beograd, Vojvode Stepe 458

**PREDMET: Izveštaj o proceni kliničke i administrativne medicinske dokumentacije/ registracija za stavljanje u promet leka Naltrekson hidrohlorid-a REVIA® film tablete 28 x50 mg( 4X 7 film tableta u blisterima u kartonskoj kutiji) TOREX CHIESI PHARMA GmbH, Beč, AUSTRIJA i BRISTOL MYERS SQUIBB S.L., Espluges de Liobregat, ŠPANIJA- primarni proizvođač( obe navedne farmaceutske firme su medjusobno uključene u proizvodnji navedenog leka) koje u našoj zemlji zastupa firma PROVIDENS d.o.o. iz Beograda, Alekse Nenadovića 24, koju zastupa direktor firme dr med. Biljana Obućina-Djurković**

Poštovane kolege,

U prilogu Vam dostavljam Izveštaj o proceni kliničke medicinske i administrativne dokumentacije na lek Naltrekson hidrohlorid-a REVIA®, film tablete 28 x 50 mg ( 7x 4 film tablete u blisterima u spoljnjoj kartonskoj kutiji) namenjen za primenu u humanoj medicini za psihosocijalnu terapiju različitih oblika bolesti zavisnosti.

Navedeni izveštaj je sačinjen na osnovu dostavljene dokumentacije za procenu administrativne i kliničke dokumentacije, broj predmeta 1738/2006/40, zahtev br. 1657/2005/12-Kontrolni broj 2897/2006, broj predmeta: 2897/2006 od 22. 05.2006. godine. Uz izveštaj takodje dostavljam celokupnu dokumentaciju koju sam dobio od Agencije 24. maja 2006.godine.

S poštovanjem,

Beograd, 5. Juna 2006.godine

Prof dr Marko Munjiza

**IZVEŠTAJ O PROCENI KLINIČKE DOKUMENTACIJE  
ZA LEK NALTREKSON HIDROHLORID -REVIA® 28 X 30 mg NAMENJEN  
ZA PRIMENU U HUMANOJ MEDICINI**

Izveštaj o proceni dokumentacije sačinio:

-----

**Dr Marko Munjiza,**  
specijalista neuropsihijatrije,  
redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu  
(Katedra za psihijatriju sa medicinskom psihologijom),  
Šef Odseka za psihoze Dnevne bolnice za odrasle Instituta za mentalno zdravlje  
Beograd, Palmotićeva 37  
e-mail: marko.munj@sbb.rs

**SADRŽAJ**

<b>1. KLINIČKA FARMAKOLOGIJA.....</b>	<b>3</b>
Uvod.....	3
<b>2. FARMAKODINAMSKI PODACI.....</b>	<b>6</b>
Zaključak.....	7
<b>3. FARMAKOKINETIKA.....</b>	<b>8</b>
<b>3.1. Absorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje.....</b>	<b>8</b>
Zaključak.....	9
<b>4. VAŽNIJI PREKDKLINIČKI PODACI O BEZBEDNOSTI LEKA..</b>	<b>10</b>
Zaključak.....	10
<b>5. KLINIČKO ISKUSTVO SA NALTREKSONOM.....</b>	<b>10</b>
Zaključak.....	10
<b>6. KLINIČKA ISPITIVANJA NALTREKSON HIDROHLORIDA</b>	
<b>REVIA®.....</b>	<b>10</b>
6.1. Zloupotreba alkohola i alkoholizam.....	10
6.1.2. Komparativne studije sa placebom u	
tretmanu hroničnog alkoholizma.....	12
6.1.3. Globalna analiza efikasnosti i sigurnosti naltreksona.....	14
6.1.4. Komparativne studije zloupotrebe droga	
( heroin, derivati morfijuma i dr).....	15
6.1.4.1. Veličina doze naltrekson hidrohlorida u psihosocijalnom	
tretmanu alkoholizma i narkomanije.....	16
6.1.5. Kompatativne studije zloupotrebe opioidnih analgetika.....	16
6.1.5.1. Akutno trovanje morfinom.....	16
6.1.5.2. Terapija "održavanja" kod osoba zavisnih od opoida.....	18
6.1.5.3. Otkrivanje zavisnosti od opoida.....	19
6.1.6. Druga indikaciona područja za primenu naltrekson hidrohlorida.....	19
Zaključak.....	21
<b>7. NEKI VAŽNIJI KLINIČKI PODACI O NALTREKSONU.....</b>	<b>21</b>
1. Terapijske indikacije.....	21
2. Doziranje i način primene.....	21
3. Trajanje terapije.....	21
<b>6.POSTMARKETINŠKA ISPITIVANJA.....</b>	<b>22</b>
<i>1. Neželjena dejstva.....</i>	<i>22</i>
1.1. Vegetativni nervni sistem.....	22
1.2. Centralni i periferni nervni sistem.....	22
1.3. Kardiovaskularni sistem.....	23
1.4. Respiratorni sistem.....	23
1.5. Endokrine funkcije i trudnoća.....	23
1.6. Gastrointestinalni trakt.....	23
1.7. Poremećaji funkcija jetre i hepatobilijarnog sistema.....	23
1.8. Metabolički i nutritivni poremećaji.....	24
1.9. Hematološke promene.....	24
1.10. Mišično-skeletni sistem.....	24
1.11. Dermatološke promene.....	24
1.12. Psihijatrijski poremećaji.....	24
1.13. Ostale neželjene reakcije.....	24
Zaključak.....	25
<b>8.2. INTOKSIKACIJE I PREDOZIRANJE.....</b>	<b>25</b>
<b>8.3. KLINIČKI ZNAČAJ INTERAKCIJA SA DRUGIM</b>	

<b>LEKOVIMA I DRUGE INTERAKCIJE.....</b>	<b>26</b>
8. 4. Kontraindikacije i stanja u kojima je potrebno oprezno doziranje naltreksona.....	26
Zaključak.....	27
<b>9. PUBLIKOVANA I NEPUBLIKOVANA</b>	
<b>KLINIČKA ISPITIVANJA.....</b>	<b>28</b>
Zaključak.....	28
<b>10. BIBLIOGRAFSKI PODACI.....</b>	<b>28</b>
Zaključak.....	28
<b>11. OSTALI PODACI O LEKU.....</b>	<b>28</b>
<b>1. IZVEŠTAJ O PROCENI ADMINISTRATIVNE</b>	
<b>DOKUMENTACIJE.....</b>	<b>28</b>
1.1. Procena sažetka karakteristika leka.....	28
Zaključak.....	28
1. 2. Predlog teksta uputstva za upotrebu leka.....	29
Zaključak.....	29
<b>12 ZAKLJUČAK.....</b>	<b>29</b>
<b>13. MIŠLJENJE I PREDLOG.....</b>	<b>31</b>
<b>14. BIBLIOGRAFSKI PODACI ( spisak korišćene literature).....</b>	<b>32</b>
Zaključak.....	40
<b>15. Osnovni biografski podaci autora izveštaja.....</b>	<b>41</b>

## 1. KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

## UVOD

Opioidni antagonisti predstavljaju nove farmakološke supstance za tretman apstinencijalnog sindroma i održavanje kvalitetne apstinencije i za prevenciju recidiva kod različite oblika politoksikomanskog ponašanja i bolesti zavisnosti. Danas za najveći broj nepeptidnih receptora poznati su brojni selektivni antagonisti. Prvo su otkriveni oni poreklom iz prorode (npr. tubokurarin, atropin, strihnin, ergot derivati) i kasnije, sintetska hemija je dalo mnoštvo novih jedinjenja. U kliničkoj primeni su za sada uglavnom samo opioidni antagonisti. Oni bez sumnje visokopotentni i selektivni antagonisti. Naltrekson hidrohlorid spada u najvažnije agoniste peptidnih, opioidnih receptora u kliničkoj primeni ((mi-receptori i  $\mu$ -opoidni receptori) Za razliku od naloksona naltrekson koji mu je vrlo sličan ima značajnu prednost i to pre svega u znatno dužem delovanju (poluvreme eliminacije-  $t_{1/2}$  iznosi oko 10 sati). Zbog toga je korisna njegova primena kod zavisnika koji su podvrgnuti "detoksikaciji", pošto poništava efekat doze opijata u koliko pacijent zapadne u krizu. Takođe je poslednjih dvadesetak godina sve je veća njegova primena i tretmanu alkoholizma i zavisnika od opoida smanjujući rizik od recidiva, podupiranju apstinencije i smanjenju želje za alkoholom i opoidima. Kada je u pitanju septički šok, neki oblici agresije i autoagresije kod odraslih mentalno retardiranih osoba i kod sindroma fragilnog x hromozoma, naltrekson je još u fazi ispitivanja (Rang HP i sar, 2005). Kao najvažnije indikacije naltrekson hidrohlorida navode se: depresija disanja kod predoziranja opijata, kao antidot, antagonist za specifično lečenje autnih trovanja sa opijatima u dozi od 100 do 150 mg peroralno/dan kao paralela flumazenilu, i kvalitetnije održavanje postignute apstinencije kod hroničnog alkoholizma i zavisnosti od opoida u kombinaciji sa psihosocijalnim tretmanom. Od kontraindikacija navode se: akutni opioidni apstinencijalni sindrom i preosetljivost na ova lek Kao oprez pri ordiniranju ovog leka navodi se :oštećenje jetre, trudnoća, laktacija i veoma retka pojava apstinencijalnog sindroma. Kada su u pitanju doze i primena u zdravstvenim ustanovama preporučuju se početne doze od 25 do 50 mg/dan i dalje po potrebi. Zahvaljujući ovoj grupi lekova značajno su poboljšanja saznanja o etiopatogenezi alkoholizma gde se sve više potvrđuje značaj opioidnog sistema u CNS-u (Varagić V i Milošević M, 2004). Da bi se umanjio tzv. "nagrađujući efekat" alkohola najefikasnijim lekom se pokazao naltrekson hidrohlorid kao antagonist opijata -REVIA®

Prva sinteza naltreksona datira iz 1963. godine (Klber ,1985). Efikasnot peroralne primene i bezbednost leka naltrekson hidrohlorida REVIA® potvrđjena je u mnogobrojnim randomiziranim, duplo-slepim kontrolisanim multicentričnim kliničkim studijama u velikom broju zemalja širom sveta uključujući posebno zemlje sa strogom legistativom za registraciju lekova kao npr. FDA u SAD, zemlje Evropske Unije, Japana, Kanade, Australije i dr. Sličan lek pod zaštićenim imenom Naltrekson® registrovan je i u našoj zemlji krajem 90-tih godina prošlog veka pod zaštićenim imenom ANTAXONE® (Jakovljević V i sar, 2005, Ivanović LJ i sar, 2004, Djukkić LJ i sar, 2006).

Naltrekson hidrohlorid REVIA® koji pripada grupi antagonista opioidnih receptora. Nova molekula naltrekson hidrohlorida otkrivena je krajem 60-tih godina prošlog veka. Nacionalni cenar za istraživanja u SAD (NRC) od tri ponudjenje supstance: nalokson, naltrekson i ciclazocin, odlučio se za prvo kliničko ispitivanje naltreksona u pet centara u SAD ( New havwn, Baltimor, Detroit i St Luis-u) tokm 1974. godine. Pod rukovodstvom Heberta Klbere i sar. ova studija je bila duplo-slepa sa placebom multicentrična longitudinalna klinička studija sa ciljem da se utvrdi efikasnost i sigurnost naltrekson hidrohlorida u odnosu na druge dve pomete supstance na u uzorku od 192 pacijenta ( 94 na naltrksonu i 98 na placebo), ukupno 192 subjekta, u trajanju od dve godine Hebert Kleber et al: Nemerix®, Clinical dokumentacion, Part IV, Vol.2, 1998- Final report double-blind placeno kontroled study administrated by The nacional Academy of Scence. To Evaluate the Safety

and Efficacy of the Narcotic Antagonist Naltrexone). Posle toga nastavljena su intenzivnija istraživanja od polovine 70-tih i posebno od 1985. do 1995. godine kada je urađeno je veći broj klinički kontrolisanih randomiziranih, multicentričnih, duplo-slepih studija sa placebom (Heinala P et al, 2001). Intenzivnija klinička primena leka datira od polovine 80-tih godina koje su prešle kao što je već navedeno, brojne kliničke kontrolisane randomizirane duplo-slepe multicentrične studije sa placebom u koje su bili uključeni veoma reprezentativni uzorci sa velikim brojem ispitivanih pacijenata (O'Malley i sar., 1992 i Volpicelli-ja i sar., 1992, Klein K.P. et al, 1998.). Lek je u međuvremenu registrovan u velikom broju zemalja u svetu sa veoma strogom legislativom Austrija, Danska, Nemačka, Grčka, Irska, Italija, Letonija, Češka, Estonija, Litvanija, Holandija, Švajcarska, Španija, Velika Britanija, Madjarska, Slovenija, Hrvatska i dr. uključujući SAD, Japan i našu zemlju.. Procenjuje se da ovaj lek dnevno koristi oko 3 miliona pacijenata, a da ga je do 1995. godine koristilo više od 65.5 miliona pacijenata kada se uzme u obzir da je ordinirano 65.457.012 tableta od 50 mg i to za dve indikacije: alkoholizam i zavisnost od opoida (Nibbelink WD, 1995). Slične tendencije nastavljaju se i poslednjih nekoliko godina.

Danas se ovaj lek koristi za više indikacionih područja i to pre svega: za prevenciju recidiva detoksikovanih osoba koje su bile zavisne od opoida, odnosno kod akutnih opoidnih apstinencijalnih sindroma nakon 10-dnevnog prestanka njihove zloupotrebe i sa negativnim urinarnim testom na opioide, kod zloupotrebe opoidnih analgetika koji su korišćeni u terapijske svrhe, u kombinaciji sa psihosocijalnim tretmanom abuzusa i alkohola i alkoholizma, zavisnika od morfina i/ili heroina i dr. U poslednje vreme sve više se ukazuje na mogućnost primene ovog leka kod eretičnih mentalno retardiranih osoba, zatim kod osoba sa sindromom x fragilnog hromozoma, autizma kod odraslih, poremećaja kontrole impulsa, poremećaji ishrane bulimija i/ili anoreksija mentalis, premenstrualni sindrom (PMS) i sl. (Bazire S, 2003. Schatzberg FA, Nemeroff BC, 1998., Janicek PH et al, 1993, Rozenberg JF et al, 2005).

Broje kliničke dobro dizajnirane studije upućuju na oprez kod korišćenja naltrekson hidrohlorida REVIA® sa bolestima jetre sa poremećenim hepatičkim funkcijama i niskom hepatičkom i renalnom klirensu, za vreme trudnoće i laktacije, kod dece do 18 godina starosti, povećane limfocidoze, dugotrajnih poremećaja sna, povećane anksioznosti, dužih bolova u mišićima i zglobovima, izražene mučnine, kod povraćanja, opšte slabosti, smanjenja apetita, dijareje i/ili opstipacije, žedji, psihoseksualnih disfunkcija, naročito erektilne disfunkcije-impotencije, potenciranja simptoma apstinencijalnog sindroma ukoliko iz organizma nisu u potpunosti uklonjeni egzogeni opoidi i dr. relativne kontraindikacije.

U poslednjih desetak godina urađene su 44 kliničke studije u skladu sa dobrom kliničkom i farmakološkom i u skladu sa Helsinškom deklaracijom širom sveta. Klinička primena naltrekson hidrohlorida REVIA® značajno je doprineo u tretmanu veoma ozbiljnog problema poremećaja zavisnosti od različitih psihoaktivnih supstanci (PAS), naročito tokom psihosocijalnog tretmana i rehabilitacije alkoholizma, morfinomanije, heroinomanije, zloupotrebe opoidnih analgetika koje se nažalost u poslednje vreme sve masovnije zloupotrebljavaju i to naročito u obliku abuzusa većeg broja različitih psihoaktivnih supstanci (PAS) u obliku politoksikomanije koja širom sveta porpima sve ozbiljnije pandemijske razmere i jednog od najozbiljnijih poremećaja ponašanja kod mladih i osoba u najproduktivnijem životnom dobu širom sveta (Comer SD et al., 2002). Ovaj lek pruža optimalne mogućnosti za kompletno razrešavanje veoma neprijatnih i često ozbiljnih apstinencijalnih sindroma i za uspostavljanje kvalitetnije apstinencije, čime se značajno smanjuje rizik za pojavu novih recidiva i veoma ozbiljnih psihosocijalnih, psihijatrijskih, socioekonomskih i drugih sekvela, posledica poremećaja bolesti zavisnosti.

Istraživanja objavljena o farmakokinetici i farmakodinamici naltreksona izvedena su između 1974. i 1984. godine, uz izuzetak jednog novijeg istraživanja kod pacijenata sa cirozom jetre (Chick J,1995).Metodi korišćeni u istraživanjima su pouzdani, i može se reći da dobijeni podaci dobro predstavljaju sadašnji nivo znanja.

Hemijski naltrekson hidrohlorid-antagonist morfina je: **9 a Cyclopropylmethyl 3,14-dyhydroxy-4, 5-epoxymorphian-g-one hydroxhloride** (Reynolds James EF,1996-Martindale). ili **17(Cyclopropylmethyl-(4, 5 ,a epoxy, 3, 14- dyhroxymorphine-6 one hydrochloride** (Reynold James EF-Martindale-1996) Molekularna formula mu je  $C_{20}H_{23}NO_4$ , a molekularna težina 377,9

**Zaključak:** Premda se naltrekson hidrohlorid REVIA® u kliničkoj praksi koristi više od 25 godina on se ipak može svrstati u noviju generaciju specifičnih blokatora opioidnih receptore i to pre svega (mi-receptora. OP<sub>3</sub>) Lek raspolaže centralnim antiopoidnim delovanjem. Po svom farmakodinamskom efektu naltrekson hidrohlorid je specifičan antagonist (mi-receptora OP<sub>3</sub>) delujući preko nekoliko mehanizama dejstva. Pored značajnog efekta u održavanju produžene apstinencije kod heroinomana i i hroničnog alkoholizma naltrekson hidrohlorid prema nekim novijim informacijama raspolaže značajnim anksiolitičkim i sedativnim efektima slično benzodiazepinima što pruža mogućnost monoterapije od samog početka tretmana kod nekih oblika eretičnog ponašanja kod mentalne retardacije, autističnog ponašanja kod odraslih osoba i kod sindroma fragilnog X sindroma, poremećaja ishrane bulimija i/ili mentalna anoreksija, premenstrualna papetost (PMS) i dr. Naltrekson hidrohlorid REVIA® se može smatrati veoma pouzdanim lekom pošto ima veoma veliku terapijsku širinu, veoma malih broj kratkotrajnih, reverzibilnih neželjenih reakcija i nema kardiotsičnih efekata, a neželjena dejsta su veoma retak i prolazna.

## 2. FARMAKODINAMSKI PODACI

Naltrekson hidrohlorid je čist antagonista opijatnih receptora bez parcijalnog agonističkog efekta. Naltrekson inicijalno povećava sekreciju LH; FSH, ACTH i kortizola, ali se vrednost ovih hormona tokom duže terapije vraća na normalu. Ne postoji klinički značaj inicijalno povećane sekrecije navedenih hormona. Neki autori, npr. Klein KP,1998) navode da nivo kortizola signifikantno se smanjuje 8 sati posle unete doze naltreksona. Naltrekson®, takodje, može da smanji nivo ukupnog holesterola i triglicerida. Mehanizam ovog delovanja naltreksona još uvek nije dovoljno jasno (Rosenbaum FJ,2005).

Lek primenjen peroralnim putem veoma brzo se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Resorpcija je skoro kompletna s obzirom da se resorbuje oko 96% unete doze (Myers RD et al,1986). Tokom tzv. prvog prolaska leka kroz jetru metaboliše se oko 11% unete peroralne doze leka. Pacijenti sa hroničnim oštećenjem jetre, npr. ciroza mogu imati veće koncentracije naltreksona u plazmi i nešto sporiju konverziju u nešto manje aktivni metabolit leka, 6-beta-naltrexol. Volumen distribucije unetog leka u organizmu iznosi oko 1000 do 1350 L. U in vitro eksperimentima je utvrđeno da kod testova humane plazme da se naltrekson veže sa oko 21% za proteine plazme. Naltrekson hidrohlorid ima veoma ekstenzivan metabolizam (<98%) rezultira redukcijom u 6-β naltreksol u njegovoj glukuroidnoj formi. Procesom metilacije stvaraju se dva veoma ninerne farmakološki aktivna metabolita i to 2-hydroxy-3-O-methoxy-6-β- naltrexol i 2-hydroxy-3-O-methyl-naltrekson (Cone EJ,1974). Naltrekson i njegovi metaboliti u veliko procentu se eliminišu preko urinarnog trakta i to od 64% do 77% od unete doze), a preko fecesa je zanemarljiv procenat eliminacije. Preko urinarnog

trakta može da se eliminiše oko 2% nepromenjenog leka od unete doze, dok aktivni metabolit koji je nastao procesom konjugacije se ovim putem eliminiše i do 43% od unete oralne doze.

Sistemski klirens naltrekson hidrohlorida aproksimativno iznosi oko 3,5 L/min. Renalni klirens se kreće u rasponu od 30 do 127 L/min što i dovodi do već pomenute veće eliminacije unetog leka preko urinarnog trakta. Ovde izgleda značajnu ulogu ima proces glomerularne filtracije. Zanimljivo je, takodje, podatak da volumen distribucije za metabolit naltreksona 6-β-naltexol iznosi od 230 do 369 mL/min gde značajnu ulogu ima prvenstveno tubularni sekretorni mehanizam (Myers RD,1984). Ispitivanje vrednosti farmakokinetičkog parametra naltreksona AUC kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i kod zdravih dobrovoljaca utvrđeno je da nije bilo potrebe za smanjivanjem dnevne dozvoljne doze kod ove dve kategorije ispitanika. Međutim, u koliko je oštećena enzimska funkcija jete i to naročito u akutnoj formi, klinička ispitivanja su pokazala potrebu ne samo smanjivanja prosečne dnevne doze već i potpuno obustavljanje primene naltrekson hidrohlorid-a.

### **Zaključak**

**Lek se veoma brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i to do 96% od unete doze. Maksimalna koncentracija leka u krvi se postiže za 2 do 3 sata. Za naltrekson hidrohlorid utvrđeno je da ima visok klirens i veliki volumen distribucije ( 1000 do 1350 L i sistemski klirens od 35 L/min, a renalni u rasponu od 30 do 127 L/min i znatno veći za njegov metabolit 6-β naltrexol). Vreme polueliminacije (  $t_{1/2}$  ) iznosi oko 4 do 13 časa, dok se ravnotežna koncentracija (steady-state) postiže za 2 do 3 dana. Lek se snažno metabolizuje tako da se u urinu nalazi veoma mala količina nemetabolisanog leka oko 2%, dok se najveća količina leka biotransformiše u jetri i izlučuje u obliku tri farmakološki manje aktivna metabolita. Lek se najvećim delom ( oko 64% do 77% ) izlučuje preko bubrega, u zanemarljivom procentu preko fecesa. Aktivna supstanca se vezuje za albumine plazme u oko 93%.**

### **3. FARMAKOKINETIKA**

Naltrekson hidrohlorid se veoma brzo resorbuje i postiže maksimalnu koncentraciju za manje od 2 sata. Lek podleže ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, a metaboliti se izlučuju preko bubrega. Poluživot eliminacije ( $t_{1/2}$ ) naltreksona je oko 4 sata. Međutim, veći deo naltreksona se distribuira u tkivima te ima bifaznu eliminaciju. Po zakonima redistribucije dolazi do mnogo dužeg delovanja leka. Prvi aktivni metabolit naltreksona, 6-beta-natreksol slabiji je antagonist opijatnih receptora. Njegov poluživot ( $t_{1/2}$ ) iznosi oko 12 sati, što inače, korespondira sa sa dužinom opijatne blokade. Najveći deo leka se metaboliše u jetri metodom konjugacije i izlučuje se preko bubrega prvenstveno glomerularnom filtracijom. Naltrekson delimično inhibira nikrozomalne enzime jetre, ali bez kliničkih značajnih implikacija. Naltrekson uzet zajedno sa jonhibinom npr. dovodi do porasta anksioznosti do panike verovatno zbog porasta senzitivnosti noradrenergičkog sistema ( Rosenbaum JF,2005).

Comment:

#### **3.1. Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje**

Posle uzimanja oralne doze naltreksona, koncentracije naltreksona i 6-β-naltreksola u plazmi obično opadaju u dve faze, sa konačnom eliminacijom poluživota ( $t_{1/2}$ ) od približno 4, odnosno, 13 sati, mada se izveštava i o dužem ( $t_{1/2}$ ), od oko 10 sati za naltrekson, kada je uočen trofazni pad koncentracije u plazmi. Naltrekson pokazuje linearnu i farmakokinetiku primerenu dozi u pogledu  $C_{max}$  i AUC (Myers RD,1974).  $C_{min}$ , tj. minimalna koncentracija u plazmi koja se izražava ng/mL

i za naltrekson iznosi 15,19 ng/mL, a referentna vrednost je 16,66 ng/mL. Parametar AUC predstavlja tzv krivu koncentracije leka u plazmi od početka unošenja i kasnije na naltrekson u dozi 50 mg iznosi 24,82 ng x h/mL, odnosno 1 mg i.v. putem apliciranog naltreksona AUC iznosi 4,48 ng x h/mL (Litla AP, 1994).

Posle unošenja pojedinačnih oralnih doza naltreksona nivoi 6-β-naltreksola u plazmi obično su 1,5 do 10 puta veći od nivoa naltreksona. Veruje se da je 6-β-naltreksol, kao i naltrekson, čisti antagonist opioida, i da može da doprinese farmakološkoj blokadi opioidnih receptora. Istraživanja na životinjama pokazala su da 6-β-naltreksol pokazuje dvanaesti do pedeseti deo delovanja naltreksona kao antagonista narkotika. Ni naltrekson ni 6-β-naltreksol ne pokazuju nagomilavanje tokom hroničnog doziranja naltreksona od 100 mg oralno, u trajanju od 18 dana.

Izveštava se o jasnoj korelaciji između koncentracije naltreksona u plazmi i antagonizma objektivnih i subjektivnih reakcija na intravenozni napad heroinom od 25 mg, sa koeficijentom korelacije  $\geq 0,90$ . Slabija, ali ipak očigledna korelacija uočena je za koncentraciju 6-β-naltreksola u plazmi. Međutim, u lečenju alkoholizma nisu bili utvrđeni farmakokinetički/farmakodinamički korelati bilo za naltrekson bilo za 6-β-naltreksol.

Posle oralne primene naltrekson je podložan brzom i skoro potpunoj apsorpciji, sa oko 96% doze apsorbovane u gastrointestinalnom traktu. Naltrekson je u značajnoj meri podložan „prvom prolazu“ kroz metabolizam jetre, a oralna biodostupnost procenjena je na oko 11%. Pacijenti sa cirozom jetre mogu da imaju veće koncentracije naltreksona u plazmi zbog sporijeg pretvaranja leka u svoj glavni metabolit, 6-β-naltreksol.

Naltrekson se brzo distribuira po telesnim tkivima i povezan je sa velikom i vidljivom distribucijom od približno 1.000 do 1.350 L. Testovi *in vitro* sa ljudskom plazmom pokazuju da se 21% naltreksona vezuje za proteine plazme ako se sprovodi terapija dozom većom od preporučljive.

Naltrekson prolazi ekstenzivnim metabolizmom (>98%) koji se završava svođenjem na 6-β-naltreksol, s jedinstvenim i naltreksona i 6-β-naltreksola u njihove glukuronske oblike, i metilaciju na dva manje značajna metabolita, 2-hidroksi-3-O-metoksi-6-β-naltreksol i 2-hidroksi-3-O-metil-naltrekson. Naltrekson i njegovi metaboliti izlučuju se prvenstveno preko bubrega (56-79% doze), dok izlučivanje fecesom čini manji deo ovog procesa. Urinarno izlučivanje neizmenjenog naltreksona čini manje od 2% oralne doze; urinarno izlučivanje neizmenjenog i konjugovanog 6-β-naltreksola čini oko 43% oralne doze.

Sistemski klirens naltreksona iznosi oko 3,5L/min, što je više od protoka krvi kroz jetru, i ukazuje da se naltrekson veoma dobro ekstrahuje, zbog svog metabolizma van jetre. Bubrežni klirens naltreksona kreće se od 3 do 127 mL/min i ukazuje da se bubrežna eliminacija odvija primarno preko filtracije u glomerulama. Bubrežni klirens 6-β-naltreksola od 230 do 360 mL/min ukazuje na dodatni bubrežni mehanizam sekrecije metodom tubularne filtracije.

Mada je AUC naltreksona povećan kod dekompenzovanih pacijenata sa cirozom jetre, u poređenju sa dobrovoljcima bez oštećenja funkcije jetre, preporučljivo je smanjivanje dnevne doze u skladu sa stepenom oštećenja jetre. Podaci o sigurnosti leka iz kliničkih ispitivanja pokazuju da se lek bezbedno može davati pacijentima sa povišenim nivoom enzima jetre. Međutim, pacijenti sa akutnim zastojem rad jetre ili sa dekompenzovanom cirozom jetre ne smeju se uključiti u terapiju (Bertolett m et al, 1993).

## **Zaključak**

Lek se veoma brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i maksimalna koncentracija leka u krvi se postiže za 2 sata. Za naltrekson utvrđeno je da ima visok klirens i veliki volumen distribucije. Vreme polueliminacije ( $t_{1/2}$ ) iznosi oko deset časa, dok se ravnotežna koncentracija (steady-state) postiže za 2 do 3 dana. Lek se snažno metabolizuje tako da se u urinu nalazi veoma mala količina nemetabolisanog leka oko 2%, dok se najveća količina leka biotransformiše u jetri i izlučuje u obliku dva farmakološki manje aktivna metabolita. Lek se najvećim delom (oko 64% do 77%) izlučuje preko bubrega, u malom procentu preko fecesa i Aktivna supstanca se vezuje za albumine plazme u oko 93%.

## **4. VAŽNIJI PREKILIČKI PODACI O BEZBEDNOSTI LEKA**

### **Zaključak**

Tokom pretkliničkih ispitivanja provedne su mnogobrojne studije na različitim vrstama eksperimentalnih životinja (miševima, pacovima, psima, zečevima i majmunina) u cilju proveravanja akutne i hronične toksičnosti, zatim reproduktivne sposobnosti, mutagenosti i kancerogenog delovanja leka. Sve ove pretkliničke studije nedvosmisleno su potvrdile apsolutnu bezbednost naltrekson hidrohlorida. Potvrđeno je da lek ima relativno veliku terapijsku širinu. LD doza je četiri do pet puta veća od terapijske doze.

## **5. KLINIČKO ISKUSTVO**

### **Zaključak**

Naltrekson hidrohlorid je prvi put registrovan početkom 80-tih godina prošlog veka, a prekliničke studije naročito iz domena farmakokinetike i farmakodinamike intenzivno su radjene u periodu od 1974 do 1984. godine. U kliničkoj praksi upotrebljava se više od 25 godina. Zbog toga su njegova klinička efikasnost, kao i neželjena dejstva vezana za njegovu primenu, interakcije sa drugim lekovima, veoma dobro proučene i dokumentovane sa velikim brojem studija. Razumljivo da je nemoguće u kraćem obliku analizirati veliki broj priloženih studija u dokumentaciji proizvođača i proučiti sva ova ispitivanja. Sve priložene studije veoma dobro i korektno su odabrane. Sasvim sigurno je da one kompetentno ukazuju na sve bitne kliničke pojave zapažene tokom kliničke primene naltrexon hidrohlorida.

## **6. KLINIČKA ISPITIVANJNA NALTREXON HIDROHLORIDA REVIA®**

*( Klinička efikasnost)*

### **6.1. Zloupotreba alkohola i alkoholizam**

Brojne su posledice hronične upotrebe alkohola. Danas alkoholizam predstavlja problem u celom svetu. Po svojoj učestalosti u strukturi morbiditeta u mnogim zemljama nalazi se na drugom mestu.

U poredjenju sa drugim sredstvima koji dovode do poremećajima zavisnosti ,alkohol ( odnosno etanol) zauzima posebno mesto, pošto su njegova prodaja i potrošnja potpuno slobodni. Danas postoji veliki broj podataka i čenjica koji ukazuju na biološku osnovu u etiopatogenezi hroničnog alkoholizma. U njima se navodi značaj različitih neurotransmiterskih sistema, uključujući i značaj endogenih opioidnih peptida, kateholamina, serotoninina, dopamina i gamaaminobuterne kiseline (GABA). Posebno je aktuelna hipoteza o značaju endogenih opoida u etiopatogenezi alkoholizama. i značaju antagonista opioidnih receptora. Ovo potvrđuju brojne eksperimentalne studije i klinička iskustva. Više autora, npr. Altshuler i sar, 1980, Myerri sar, 1986 i Volpicelli i sar, 1986 (Altshuler et al, 1980, Myers et al, 1986, Volpicelli et al, 1986-citat prema Schatzberg FA and Nemeroff BC, 1998) utvrdilo je da naltrekson blokira opioidne receptore na animalnim modelima. koje su pokazuje smanjenje želje za unošenje alkohola, značajno je redukovano unošenje alkohola i žudnje za alkoholom i da je naltrekson doveo do blokiranja pijenja alkohola. Ovo je objašnjeno interakcijom sa endogenim opioidnim sistemom i blokiranje opioidnih receptora sa promena u bihevioralnom ponašanju i značajnog redukovanja, smanjenja unošenja alkohola. Kasnije su usedila i klinička ispitivanja naltreksona održavanja apstinencije kod hroničnog alkoholizma. Kao i kod drugih tipova zavisnosti, najvažniji način lečenja je prekid unošenja psihoaktivne supstance (PAS), pa prema tome i alkohola i primena različitih metoda psiho i socioterapije. Kao pomoćna sredstva u psihoterapijskom tretmanu veoma široko se koriste disulfiram i naltrekson hidrohlorid i akamprost. U SAD posle 44 godine primene disulfirama u lečenju alkoholizma Agencija za lekove i hranu (FDA) registrovala 1995 godine naltrekson pod zaštićenim inemom ReVIA® za lečenje alkoholizma. ovome su prethodile višegodišnje duplo-slepe, komparativne multicentrične kliničke studije po načelima dobre kliničke i farmakološke prakse u velikom broju zemalja u svetu uključujući i 44 takve studije samo u SAD-u. O rezultatima nekih od ovih studija bit će više reči u ovom poglavlju. Ovde želiko da navedeno samo rezultate prve humane studije o efikasnosti i podnošljivosti naltreksona u lečenju alkoholizma u kombinaciji sa drugim psihosocijalnim metodama lečenja. Ovu duplo-slepu studiju izveli su Vopicelli JR i sar (Vopicelli JR et al, 1992) u tajanju od 12 nedelja u koju su bila uključena 72 pacijenata koji su dobijali 50 mg/dan nltreksona u komparaciji sa placeboom uz primenu psihosocijalnog tretmana. Grupa na naltreksonu u komparaciji sa placeboom pokazala je veoma niske stope recidiva, smanjen prosečan broj dana pijenja kod onih koji su imali recidiv i značajno smanjenje želje za alkoholom. U ovoj studiji zabeleženo je 23% recidiva a kod placeboa čak 54,3%.

Danas sve više prevladjuje stav da *disulfiram* se može smatrati samo averzivnim lekom ( Chick J et al, 1992, Azrin NH et al, 1982, Fuller RK et al, 1986), dok druga dva predstavljaju savremnu grupu psihofarmaka iz oblasti blokatora opioidnih i glutaminskih receptora. Sa njima se postiže mnogo pouzdanija remisija. *Akamprost* (calcium acetyl homotaurinate koji je sličan aminokielini koja je GABA receptor agonist). Ova lek je nedavno uključen u kliničku praksu i za njega se još uvek nezna pouzdano mehanizam delovanja sem aktuelne hipoteze da on deluje na podtip jonotropnog glutamatnog receptora i indirektno kao GABA receptor agonist u mozgu. Još uvek se nezna koliko je ovaj efekat bitan za njegovo terapijsko delovanje. Isto tako u kliničkim studijama nisu pokazali zadovoljavajuće rezultate fluoksetin ( antidepresiv iz grupe SSRI's) i ritaserin (serotonin tip 2 receptor antagonist), Schatzberg FA and Nemeroff BC, 1998, Mason BJ et al, 1994.

Nasuprot tome ***naltrekson hidrohlorid*** REVIA® je mnogo bolje proučen lek, duže je u kliničkoj primeni i koristi se u veoma velikom broju zemalja uključujući i one sa veoma strogom legislativnom za registraciju lekova kao što su već navedena FDA u SAD, odgovarajuća tela EU, u Japanu, Kanadi, Australiji i drugim zemljama. Lek je do sada registrovan u 27 zemalja. Naltrekson hidrohlorid REVIA® smanjuje žudnju za alkoholom, pa prema tome i incidenciju novih recidiva,

odnosno broj osoba koji se ponovno vraćaju alkoholu. Pokazao se veoma korisnim lekom u kombinaciji sa drugim psihoterapijskim i socioterapijskim metodama lečenja u vanbolničkim uslovima. Već je navedeno da je naltrekson hidrohlorid REVIA® jedan od opioidnih antagonista i da je mehanizam njegovog dejstva znatno bolje razjašnjem nego akamprosta. Ono što je sasvim sigurno utvrđeno je da naltrekson hidrohlorid smanjuje euforigeno delovanje alkohola. Isto tako postoji u veliki broj dokaza da ovaj lek blokira aktivaciju dopaminergičkih puteva u mozgu koja nastaje posle unošenja alkohola. Danas se smatra da su ovi putevi bitni za "nagradu" koju alkohol donosi zavisniku. Kada je u pitanju tretman alkoholizma na svim oblicima organizacije službi koje se bave lečenjem i rehabilitacijom alkoholizma, naročito vanbolnički oblik lečenja, naltrekson hidrohlorid REVIA® se primenjuje u dozi od 50 mg/dan tokom celog vremena koliko traje psihosocijalni tretman. Kao moguće paralele sa znatno slabijim efektom nego što je naltrekson hidrohlorid REVIA® mogu se koristiti sledeći lekovi za održavanje alkoholne apstinencije: disulfiran 250 mg/dan, ekstremna doza 125-500 mg/dan; acamprosate 999-1666 mg/dan i ekstremna doza 333-1666; ondansetron 2-4 mg/dan i ekstremna doza 50-100 mg i topiramate 50 mg/dan i ekstremne doze 100 do 200 mg ili 15 do 25 mg u obliku "sprinkles" kapsula (FDA-SAD-citat prema Rosenbaum FJ,2005).

### **6.1.2. Komparativne studije sa placebo u tretmanu hroničnog alkoholizma**

U literaturu se navodi veći broj kontrolisanih, komparativnih duplo-splih multicentričnih studija u ispitivanju kliničke efikasnosti naltrekson hidrohlorida u uporedjenju sa psihosocijalnim tretmanom i/ili placebo, kao i drugim lekovima koji se koriste u tretmanu hroničnog alkoholizma. Dve studije iz ove oblasti privlače posebnu pažnju. Radi se o logitudinalnim studijama u periodu od 1985 do 1990 godine koje su uradjene u SAD. Prvu studiju koordinirao je Volpicelli i sar ( Volpicelli et al,1992) u koju je bilo uključeno 865 pacijenata podljenih u dve podrupe i to 570 bilo je na tretmanu naltreksonom, a 295 bilo je povrgnuto samo psihosocijalnom tretmanu ( 74% muškarci od ukupnog broja ispitanika, prosečne starosti 39 godina i anamnezom alkoholizma u prosečnom trajanju 14 godina). Randomiziranjem uzorka pojedine podgrupe su primale različite fleksibilne doze naltrekson i to: **a)** 8,33 mg (25 mg na 3 dana), **b)** 25 do 50 mg/dan. Kod obe grupe nije došlo do recidiva tokom 12-nedeljnog perioda. Rezultati ove često citirane studije pokazali su veoma značajnu prednost naltreksona u odnosu na grupu koja je tretirana samo psihosocijalnim tretmanom, kako u pogledu broja poboljšanja, tako i ukupnog funkcionisanja pacijenata sa dobrom remisijom, bez apstinencijalnih kriza i recidiva alkoholizma tokom petogodišnjeg prospektivnog praćenja obe grupe pacijenata. U ovoj studiji nije utvrđena velika učestalost neželjenih dejstava naltreksona. Najveću učestalost oko 10% imalo je nauzeju, 7% glavobolje. Standardne laboratorijske analize i testovi funkcija jetre bili su u referentnim vrednostima. Jedino su registrovana manja odstupanja kod alkalne fosfataze kod 6%, LDH kod 1% i totalni bilirubin kod 2%. Nije zabelež nijedan smrtni slučaj kod ispitanika. U vreme izvođenja ove studije prednost je davna stacionarnom obliku tretmana za razliku od novijih tendencija gde se mnogo više praktikuje vanbolnički oblik lečenja. Drugu studiju uradila je ekipa pod rukovodstvom O'Malley i sar. ( O'Malley et al,1992) u kojoj je takodje, uključen reprezentativni uzorak alkoholičara koji su u studiju uključeni posle detoksikacionog perioda i upoređivan je naltrekson hidrohlorid i placebo. Ova studija publikovana je u SAD-u 1992 godine. Ona je, takodje, kao i već navedena studija pokazala veoma značajnu razliku u kvalitetu logitudinalnom, četverogodišnjeg tretmana u korist naltreksona u odnosu na placebo. Tokom proteklih 15 godina samo u SAD uredjeno su 44 studije koje su bile isto tako multicentrične, komparativne, duplo-slepe studije u skladu sa načelima dobre kliničke i farmakološke prakse. U

njima je ne samo utvrđena značajna prednost naltreksona u odnosu na placebo i druge lekove koji se koriste u tretmanu alkoholizma, već i njegova dobra podnošljivost, manja učestalost neželjenih pojava, interakcija sa drugim lekovima i dr.(Anton RF, 2001). To je i bio argument da je FDA u SAD 1995. godine uvrstila ovaj lek za lečenje hroničnog alkoholizam i to pre svega za održavanje kvalitetnije apstinencije i na drugom mestu za tretman klinički izraženog apstinencijalnog sindroma. Superiorna prednost naltreksona u odnosu na placebo kako za održavanje uspostavljene apstinencije, tako i za prevenciju novih relapsa, recidiva tokom i značajnu razliku u odnosu na suportativnu psihoterapiju, tako i u odnosu na druge oblike psihosocijalnog tretmana.(Chick JD,1995). U više ovih studija ističe se dobro poznata činjenica da je najveći rizik od novog recidiva nakon prve dve nedelje od uspostavljanja apstinencije, da rizik kasnije opada, ali da je i dalje relativno visok tokom prva tri meseci apstinencije. To je i bio razlog da se preporuči upotreba naltreksona obavezno prva tri meseca, a po potrebi u duže. Kasnije su radjne kontrolisane longitudinalne kliničke studije u trajanju od 1 godine. U studiji Volpicelli-a i sar (Volpicelli et al,1992) koja je bila randomizirana, placebo kontrolisana, duplo-slepa studija ispitivan je efekat naltrekson hidrohlorida u 12 nedeljnom periodu u kojoj su bila uključena 82 pacijenta muškog pola, prosečne starosti 43 godine sa prosečnom 22 godišnjom istorijom alkoholizma. Od navedenog broja u studiji je do kraja ostalo 45 pacijenata. Komparativnu grupu činili su pacijenti sa sličnim sociodemografskim i kliničkim karakteristikama koji su bili uključeni u psihoterapijski tretman (27 sati/nedeljno u uslovima parcijalne hospitalizacije u trajanju od mesec dana), a kasnije je nastavljena grupna terapija od dve seanse nedeljno. Pri deo grupe primao je naltrekson hidrohlorid 50 mg/dan, a druga je bila na placebo. Na kraju ove studije utvrđena je signifikanta razlika u korist naltreksona (  $p=0,039$ ). Ova signifikanta razlika povećala se sa dužinom trajanja studije. Tako posle dva meseca statistička razlika je iznosila ( $p=0,009$ ) (posle tri meseca ( $p=0,014$ ) i na kraju studije ( $p=0,021$ ,  $p<0,05$ ). Evaluacija je radjena nakon 3, 4, 6 i 12 nedelja. Odnos naltreksona i placebo bio je signifikatna već posle treće nedelje i razlika u korist veće efikasnosti naltreksona se povećavala vremenom (3 nedelja,  $p=0,025$ , 8 nedelja,  $p=0,028$  i na kraju studije posle tri meseca,  $p=0,012$ ;  $p<0,05$ ) U ovoj studiji korišten je instrumen tzv. ček lista sa 11 ajtema Alcohol Symptom Checklist i Craving Scale sa 6 ajtema za praćenje neželjenih efekata naltreksona. Kada je reč o neželjenim efektima naltreksona u ovoj studiji utvrđeno je relativno niska stopa incidencije i to ispod 10% za glavobolju i mučninu i još manja učestalost sledećih neželjenih reakcija naltreksona: panika/anksioznost, insomnija i disforija. Takođe nisu utvrđene značajne razlike analiza funkcija jetre. S obzirom da sve više naglašava prednost tretmana alkoholizma i drugih poremećaja zavisnosti u vanhospitalnim uslovima, što je tendencija i u našoj zemlji, navest ćemo ukratko rezultate jedne randomizirane, placebo kontrolisane, duplo-slepe studije efikasnosti naltreksona kod pacijenata na dispanzerskom obliku tretmana. U studiju su uključena 104 pacijenta (73% muškaraca i 27% žena, prosečne starosti 40 godina sa prosečnom dužinom trajanja alkoholizma od 15 godina) u vanbolničkim uslovima. Studija je trajala 12 nedelja, tj. tri meseca. Pacijenti su dobijali 50 mg/dan naltreksona ili placebo). Evaluacija je vršena tokom trajanja studije i šest meseci posle njenog završetka. Pored uobičajenih parametara i već navedenih instrumenata u ovoj studiji procenjivan je prosečan broj dana apstinencije, dužina trajanja recidiva, relapsa i dr. i dijagnostički kriterijumi za alkoholizam 41-simptom ček lista prema DSM-III-R. Nakon poslednje evaluacije posle šestomesečnog okončanja studije, evaluacija je i u ovom slučaju potvrdila veću efikasnost naltreksona u kombinaciji sa psihosocijalnim tretmanom (nedirektivna suportativna psihoterapija) u odnosu na placebo (relaps kod 31% na naltreksonu vs. placebo sa 63%,  $p=0,034$ ).( O'Malley SS et al,1992, Janicak GP et al,1993,Rosenbaum JF et al,2005).

### 6.1.3. Globalna analiza efikasnosti i sigurnosti naltreksona

Globalna analiza efikasnosti naltreksona REVIA® u dozi 50 mg/dan ispitivana je u više kontrolisanih, komparativnih multicentričnih duplo-slepih studija. Tako npr studije pod šifrom ("Study DuP 393-902 i studija DuP 393-901", dokumentacija proizvođača leka) bavile su se pored već navedenih činjenica i globalnom efikasnošću naltreksona. u jednoj od navedenih studija uzorka je činilo 186 pacijenata ( 85% muškaraca i 15% žena sa prosečnom starošću od 42 godine) i prosečnom dužinom alkoholičarske istorije bolesti od 18 godina. Posle jednogodišnjeg praćenja evaluacija je potvrdila recidi kod 93 pacijenta koji su bili na tretmanu sa naltreksonom i na placebo posle 9,4 nedelje tretmana. Nakon tromesečnog praćenja značajnije je porastao procenat recidiva u podgrupi na placebo vs. naltrekson (31%, 95% CI=20,41 naltrekson : 54%, 95% CI= 42,65 placebo,  $p=0,002$ , odnosno 1,87 puta su češći recidivi u podgrupi na placebo posle 12-nedeljnog tretmana). Kombinovana analiza vremena prve epizode pijenja, tj. recidiva (5 ili više ponovnih zloupotrba alkohola kod muškaraca i 4 i više epizoda kod žena) dobijena je statistički značajna razlika između naltreksona i placeba ( $p<0,001$ ). u korist naltreksona. Tokom 12-nedeljnog tretmana, 75% pacijenata na naltreksonu i 48% na placebo nije imalo nijednu epizodu ponovnog pijenja. Zanimljiv je i podatak da 2,78 puta su registrovani recidivi kod ispitanika koji su bili na placebo u odnosu na naltrekson. Tokom istog vremenskog perioda, tj. 12-nedeljnog tretmana 41% pacijenata na placebo i 74% na naltreksonu nije imalo nijednu epizodu ponovnog pijenja, odnosno 1,92 puta su češći recidivi ponovnog pijenja kod pogrupe koja je bila na placebo vs. naltrekson gde je utvrđena signifikantna razlika između izmedju perioda prvog abuzusa alkohola i ponovnog pijenja( 4 nedelje- $p=0,006$ ; 8 nedelja-  $p=0,002$ ; 12 nedelja- $p=0,006$  i prosečno za ceo period praćenja - $p=0,001$ ). Ova i druge studije upućuju na zaključak da pacijenti koji su na sveobuhvatnom tretmanu, tj. naltrekson-u u kombinaciji sa psihosocijalnim tretmanom imaju bolju kontrolu ponašanja, stabilniju apstinenciju, prevenciju novih relepsa, recidiva sa smanjenom žudnjom za alkoholom (Chick J,1995, Janicak GP et al.,1993, Rosenbaum FJ et al,2005). Kada je u pitanju sigurnost upotrebe naltreksona u užem smislu reči i ovaj aspekt ispitivan je u više kontrolisanih kliničkih studija. U jednoj kombinovanoj studiji uključeno je 1051 pacijent ( 76% muškaraca i 24% žena prosečne starosti 39 godina( studija je izvedena u SAD). U navedenom uzorku bilo je 81% belaca, 18% crnaca i 1% ostalih ( od navedenog broja 93 je bilo na placebo, 295 bez medikacije i 663 pacijenata na naltreksonu) i kasnije u stratifikovanom poduzorku 197 pacijenata je bilo na placebo i 281 na naltreksonu u vremenskom periodu od 12 nedelja.. U ovoj follow-up studiji utvrđena je ne samo veća statistička signifikantnost koja se odnosi ne samo na efikasnost već i bezbednost i sigurnost naltreksona REVIA® vs. placebo

(  $p< 0,05$ ). Ovo potvrđuje i više parametara koji se odnose na vrstu i učestalost neželjenih dejstava naltreksona: *naltrekson vs. placebo*- povraćanje 8:17%; promene u telesnoj težini 8%:23%; poremećaji vida 0%:12%; tahikardija 0%:10%; hipertoniya 0%:8% i impotencija 0%:8%. Takođe nisu registrovane značajnije promene u standardnim laboratorijskim analizama i testovima jetrenih funkcija koje su neznatno odstupale od referentnih vrednosti i sve su bile reverzibilne sa proporcijom 42 od 238 (18% ( i 188 od 500 (38%) u korist placeba. Samo dva pacijenata koji su bili na tretmanu sa naltreksonom imalo je izmenjene nalaze funkcija jetre i dva pacijenata sa hepatitisom od čega jedan izraženiji i jedan srednje izraženosti. Ni u ovim studijama tokom 12-nedeljnog perioda praćenja nije registrovan nijedan smrtni slučaj. U stacionarnim uslovim registrovan je jedan egzitus čiji je uzrok smrti bila gastrointestinalna hemoragija i nije dovedena u vezu sa naltreksonom. Analizom funkcija jetre kod muškaraca na placebo i naltreksonu u odnosu na početak studije i njen kraj utvrđene su kod obe grupe (placebo i naltrekson) umerene promene funkcija jetre ( $p<0,05$ )

(placebo-naltrekson grupa: za sledeću bateriju testova: GGT 17%:12%;ALT 19%:13% i AST 21%:13% (Chick J,1995 i dokumentacija proizvođača-Part IV, Tom I, pp157-177). U kliničkim studijama I i II faze i tokom postmarketinških studija radjena je takodje analiza benefit/rizik za naltrekson u cilju detaljnijeg sagledavanja sigurnosti i bezbednosti naltreksona. Sax i sar (Sax DS et al,1994, Johnson BA et al, 2000) ispitivao je efikasnost, bezbednost i sigurnost naltreksona, tj. benefit/rizik odnosa, koficijenta kod 9 pacijenata koji su sem simptomatskog alkoholizma ili dijagnozu Huntington-ovog sindroma i jedan sa oro-bukalnim diskinezijama primenjujući 300 mg/dan u periodu od 36 meseci i nisu utvrdili nijedan klinički simptom hetaptičke disfunkcije i poremećaja kod svih deset pacijenata u studiji.U drugim studijama otvorenog tipa uključeni su pacijenti sa politoksikomanskim ponašanjem sa koomorbiditetom niza psihijatrijskih simptoma i sindroma. Ove studije su pored ostalog ukazale na nekoliko kontraindikacija za naltrekson: apstinencijalni sindrom kod zloupotrebe opoida, nepodnošljivost leka od strane pacijenta, akutni hepatitis, dekompenzovana ciroza jetre i druge ozbiljne patološke hepatičke promene sa hipoalbuminijom ( ispod 3.0 g/dL ili produženo protrobinsko vreme ( više od 25 sekundi).Kod pacijenata koji su na politerapiji uključujući disulfiram i antidepresive nije uočena negativna interakcija sa naltreksonom.Naravno da se ovde preporučuje aktivnije praćenje i kontrola pacijenata (Chick J,1995, Janicak GP et al,1993, Schatzberg AF,2003, Stahl SM,1996,Rosenbaum FJ,2005).

#### **6.1.4. Komparativne studije zloupotrebe droga ( heroin, derivati morfijuma i dr)**

U ovom poglavlju nećemo se šire baviti analizom kliničkih studija o primeni naltreksona u lečenju različitih oblika narkomanije.O opravdanosti primene naltreksona REVIA® bilo je direktno ili indirektno više reči u drugim poglavljima ovog izveštaja. Dokumentacija proizvođača, takodje, sadrži veliki broj relevantnih podataka kada je u pitanju primena naltreksona u lečenju različitih vrsta bolesti zavisnosti, posebno narkomanija u užem smislu reči i/ili politoksikomanija. Prema Ceriću (Cerić I,1990) "Primena opijatnih antagonista se zasniva na toeriji da ovi lekovi blokiraju opioidne receptore koji su odgovorni za pojavu zavisnosti" U kontaktu sa kolegama koji se profesionalno bave lečenjem poremećaja zavisnosti stiče se utisak da naši stručnjaci iz ove oblasti imaju više iskustva sa primenom naltreksona kod narkomanija nego u tretmanu alkoholizma. Kod nas se uglavnom primenjuje *disulfiram* i *delimično acamprosate*. U drugim zemljama, npr. SAD pored navedenih lekova koriste i sledeći medikamenti: *ondasteron* i *topiramate* pored naltreksona. Ovi lekovi su neuporedivno manje ispitivani u odnosu na naltrekson.Prva ozbiljnija istraživanja primene naltreksona u lečenju narkotičke zavisnosti datiraju iz 1984. godine. Kasnije su usledile druge kontrolisane kliničke studije i/ili otvorene, postmarkentiške studije o primeni naltreksona u lečenju narkomanija koje su u potpunosti opravdale njegovu primenu u tretmanu različitih narkomanija uključujući i zavisnost na opoide (Roenbaum FJ et al,2005, Cami J,2003).. Struktura primene naltreksona kod različitih poremećaja zavisnosti ukazuje na njegovu primenu kod različitih kliničkih entiteta i to ne samo kod bolesti zavisnosti: zavisnost na opijate sa 44%, hronični alkoholizam 15%, poremećaji ishrane, prvenstveno kob bulimije koja na odredjeni način predstavlja kompulsivno ponašanje i poremećaje kontrole impulsa sa 14%, autizam 8% i ostale indikacije 19%.

#### **6.1.4.1. Veličina doze naltrekson hidrohlorida u psihosocijalnom tretmanu alkoholizma, narkomanija**

Naltrekson je polusintetski antagonist opoia sličan naloksonu i prihvaćen je od strane FDA za tretman opijatske zavisnosti i alkoholizma u SAD (Rosenbaum FJ,2005). Racionalna primena ovog opioidnog antagonistu u tretmanu alkoholizma zasniva se na teoriji da alkohol podstiče oslobadjanje endogenih opoia u mozgu i da ih naltrekson uspešno blokira . Naročito se preporučuje istovremna primena naltreksona sa psihosocijalnim tretmanom (Rosenbaum FJ,2005). Pre tretmana film tabletama 50 mg naltrekson hidrohlorida REVIA® treba da se sprovede uspešna detoksifikacija i da je doktor siguran da je bolesnik "čist" od opoia najmanje 7-10 dana, što se uvek potvrđuje urinskim testom na opojne droge. Pre samog uključivanja leka u upotrebu preporučuje se uvrzavanje 0,2 mg nalokson hidrohlorida. U koliko u vremnu od 30 sekundi ne dodje do pojave simptoma karakterističnih za apstinencijalnu krizu, može se ubrizgati sledeća doza od 0,6 mg nalokson hidrohlorida i da se pacijent prati sledećih pola sata. U slučaju pojave simptoma apstinencijalne krize terapija naltreksonom ne sme da se primeni. Samo ako su rezultati testa sa naloksonom negativni može da se započne terapija sa naltreksonom. U koliko postoji i najmanja sumnja da u bolesnika ima opoia, test može da se ponovi primenom doze od 1,6 mg naloksona i u koliko ne dodje do reakcije, bolesniku se može dati početna doza od 25 mg naltrekson hidrohlorida REVIA®. Inače uobičajene terapijske doze su 50 mg/dan.(Janicak GP,1993, Dackis CA et al,2001).

#### **6.1.5. Kompatativne studije zloupotrebe opioidnih analgetika**

##### **6.1.5.1. Akutno trovanje morfinom**

U terapiji akutnog trovanja morfinom primenjuje se naltrekson kao kompetitivni antagonist morfina. S ovim lekom se popravlja pre svega komptomitovano disanje, a u izvesnoj meri i ostali simptomi akutnog trovanja. Pored naltreksona, primenjuju se i druge terapijske mere koje imaju za cilj održavanje homeostaze organizma ( kiseonik, infuzija tečnosti i dr.).

*Simptomi apstinencijalnog sindroma kod zavisnosti na morfijum* nastaju posle naglog prekida uzimanja morfina kod zavisne osobe. Simptomi koji se razvijaju u okviru apstinencijalnog sindroma upravo su suprotni uobičajenim farmakološkim efektima morfina. Medju ovim simptomima najvažniji su: nesanica, nemir i razdražljivost, midrijaza i dijareja. Ceo sindrom dostiže maksimum 48-72 sata od poslednjeg uzimanja morfina, a zatim postepeno slabi u toku dve nedelje. Nesanica je najteži i najuporniji simptom i može trajati čak i do četiri nedelje po prestanku unošenja morfina (Varagić V i Milošević M,2005, Rang HP,2005, Rosenbaum FJ,2005 ).

*Ilustracije radi navest ćemo važnije opioidne anagete:* morfin, morfin sulfat, tramadol, tilidin, butorfanol, remifentanal, petidin, alfentanil, fentanil i pentazocin (Varagić V,2005). Najvažniji opioidni antagonisti su nalokson i naltrekson. Oba ova leka su N-supstituisani derivati morfina. Oni se sa visokim afinitetom vezuju za opioidne receptore mi tipa (OP<sub>3</sub>) dok se znatno slabije vezuju za ostale opioidne receptore. Prema jačini delovanja, iz praktičnih razloga, opoide se prema jačini analgetičkog dejstva mogu podeliti u dve grupe, na opoide sa snažnim dejstvom i opoide sa blagim do umerenim dejstvom. U opoide sa snažnim dejstvom spadaju, kao što je navedeno, snažni agonisti opioidnih receptora kao što su : morfin, metadon, meperidin( petidin), fentanil,alfentanil, sulfentanil i levorfanol. Posebnu podgrupu medju opioidima sa snažim analgetičkim dejstvom su tzv. mešoviti agonisti-antagonisti i parcijalni agonisti za opioidne receptore U takve spadaju butorfanol,

pentayocin, buprenorfin i nalbufin. Svi ovi lekovi deluju na opioidne receptore i kao agonisti, i kao antagonisti, ali se u terapiji koriste uglavnom kao agonisti, tj analgetici. U opioidni sa blagim do umerenim dejstvom spadaju: kodein, tramadol, oksikodon, dihidrokodein, hidrokodon i propoksifen. Svi ovi lekovi deluju analgetički slabije od morfina. Terapijska doza kodeina iznosi 30 mg i primenjuje se orlano. Daleko najčešće, ovi lekovi se koriste u tzv. kombinovanim preparatima u kojima se nalaze zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom i paracetamolom (Varagić V i Milošević M,2004. Rang HP i sar.,2005, Rosenbaum FJ,2005,Kob GF,1997).

*Mehanizam delovanja naltreksona kod zavisnosti na opioidne lekove* - Nalokson i naltrekson kompetitivnim mehanizmom antagonizuje opioda na mi.receptore (OP<sub>3</sub>). Oni to verovatno čine istiskujući opoide sa svih receptora. Nalokson i naltrekson skoro trenutno prekidaju sve depresivne efekte opioda.

U posebnom poglavlju smo se bavili analizom farakokinetičkih osobina naltreksona. Zbog značaja česte zloupotrebe opioidnih analgetika ovde ćemo ukrako iznesti samo neke činjenice koje se odnose na *farmakokinetiku i dejstvo naltreksona*, upravo u kontekstu tretmana ovog oblika taletomanije. Naltrekson se dobro resorbuje posle oralne primene, ali posle resorpcije podleže metabolizmu prvog prolaza kroz jetru. Njegovo poluvreme eliminacije iznosi desetak časova. Jedna doza od 100 mg unesena oralno može da blokira dejstvo ubrizganog heroina čak i do 48 časova. *Dejstvo*: Kod zdrave osobe, koja nije izložena dejstvu nekog opioda naltrekson su u terapijskim dozama skoro intertne supstancije i ne prouzrokuju bilo kakve farmakološke efekte. Medjutim, ako se primene kod osoba koje su pod dejstvom morfina ili nekog drugog opioda, nalokson i naltrekson kompletno i skoro dramatično otklanjaju sve efekte opioda u toku 1-2 minuta (normalizovanje disanja, dolazak k svesti, normalizovanje širine zenica, normalizovanje crvene peristaltike). Kod osoba koje su zavisne od opioda ( na pr. heroina) nalokson i naltrekson trenutno prouzrokuju kompletan apstinencijalni sindrom. Prema opioidnim antagonistima se ne stvara tolerancija (Eissenberg T et al,1997).

Glavne indikacije za primenu opioidnih antagonista su kada je u pitanju zloupotreba opioda su sledeće: akutno trovanje opiodima- u ove svrhe se primenjuje 0,1 do 0,4 mg naloksona i.v. a ova doza se može ponoviti ako je potrebno. Ove doze prouzrokuju brzo oporavljanje bolesnika. Medjutim, s obzirom na vrlo karko delovanje naloksona (1-2 sata) npr. moguće je da se bolesnik ponovo vrati u komu u kojoj je bio pre početka lečenja. Depresivno delovanje nekih opioda na disanje 1-2 sata ( npr. kod metadona) Zbog toga je često neophodno da se doze naloksona ponavljaju do postizanja punog terapijskog efekta Kob GF,1997, Cami J,2003, Varagić V i Milošević M,2004, Rang HP i sar ,2005)..

### **6.1.5.2.Terapija "održavanja" kod osoba zavisnih od opioda**

Naltrekson hidrohlorid REVIA® ima dugotrajno delovanje pa je zbog toga podesan kao lek za održavanje u programu odvikavanja od zavisnosti. Jedna jedina doza naltreksona svaki drugi dan može biti dovoljna da blokira sve efekte heroina Gowing LR et al,2002).. Verovatno je da se ovakav program lečenje neće svideti velikoj velični zavisnih osoba, osim ako nisu visoko motivisane da izleče svoju bolest. Značajan interes su pobudili radovi u kojima se opisuje da naltrekson smanjuje žudnju za alkoholom kod hroničnih alkoholičara. U nekim zemljama je već odobrena primena naltreksona u ove svrhe (Dackis CA,2001,Cami J,2003, Rosenbaum FJ,2005).

### 6.1.5.3. Otkrivanje zavisnosti od opoida

Kod osoba koje su zavisne od nekog od opoida (heroina npr.) ubrizgavanje naltreksona trenutno prouzrokuje apstinencijalni sindrom. Na taj način se može potvrditi sumnja da neko uzima opoide. Ova procedura nije bez opasnosti, pa se danas daleko češće primenjuje analiza mokraće u cilju dokazivanja prisustva opoida ili njihovih metabolita. Recidivi su kod narkomana veoma česti. To su kontaktirali brojni istraživači počev od Marin-a i Jasniski-og (Martin and Jasinski, 1969-citat prema Schatzberg FA et al, 1998) pa nadalje. Suspticiona terapija metadonom nije dala očekivane rezultate jer je praktično zamenja jedna vrsta adiktivnih supstanci sa drugom. Pokušaji prevencije relapsa sa naltreksonom su različiti s obzirom na veoma slabu motivaciju da se prevaziđe apstinencijalna kriza i uspostavi trajna apstinencija. Premda je naltrekson kao antagonist opoidnih receptora pokazao zadovoljavajuće rezultate prevencije recidiva. Prvo je teško postići tzv "wash period" od najmanje 7 do 10 dana da bi se započela terapija naltreksonom. Drugi problem je što većina opoidnih adikta imaju veoma malu motivaciju za održavanje apstinencije uključujući i primenu naltreksona od 50 mg/dan ili po shemi koja podrazumeva uzimanje leka tri puta nedeljno i to dva puta po 100 mg svaki drugi dan i treća doza od 150 mg/dan. Tako Fram (Fram et al, 1989-citat prema Schatzberg FA et al, 1998) navodi da od 300 pacijenata u urbanoj sredini samo 15 pacijenata (5%) koristilo je naltrekson dva meseca ili kraće, a samo 3 pacijenta ostala su na dužoj profilaktičkoj terapiji sa naltreksonom. Pitanje je i adekvatnog tretmana od strane stručnjaka koji se bave lečenjem poremećaja zavisnosti na opoide i druge adiktivne, psihoaktivne supstance (PAS). S pravom se postavlja pitanje vrednosti njihove licence za praktičan rad i profesionalnih grešaka za moguće posledice. Nema sumnje da je neophodan organizovaniji i profesionalniji pristup ovakvim pacijentima i njihovim porodicama kako bi se poboljšao kvalitete njihovog života. Iskustva tzv. grupa za samopomoć /Self-help groups/ ( bivši anonimni alkoholičari, Narkotic Anonymus, Kokain Anonymus i dr), veoma su ohrabrujuća gde se podstiče i podržava njihova aktivnost na prevenciji recidiva kod adiktivnog ponašanja. Njihova aktivnost i nivo znanja veoma je mala. U buduću se može očekivati njihovo bolje organizovanje i aktivnosti u saradnji sa državnim i privatnim zdravstvenim sektorom koji se bavi prevencijom bolesti zavisnosti.

### 6.1.6. Druga indikaciona područja za primenu naltrekson hidrohlorid (Sindrom agresije i posebno ponašanje sa samopovredjivanjem)

Navedeni sindrom predstavlja poremećaj ponašanja čiji je rezultat ozbiljno oštećenje svesti ali bez letalnog ishoda. Ovo ponašanje može biti deo naučenog ponašanja, ali isto tako može biti u sklopu obsesivno-kompulsivnog ponašanja, sadomazohizma, shizofrenije, graničnog poremećaja i drugih sličnih sindroma. Izgleda da ima veći broj uzroka za ovu grupu poremećaja kao što su disforija, loša kontrola impulsa, disocijacija i drugo. S obzirom da naltrekson hidrohlorid REVIA® spada u grupu opijatnih agonista, ovaj lek može biti koristan i u tretmanu nekim od navedenih slučajeva i/ili kliničkih sindroma. Premda antipsihotici deluju uglavnom na specifičnim sedativnim mehanizmima, dosadašnja iskustva pokazuju da i naltrekson hidrohlorid povoljno deluje na većinu navedenih sindroma agresije i autoagresije ( Bazire S., 2003, Clarke, 1998, Willenson-Swinkels et al, 1995, Thomsson et al, 1994, Giriengl et al, 2001, White and Suhultz, 2000). Ovi i drugi autori potvrđuju dobre kliničke efekte primene naltrekson hidrohlorid-a u tretmanu navedenih poremećaja. U ovu grupu mogu da se uključe još neki klinički entiteti koji ne spadaju u bolesti zavisnosti. To su pre svega poremećaji ishrane, npr. bulimija ili anoreksija nervoza, autizam,

premenstrualni sindrom (Bernstein GA, 1987; Myers RD, 1986; Choung CT et al, 1988; Young JG et al, 1989). Prema Živkov-Starčević M i sar (1989) "Primena opijatskih antagonista se zasniva na teoriji da je autizam posledica disfunkcije sistema endogenih opoida. Do sada je naltrekson primenjen u samo jednom otvorenom istraživanju na petero autističnih adolescenata u dozi od 0,5 do 2,0 mg/24 sata, a troje dece je reagovalo poboljšanjem stanja. Još uvek nema pouzdanih podataka koji bi mogli da ukažu na pravu ulogu ove grupe lekova u lečenju autizma". I drugi autori su se bavili primenom naltreksona u tretmanu autističnog sindroma. Tako Campbell i sar (Campbell et al, 1990-citat prema Schatzberg FA and Nemeroff BC, 1998) izveli su dve duplo-slepe, placebo kontrolisane crossover studije naltreksona ( prosečne doze 1 mg/kg) ordinirano autističnoj deci uzrasta 3 do 8 godina starosti. Meltzer YH et al (Meltzer YH et al, 1987, p.1227, 1229-1230). Dobijeni rezultati su mešoviti. U jednoj studiji nadjena je statistički signifikantna razlika utisaka roditelja i nastavnika na globalni utisak na hiperaktivno ponašanje ispitivane dece. Tako 8 od 13 subjekata dobijeni su pozitivni rezultati na ponašanje kod kuće, u školi i kliničkim uslovima (Meltzer YH, 1987, p.832). Slične rezultate su dobili Kolmen i sar (Kolmen et al-citat prema Schatzberg FA and Nemeroff BC, 1998). Negativne rezultate navode Willemssen-Swinkles i sar (Willemssen-Swinkles et al, 1995-citat prema Schatzberg FA and Nemeroff BC, 1989) koji su saopštili da u "Dve duplo-slepe, crossover studije sa naltreksonom kod 24 autistična punolenta adolescenta sa 21 i više godina starosti. Oni takodje nisu dobili pozitivnu korelaciju između prosečnog nivoa koncentracije naltreksona u serumu i kliničkog odgovora. Kod većine je zapaženo umereno poboljšanje uz nešto izraženiju sedaciju. Promene funkcija jetre bile su reverzibilne kod svih ispitanika u ovoj studiji. Kada je u pitanju primena naltreksona u lečenju premenstrualnog sindroma uradjeno je više kliničkih studija. Tako Wehaengerg i sar (Wehaenberg WB, 1981) navodi da je "U animalnim studijama tokom menstrualnog ciklusa utvrđeno da beta-endorfini utiču na cirkulaciju u portalno-hipofizarnom delu i na taj način mogu da utiču na povećano lučenje luteina tokom lutealne faze izazivajući polimorfne simptome koji karakterišu premenstrualni sindrom (PMS)". Backstrom i sar (Backstrom CT et al, 1981) su proučavali su specifičan premenstrualni sindrom kod žena kod kojih je uradjena histerektomija koje su povoljno reagovala na naltrekson. Meltzer YH et al (Meltzer YH et al, 1987, p.1602) takodje ukazuju povoljan efekat naltreksona u poremećaju neuroendokrinih funkcija kod žena. Kada su u pitanju poremećaji ishrane, naročito anoreksija i/ili bulimija, do sada je uradjeno nekoliko kliničkih studija o efikasnosti naltreksona u tretmanu ovih psihijatrijskih sindroma s obzirom da većina ovih pacijenata ispoljava veliku farmakorezistentnost na druge psihofarmake. Ilustracije radi ovde ćemo navesti studiju Marrazzi-a i sar (Marrazzi et al, 1995-citat prema Schatzberg FA and Nemeroff BC, 1998) koji su pratili grupu od 19 subjekata sa prosečnom dozom od 100 mg/dan naltreksona i posle dva dana došlo je do značajne promene i poboljšanja u redukciji i smanjenju želje za hranom kod bulimije i obnuto, poboljšanja apetita kod anoreksičnih pacijenata. Slična zapažanja navodi i Meltzer YH (Meltzer YH, 1987, p.1268). Studija je bazirana na hipotezi o autoadiktivnom modelu mentalne anoreksije i hipotezi da naltrekson blokira receptore endogenih opoida. Godinu dana kasnije isti autor sa saradnicima (Marrazzi and Luby 1986-citat prema Schatzberg FA et al, 1998, Meltzer YH, 1987) naglašavaju "Da naltrekson dovodi do porasta tzv »psihološkog pika« koji ima uticaja na apetit" U drugoj studiji Jonas i Gold (Jonas and Gold, 1988) pratili su 16 žena sa bulimijom upoređujući dve vrste doza naltreksona i niža doza od 50 do 100 mg/dan i veća sa 200 do 300 mg/dan i došli su do zaključka da veće doze dovode kod pacijentkinja do značajne redukcije apetita. Istovremeno oni naglašavaju da je neophodan češći monitoring funkcija jetre imajući u vidu činjenicu da se kod ovog poremećaja primenjuju znatno veće doze od prosečnih. U slučajevima gde je došlo do povećanja vrednosti transaminaza ono je bilo reverzibilno i vrednosti su se normalizovale pri dozi od 100 mg/dan. Algeri i njegovi saradnici (

Alger et al,1991-citat prema Schatzberg FA et al,1998) u ponovljenoj studiji nisu potvrdili rezultete koje navode Jons-a i Gold-a.U literaturi postoji, takodje, dosta podataka o istraživanja mogućeg poboljnog efekta naltreksona u lečenju nekih psihotičnih poremećaja, npr. shizofrenije. Tako Jakovljević M i Punović V.i Meltzer YH,1987(Jakovljević M i Paunović V,1990, Meltzer YH,1987,p.730) ističu "Postoji hipoteza da su neki oblici sch posledica ekscesivne opioidne aktivnosti na CNS, te da bi blokatori opioidnih receptora (naltrekson) mogao imati povoljn terapijski efekat. U nekim kliničkim studijama nadjeno je da slušne halucinacije kod sch pacijenata smanjuju se simptomima primenom naltreksona, kao i sumanutost i kompulsivna dezorganizacija. Medjutim, ima studija koje to nisu potvrdili".Slična zapažanja navode Kim i sar (Kim JS et al,1980)

### **Zaključak**

**Naltrekson hidrohlorid predstavlja veoma dobro ispitani lek koji se sve više koristi u lečenju različitih oblika poremećaja zavisnosti, naričito kod opioidnog oblika zavisničkog ponašanja i veoma uspešnog održavanja uspostavljene apstinencije kod alkoholizma. Takodje su dobijeni dobri i ohrabrujući rezultati u tretmanu nekih drugih psihijatrijskih sindroma i poremećaja ponašanja. Kliničko iskustvo u primeni naltrekson hidrohlorida dokumentuju njegovu zavidnu efikasnost i manje neželjenih efekata od pojedinih lekova sa sličnim terapijskim efektom kao što su disulfiram, akamprostat. Prikazan je veći broj dvostruko slepih studija kontrolisanih placebo ili aktivnim supstancama iz opioidnih antagonista u tretmanu bolesti zavisnosti i to prvenstveno alkoholizma i zloupotrebe heroina i nekih kliničkih sindroma u kojima preovladjuje agresivno i autoagresivno ponašanje. U zavisnosti od oboljenja i poremećaja u kojima je ispitivana efikasnost i podnošljivost, odabrani su odgovarajući parametri efikasnosti, kako oni koji se odnose na simptomatologiju apstinencijalnog sindroma tako i na smanjenje žudnje sa psihoaktivnim supstancama kao što su alkohol, heroin tako i onih koji pokazuju aktivnost različitih bolesti zavisnosti u vidu psihijatrijskog komorbiditeta. Priložena ispitivanja koja su veoma obimna u priloženoj dokumentaciji proizvođača, publikovana su u vodećim časopisima iz oblasti biomedicinskih nauka, ne samo u usko psihijatrijskim i neuropsihofarmakološkim, tako da su prikazani rezultati i njihova statistička analiza odgovarajući, iz čega slede dobro odmereni zaključci.**

## **7. NEKI VAŽNIJI KLINIČKI PODACI**

### **1. Terapijske indikacije**

1) Naltrekson hidrohlorid REVIA® se koristi kao deo opsežnog tretmana, uključujući primenu psihoterapije i socioterapije, u lečenju zavisnosti od alkohola, lek smanjuje rizik od recidiva, podupire apstinenciju i smanjuje želju za alkoholom; 2) REVIA® se koristi kao deo opsežnog tretmana koji uključuje primenu sociopsihoterapijskih metoda, pacijenata koji su zavisni od opoida. Film tablete REVIA® od 50 mg smanjuje rizik od recidiva, podstiče i poboljšava apstinenciju i smanjuje želju za opoidima.

### **2. Doziranje i način primene**

Pre tretmana film tableta 50 mg REVIA® mora prvo da se provede uspešna detoksifikacija.. Lek se uzima sa malo tečnosti. Uobičajena doza leka je 1 tableta dnevno (= 50 mg naltreksona hidrohlorida). Kada osoba zavisna od opoida uzme naltrekson, može se dogoditi da dodje do pojave simptoma opasnih po život. Pre početka terapije naltreksonom lekar mora da bude siguran da je

pacijent "čist" od opoida najmanje 7 do 10 dana, što se potvrđuje urinskim testom. Pre samog davanja leka potrebno je napraviti test sa nalokson hidrohloridom. Preporučuje se ubrizgavanje 0,2 mg nalokson hidrohlorida. Ukoliko u periodu od 30 sekundi ne dodje do pojave simptoma karakterističnih za apstinencijalnu krizu, može se ubrizgati sledeća doza od 0,6 mg nalokson hidrohlorida i da se pacijent prati sledećih pola sata. U slučaju pojave apstinencijalne krize terapija naltreksonom ne sme se da se primeni. Ukoliko su rezultati testa negativni, može da se započne sa terapijom. Ako postoji i najmanja sumnja da kod bolesnika ima opoida, test može da se ponovi primenom doze od 1,6 mg. Ako ne dodje do reakcije, bolesniku se može ordinirati 25 mg naltrekson hidrohlorida. Uobičajena doza je jedna tableta dnevno što čini 50 mg naltrekson hidrohlorida. Ova količina može da blokira npr. efekat 25 mg intravenski uzetog čistog heroina u periodu od 24 sata. Način uzimanja može da bude prilagodjen kako bi se poboljšala redovna primena terapije. Ova shema mogla bi da izgleda tako da pacijent uzme po 2 tablete, što čini 100 mg naltrekson hidrohlorida dva puta nedeljno npr. ponedeljak i sreda i 3 tablete u petak,tj. 150 mg naltrekson hidrohlorida. Kod ovake sheme doziranja propuštena doza može da bude nadoknadjena u bilo koje vreme,tj. 1 tableta dnevno do sledeće redovne doze. Kod bolje motivisanih pacijenata ova shema izgleda veoma praktična,ali isto tako lek može da se uzima svakodnevno po 1 tableta,tj. 50 mg/dan.

Kada je u pitanju upotreba leka kod dece i starijih osoba treba naglasiti da bezbedna primena leka kod dece nije utvrđena, a kod starijih osoba još uvek nema dovoljno iskustva u primeni kod ove populacije. (Meltzer YH,1987.

### **2.1.Trajanje terapije**

Preporučuje se trajanje tretmana od najmanje 3 meseca. Isto se može i produžiti zavisno od kliničkih rezultata. U nekim slučajevima terapija je trajala i do godinu dana. San naltrekson ne uzrokuje ni psihičku ni fizičku zavisnost. Takođe u utvrđeno da nema smanjenja opioidnog antagonističkog delovanja tokom dužeg tretmana.

## **8.POSTMARKETINŠKA ISPITIVANJA**

### **1. Neželjena dejstva**

U prekliničkim studijama, zatim pre i u toku terapije naltreksonom opisana su sledeća neželjna dejstva koja ćemo ukratko navesti po pojedinim sistemima i njihovoj učestalosti u okviru pojedinih sistema.

#### **1.1. Vegetativni nervni sistem**

U oblasti vegetativnog nervnog sistema u dokumentaciji proizvođača i drugim relevantnim bibliografskim jedinicama navodi se dest blažih i prolaznih nežejejenih reakcija naltreksona. Na prvom mestu je anoreksija sa 3,3%, preznojavanje sa 2,0%, muka, dijareja, crvenilo lica i umerena hipertencija kod 1%; midrijaza, hiperaslivacija, palpitacije i dr sa manje od 0,5%.

#### **1.2. Centralni i periferni nervni sistema**

U oblasti centralnog i perifernog nervnog sistema registruje se oko dvadestak blažih, reverzibilnih neželjenih reakcija naltreksona u rasponu od 5,7 % do 0,5%. Prema učestalosti koja se iskazuje u procentualnoj zastupljenosti na prvom mestu je vrtoglaavica sa 5,7% i zatim agitacija i

umerena hiperkinezija sa 4,3%. Konvulzije, glavobolja i tremor imaju incidenciju pojedinačno od 3,8% 3,3%.Slede hipertenzija sa 2,0%, mišićni grčevi ,diskinezije ili hipokinezije sa 1,0%.Ostali neželjeni efekti kao npr. ataksija, hiperrefleksija, distonija, vertigo,stupor, poremećaji govora, parestezije, okulogirne krize, neuropatije, hipotonija, ekstrapiramidni znaci, problemi koordinacije, kome, konfuzija, epi napadi i dr zastupljeni su pojedinačno sa 0,5%.

### ***1.3. Kardiovaskularni sistem***

U oblasti kardiovaskularnog sistema takodje je manji broj neželjenih reakcija sa veoma malom učestalošću i to od 1,4 do 0,5% i to: promene u EKG-u kod 1,4%, angina pektorisa sa 1,4%, umerena hipertenzija kod 1,0%,cijanoza i hipotenzija kod 0,5%.,palpitacije, tahikardija sa po 1,0%, aritmija, 1,4% i kardiak arrest kod 0,5%.

### ***1.4. Respiratorni sistem***

Dispneja se sreće kod 2,9% slučajeva, a rinitis kod 1,4%.Bronhospazam, plućni edem, pojava stridora, depresija disanja, pnemumonije, i drugi respiratorni poremećaj su veoma retki i javljaju se kod manje od 0,55 pacijenata.

### ***1.5. Endokrine funkcije i trudnoća***

Kod primene naltreksona u pretkliničkim studijama i kasnije tokom njegove upotrebe nisu zapažene nikakve ozbiljnije promene u oblasti neuroendokrinog sistema. Slična su zapažanja za tok trudnoće i postnatalni period kod eksperimentalnih životinja. Tako npr. davanje visokih doza naltreksona skotnim ženkama pacova prouzrokovalo je samo neznatne promene u ponašanju, ali nije došlo do prestanka reproduktivne aktivnosti ili do fetalne toksičnosti. Slični podaci dobijeni su u eksperimentima na zečevima kojima je od 15 dana kastacije davan naltreskon u dozama 10, 30 i 100 mg/kg/dan pa sve do 21-og dana iza poroda nije su zapažene promene u preživljavanju, trajanju trudnoće i velični ploda. Pošto se naltreskon koristi u humanoj medicini ipak se ne preporučuje njegova upotreba tokom trudnoće i perioda laktacije.

### ***1.6. Gastrointestinalni trakt***

Kao i za prethodno navedne somatske sisteme i CNS, tako i u oblasti gastrointestinalnog trakta nisu zabeležene ozbiljnije neželjene reakcije niti je njihova učestalost naročito velika i u proseku se kreće od 10 do 0,5% sa izuzetkom nauzeje,muke čija učestalost se kreće i do 15,2% i pojava abdominalnog bola sa 10,5%.Povraćanje se javlja kod 8,1%, dijareija 6,7% i opstipacija kod 2% i suvoća usta sa 1,0% .Ozbiljnije komplikacije terapije naltreksonom u oblasti gastrointestinalnog trakta kao što su panteaktitis, ulcerozni stomatitis, gastritis, oštećenje i bolesti zuba veoma su retke i zabeležena incidencija u više kliničkih studija kojima su praćeni neželjeni efekti registrovani su kod manje od 0,5% pacijenata. incidencija.

### ***1.7. Poremećaji funkcija jetre i hepatobilijarnog sistema***

Povećanje transaminaza i to SGPT i SGOT registrovani su kod 13,8%,odnosno 10,5%.Poremećaji enzimskih funkcija jetre, hepatitis, bilirubinemija od 3,3% do 1,4%.Druge hepatocelularne promene, hepatomegalija i dr imaju manju stopu učestalosti neželjenih reakcija kod primene naltreksona i one se kreću oko 0,5%.

### **1.8. Metabolički i nutritivni poremećaji**

Poremećaji fosfataze, acidoza, mioglobinurija, periferni edemi, promene vrednosti kreatinina, hiperamonemija, dehidracija, hiperglikemija, hiperlipemija i drugi parametri sreću se kod manje od 0,5% pacijenata.

### **1.9. Hematološke promene**

Epistaksa, krvarenje iz nosa sreće se kod 1,0% pacijenata. Poremećaji koagulacije, hematurija, oralna ili rektalna hemoragija, promena protrombinskog vremena, trombocitopenija imaju incidenciju sa manje od 0,5%. Leukocitoza može da se javi kod 1% pacijenata, a eozinofilija i limfadenopatije se veoma retko javljaju i to u manje od 0,5% pacijenata.

### **1.10. Mišićno-skeletni sistem**

Mijalgija je registrovana kod 2,4% pacijenata. Bolovi u leđjima, atralgije, bolesti tetiva, artritis i patološke frakture javljaju se kod 0,5%.

### **1.11. Dermatološke promene**

Prekomerno znojenje se javlja kod 2,4%, raš kod 2,0%, acne 1,4% i svrab, pruritus i eritematozni raš kod 1,0%. Ostali mogući simptomi iz ove oblasti kao makulo-papulozni raš, urtikarija i sl. su zanemarljive sa učestalošću koja je manja od 0,5%.

### **1.12. Psihijatrijski poremećaji**

Depresivne reakcije se sreću kod 6,7% pacijenata. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci i somnolencija se sreću kod 5,7%. Anksioznost, insomina sa po 5,2% i nervoznost, razdražljivost kod 4,3% pacijenata koji su koristili naltrekson. Konfuzija i euforija podjednako su zastupljene sa 3,8%, agitacija kod 2,9%. Halucinatorna doživljavanja i suicidalne ideacije kod 2,0%. Emocionalna labilnost, poremećaji misaonog toka, apstinencijalni sindrom sa incidencijom od 1,4%, Anoreksija, paranoidne ideje, sniženje libida sreće se kod 1% pacijenata. Drugi mogući psihijatrijski simptomi kao npr. agresivne, katatone, paranoidne, manične reakcije sreću se veoma retko sa učestalošću od 0,5%. Fenomeni depersonalizacije, apatije, amnezije i sl., takodje, se javljaju veoma retko i pojedinačno se mogu javiti kod manje od 0,5%.

### **1.13. Ostale neželjene reakcije**

U više prethodnih potpoglavlja naveden je veći broj mogućih neželjenih reakcija kod primene naltreksona, REVIA ® u kliničkoj upotrebi. Kao što se vidi njihova učestalost u celini je veoma mala. Ovde želimo da navedemo još neke neželjene reakcije koje takodje imaju veoma nisku incidenciju. Poremećaj ukusa se sreće kod 1,4% pacijenata. U oblasti genitourinarnog sistema poliurija se javlja kod 1,4%, promene klirensa kreatinina, renalna kalkuloza i druge renealne disfunkcionalne promene sreću se kod manje od 0,5% pacijenata. Isto tako veoma su retki vaskularni poremećaji. Tako cerebrovaskularni poremećaji, hemoragičke purpure, crvenilo lica i drugo mogu se javiti kod manje od 0,5% slučajeva. U sferi vizuelnih funkcija moguće su veoma retke pojave kao npr. poremećaj vida, očni bol, atrofija n. optikusa, fotofobija i dr kod manje od 0,55 slučajeva.

U kliničkoj praksi opisani su i izolovani slučajevi patološke izmenjenosti testova funkcije jetre. U dostupnoj literaturi i dokumentaciji proizvođača navodi se samo jedan slučaj pojave idiopatske trombocitopenične purpure koja se povukla posle tretmana kortikosteroidima. Inače, u svim studijama pacijenata koji su zavisni od alkohola i opoida nije utvrđena povišena vrednost

transaminaza jetre tokom lečenja. U nekim ranijim studijama kod gojaznih osoba koji su primali i do 300 mg naltreksona na dan (što je šest puta više od uobičajene doze) kroz duži vremenski period, došlo je do povećanja vrednosti transaminaza jetre samo kod nekih pacijenata. i ovo povećanje transaminaza jetre bilo je reverzibilno posle obustavljanja tretmana i može se sa velikom sigurnošću pripisati velikim dozama.

### **Zaključak**

**Oko 10% detokisovanih zavisnika posebno na opoide imalo je: poremećaj spavanja, anksioznost, nervozu, bolove u stomaku i grčeve, nauzeju, muku i /ili povraćanje, pasivnost, bolove u zglobovima i mišićima i glavobolju. Manje od 10% detoksikovanih zavisnika od opoida i kod alkoholizma je imalo: gubitak apetita, proliv, opstipaciju, gubitak težine, pojačanu žedj, anksioznost, umerenu depresivnost, razdražljivost, vrtoglavicu, opsu po koži, zakasnelu ejakulaciju i smanjenu potenciju, bol u grudima, pojačano znojenje i pojačano suzenje.**

## **8.2. Intoksikacije i predoziranje**

U slučaju predoziranja naltreksonom potreban je kontinuirani nadzor, monitorig vitalnih funkcija i simptomatsko lečenje. Toksikološkim studijama na eksperimentalnim životinjama utvrđene su sledeće LD: na miševima 1100 mg/kg; pacovima 1450 mg/kg i majmunina 3000 mg/kg. Za uporedjenje LD doze upotrebene kod ljudi su 1 do 3 mg/kg.

Kada je u pitanju hronična toksičnost studije sa višestrukim dozama naltreksona primenjene su takodje, na eksperimentalnim životinjama: miševima, pacovima, psima i majmunima. Tako su tzv. subhronične studije na miševima (53 do 560 mg/kg) i na psima (20 do 100 mg/kg) nisu pokazale toksični efekat naltreksona. Isto tako 90-to dnevna studija na miševima (30, 100 i 300 mg/kg) nisu pokazale određene abnormalnosti i patološke promene u ponašanju ili toksične efekte. Nije utvrđen značajniji uticaj na rast i unos hrane. U jednogodišnjoj studiji na majmunima naltrekson je takodje, dobro prihvaćen. U studiji Verebey-a K i sar. (Verebey k et al, 1976) ističe se da dispozicija naltreksona primenjena u akutnoj i hroničnoj formi upućuje na zaključak da 100 mg peroralne doze naltreksona kod četvorice dobrovoljaca da je prosečna vrednost koncentracije naltreksona u plazmi utvrđena sa  $43,6 \pm 29,9$  ng/ml 1 čas pre veće biotransformacije leka. Metabolit beta- natrexol sa vrednoću  $87,2 \pm 25,0$  ng/ml posle 2 časa. 24 sata kasnije pročena koncentracija naltreksona i beta-natrexol iznosila je  $2,1 \pm 0,47$  ng/ml i  $17,6 \pm 5,0$  ng/ml. U uslovima tzv. hronične administracije, primene leka, prosečna vrednost "pric", maksimalne koncentracije leka u serumu naltreksona i beta-naltreksola bila je  $46,4 \pm 18,5$  i  $158,4 \pm 89,9$  ng/ml posle 1 sata ,ali posle 24 sata nije došlo do signifikantnijih promena. Kod uspostavljene ravnotežne koncentracije (stade/state) nije registrovana značajnija akumulacija naltreksona ni njegovog metabolita beta-natreksola u plazmi posle hroničnog tretmana sa dozom od 100 mg/dan. Tokom tzv "akutne" i "hronične" naltrekson primene prosečna vrednost ekskrecije putem fecesa bila je 2,1% do 3,6%, a urinarna ekskrecija iznosila je 38% do 70% kod doze u 24-časovnom periodu. Koeficijent korelacije između koncentracije naltreksona u plazmi i i opijatnih antagonista bila je  $r=0,91$ , a između vremena poluelimijacije ( $t_{1/2}$ ) naltreksona i i opijatnog antagonizma bila je  $r=0,99$ . Navedena i druge eksperimentalne studije za ispitivanje toksičnosti kod subakutnog i hroničnog davanja nije dovelo do usporenja rasta, refleksnih odgovora i sl. jedino se navodi da su visoke doze naltreksona prozrokovale čelijska proširenja (neurona i glija čelija). U ovim studijama nisu utvrđeni negativni toksični efekti u oblasti reproduktivnih sposobnosti, mutagenosti, kancerogenosti i dr.

### **8.3. Klinički značaj interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Lekovi koji sadrže opoide su izričito kontraindikovani kod pacijenata koji se leče naltreksonom. Efekti lekova koji sadrže opoide (derivati fenatrena koji su strukturno srodni morfinu: diamorfin i kodein; brojna sintetska jedinjenja sa nizom različitih struktura ali sa sličnim farmakološkim efektom kao parcijalni agonisti: nalofrin, levalofran ili kao antagonisti, npr. nalokson; u glavnu grupu sintetskih zamena spadaju priperidini: petidin, fentanil, zatim lekovi iz metadonske serije, benzomorfini, npr. pentazocin i derivati tebana, npr. buprenofrin). S obzirom na veoma značajnu kontraindikaciju za istovremenu primenu navedenih opioidnih analgetika treba takodje istaći i činjenicu da se ona odnosi bez obzira na način primene navedenih lekova, tj. da li se oni daju oralno, parenteralno ili intratekalno u cilju izazivanja analgezije, suzbijanja kašlja, proliva ili kao anageticici u najširem smislu reči. Oni takodje mogu da budu blokirani ako se daju u kombinaciji sa preparatom REVIA® (Varagić V i Milošević M, 2004; Rang HP i sar., 2005.; Janicak HP, 1993; Rosenbaum FJ et al, 2005).

U hitnim slučajevima kada su bolesniku potrebni opioidni analgetici, više doze mogu da budu potrebne za postizanje potrebne analgezije. Bolesnik koji uzima naltrekson, preparat RIVA® mora se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave respiratorne depresije ili drugih simptoma opioidne intoksikacije. Pacijenti koji uzimaju male doze opoida naltrekson može da sprečava antagonistički učinak heroina ili drugih opoida.

U kombinaciji naltreksona i tioridazina može doći do produženja somnolencije, letargije i sna (Kleber HD et al, 1984).

### **8.4. Kontraindikacije i stanja u kojima je potrebno oprezno doziranje naltrekson hidrohlorida**

U literaturi se navodi veći broj kontraindikacija za primenu naltrekson hidrohlorida REVIA®. To su pre svega sledeće kontraindikacije: **1.** Poznata alergija na naltrekson; **2.** Trudnoća i dojenje premda nema dovoljno podataka; **3.** Teška insuficijencija jetre; **4.** Akutni hepatitis; **5.** Zloupotreba i uzimanje opioidnih analgetika; **6.** Bolesnici zavisni od opoida kod kojih nije uspela detoksikacija; **7.** Bolesnici sa akutnim simptomima apstinencijalne krize; **8.** Bolesnici sa pozitivnim testom urina na opoide i **9.** Bolesnici sa simptomima apstinencijalne krize posle uzimanja nalokson hidrohlorida.

Kada su u pitanju upozorenja i mere opreza pri upotrebi naltrekson hidrohlorida REVIA®, takodje, treba imati u vidu nekoliko veoma važnih činjenica. Treba imati u vidu da nije retka pojava da osobe koje zloupotrebljavaju opoide imaju oštećenu funkciju jetre. Patološki testovi funkcije jetre opisani su kod gojaznih i starijih pacijenata, posebno u koliko još uzmaju naltrekson, a ne nema dovoljno podataka o zloupotrebi lekova. Zbog toga funkcije jetre pomoćnu standardnih testova treba kontrolisati i pre i tokom lečenja.

Naltrekson može pokrenuti apstinencijalni sindrom kod pacijenata zavisnih od opoida: znaci i simptomima mogu se razviti za 5 minuta i trajati dva dana, tj. do 48 sati. Tada lečenje treba da bude simptomatsko i ponekad je potrebno primeniti i opoide. Nalokson hidrohlorid se preporučuje za utvrđivanje korišćenja opoida; apstinencijalni sindrom izazvan naloksonom kraće će trajati od onog koji izaziva naltrekson (REVIA®). Treba naglasiti i činjenicu da uzimanje visokih doza opoida tokom tretmana sa preparatom REVIA® često puta može da prouzrokuje simptome opasne po život. REVIA® 50 mg film tablete su ne-averzivna terapija, ne prouzrokuje mučninu kao posledicu uzimanja alkohola. Zbog toga se ne mogu javiti simptomi poput disulfiramske reakcije. REVIA® tablete mogu da dovedu do prolaznog povišenja dijastoličkog krvnog pritiska, zatim smanjenje

telesne temperature i frekvencije disanja. Nivo aktivnosti enzima transaminaze mogu da se povećaju tokom tretmana sa preparatom REVIA®. S obzirom da se naltrekson izlučuje uglavnom preko bubrega, bolesnici s poremećenom bubrežnom funkcijom moraju da budu pod posebnom kontrolom ( Jakovljević V.i sar.,2005).

### **Zaključak**

U više republika bivše Jugoslavije uključujući i našu zemlju poslednjih desetak godina uspešno je koristi naltrekson hidrohlorid pod različitim zaštićenim imenima, (Kažić T,2005),što govori o velikom broju bolesnika zavisnika od heroina i hroničnih alkoholičara za uspešno održavanje apsintencije smanjivanjem "žudnje i nagradjujućeg efekta alkohola na organizam" koji su njime lečeni samo u našoj zemlji i više miliona pacijenata širom sveta za poslednjih 25 godina. Njegova podnošljivost je veoma dobro poznata, i u odnosu na zavidnu efikasnost, uz relativno prihvatljivu cenu, predstavlja razlog za ovaku široku primenu. U priloženoj administrativnoj i kliničkoj dokumentaciji nabrojana su najznačajnija preklinička, klinička i postmarketinška ispitivanja, sa uglavnom svim značajnim neželjenim dejstvima koja su zabeležena bilo iz razloga učestalosti ili kliničkog značaja. Takodje su opisane i najznačajnije interakcije sa drugim lekovima posebno sa onima koji se često upotrebljavaju u neuropsihofrmakologiji i kliničkoj faramologiji u celini i kada se kod kliničke upotrebe javljaju značajne pojave. Isto tako navedene su i moguće kontraindikacije za primenu naltrekson hidrohlorida. Najveći broj neželjenih efekata pripada vegetativnom nervnom sistemu, gastrointestinalnom traktu, reverzibilni poremećaji transaminaza i funkcija jetre i kod centralnog i perifernog nervnog sistema. Po učestalosti zatim dolaze neuroendokrine, dermatološke, mišično-zglobne neželjene reakcije, glavobolja i astenični sindrom. Teže pojave u hematopoezi, metaboličkim i nutritivnim poremećajima veoma retke sa incidencijom od 0,1 do 0,5%. Zabeležene su nešto ozbiljnije neželjene pojave, takodje, sa veoma niskom incidencijom kao što su somnolencija, letargija.

## **9. PUBLIKOVANA I NEPUBLIKOVANA KLINIČKA ISPITIVANJA**

### **Zaključak**

Za registraciju leka koji je u kliničkoj upotrebi duže od 25 godina mnogobrojna klinička istraživanja su velikom broju publikovana u renomiranim stručnim i naučnim časopisima i publikacijama. Kliničke studije koje su u toku, kao i ona koja su u medjuvrmenu prekinuta nisu od većeg značaja pošto se lek pokazao bezbednim i efikasnim u kvalitetnom održavanju postignute apsintencije kod alkoholizma i drugih poremećaja zavisnosti. Medjutim, treba istaći da u poslednje vreme je smanjen i broj drugih lekova koji pokazuju negativni sinergizam i nepovoljnu interakciju sa naltrekson hidrohloridom u odnosu na podatke iz 90-tih godina. Ipak treba naglasiti da su neophodne dodatne, prospektivne, dvostruko slepe i kontrolisane studije posmarketinške studije sa dobrom kliničkom i faramološkom praksom radi eventualne potvrde ovih rezultata.

## 10. BIBLIOGRAFSKI PODACI

*Na kraju ovog izveštaja dat je spisak korišćene literature.*

### **Zaključak**

Prikazani bibliografski podaci su dobro odabrani i savremeni, s obzirom na veliki broj ispitivanja efikasnosti i bezbednosti naltreksona objavljenih tokom poslednjih 30 godina. Najnoviji podaci ukazuju na mogućnosti primene leka za različita indikaciona područja koji obuhvataju širok spektar različitih oblika bolesti zavisnosti, posebno alkoholizam i heroinsku zavisnost, zloupotrebu drugih opioidnih supstanci, neki oblici agresivnog i autoagresivnog ponasanja i dr. Stoga naltrexon hidrohlorid REVIA® treba da i dalje ostane u grupi antagonista opioidnih receptora. U bibliografskim jedinicama gde se navodi više od tri autora/koautora citirana su samo prva tri autora.

## 11. OSTALI PODACI O LEKU

### IZVEŠTAJ O PROCENI ADMINISTRATIVNE DOKUMENTACIJE

#### **1. Procena sažetka karakteristika leka**

Sažetak karakteristika leka je na odgovarajući način obuhvatio sve relevantne činjeice u vezi kvalitativnog i kvantitativnog sastava leka, kliničke efikasnosti, farmakoloških osobina, farmaceutskih specifičnosti sa dovoljno relevantnih kliničkih podataka koji obuhvataju: terapijske indikacije, doziranje i način primene, kontraindikacije, posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, interakcije naltrekson hidrohlorida sa drugim lekovima i druge vrste interakcija, uticaj leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama, neželjena dejstva i predoziranje. Ovde je, takodje, dat predlog režima izdavanja naltrekson hidrohlorida REVIA® film tableta od 50 mg tableta. Na korektan način dati su i farmakološki podaci o leku koji obuhvataju važnije činjeice vzane za farmakodinamske i farmakokinetičke podatke, pretkliničke podatke o bezbednosti leka. Isto tako na jasna način prezentovani su i farmaceutski podaci: lista ekscipijena, inkompatibilnost, rok upotrebe, posebne mere upozorenja pri čuvanju koji zapravo i nema sem da ne budu dostupna deci, priroda i sadržaj kontaktne ambalaže sa svim potrebnim podacima o nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet.

### **Zaključak**

**Ponudjeni tekst predloga sažetka leka treba u potpunosti prihvatiti jer je veoma pregledan i sadržajan.**

#### **2. Procena upustva za upotrebu leka**

Sadržaj upustva za upotrebu leka je u potpunosti adekvatan. Radi se o standardnom upustvu proizvođača koji se primenjuje u svim zemljama u kojima je naltrekson hidrohlorid registrovan. Upustvo je prevedeno od ovlašćenog sudskog tumača. Tekst je korektan, jasan, bez stilskih i drugih grešaka. U konačan tekst upustva potrebno je na kraju teksta navesti obavezne administrativne podatke koji se praktikuju u našoj zemlji, da se navede datum i broj rešenja o odbornoj registraciji i režim izdavanja leka, pakovanje, naziv proizvođača.

## Zaključak

Tekst sadržaja upusta za upotrebu leka treba u potpunosti prihvatiti bez dodatnih korekcija. U postojeći tekst upusta za upotrebu leka treba navesti i obavezne podatke koji se praktikuju u našoj zemlji, tj. da se navedne datum i broj rešenja o odobrenju registraciji, režim izdavanja leka, pakovanje i naziv proizvođača.

## 12. ZAKLJUČAK

Naltrekson hidrohlorid REVIA® je specifični antagonist opioidnih receptora i spada u specifičnu grupu psihorakamkoloških lekova. Sinetizovan je još polovinom 60-tih godina prošlog veka i u kliničku upotrebu je uveden pre više od dvadeset i pet godina. Danas je registrovan u 27 zemalja u svetu počev od svih zemalja EU, SAD, Kanade, Japana, Australije uključujući i našu zemlju. Ovaj lek je u međuvremenu koristilo više miliona pacijenata širom sveta. Jedan je od najčešće primenjivanih antagonista opioidnih receptora. Naltrokson hidrohlorid REVIA® je detaljno klinički ispitan. Unet u organizam naltrekson hidrohlorid se vrlo brzo resorbuje, njegova bioraspoloživost se donekle smanjuje na 80% pri prvom prolasku. U jetri se metaboliše na svoja dva farmakološki manje efikasna metabolita. Naltrekson hidrohlorid dobro se raspodeljuje po telesnim tkivima i tečnostima. Poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) naltreksona iznosi 10 sati. Uglavnom se izlučuje urinarnim putem u obliku svojih metabolita, a manji deo se izlučuje u nepromenjenom obliku oko 2%. U zanemarljivim količinama se nalazimo u fecesu.

On spada u grupu blokatora opioidnih receptora ( $\mu$ -receptori i  $PO_3$ ). On svoj efekat ostvaruje najvećim delom blokirajući navedne opioidne receptore poboljšavajući održavanje uspostavljene apstinencije kod alkoholizma i drugih poremećaja zavisnosti smanjujući žudnju za psihoaktivnim supstancama i eufinergičko delovanje psihoaktivnih supstanci (PAS) smanjujući pri tome rizik od novih recidiva, relapsa kod različitih oblika zavisnosti. Ispoljava neznatno anksiolitičko i antiagresivno delovanje zbog čega se i primenjuje kod nekih specifičnih sindroma agresije i autoagresije.

Najveći broj kliničkih ispitivanja naltrekson hidrohlorida REVIA® bila su kontrolisana (duplo slepa), kontrolisana placebo ili aktivnim supstancijama) i komparativna multicentrična ispitivanja (u poredjenju sa svim drugim lekovima iz grupe antagonista opioidnih receptora). Rezultati su pokazali da je naltrekson hidrohlorid prvenstveno lek izbora za pudupiranje uspostavljene apstinencije kod različitih oblika oblesti zavisnosti. Pored toga ima blaži anksiolitički i antiagresivni efekat, uz zanemarljive kliničke manifestacije koji proističu na delovanje drugih neurotransmiterskih sistema u CNS-u. Naltrekson hidrohlorid REVIA® je indikovano kod različitih vrsta bolesti zavisnosti, nekih sindroma sa agresijom i autoagresijom kod oraslih osoba uz kombinaciji sa drugim psihosocijalnim i psihoterapijskim metodama. Zbog svega toga naltrekson hidrohlorid je često lek prvog izbora kod lečenja hroničnog alkoholizma, narkomanije naročito heroinomanije, i nekih drugih opijatskih zavisnosti.

Lek se primenjuje peroralno u incijalnoj dozi od 25 do 50 mg /dan koja se može dati u jednoj pojedinačnoj dozi. Najveća dnevna doza je do 100 mg. Za sada nema dovoljno iskustva kod primene kod starijih osoba, a kod dece i mlađjih adolesenata do 18 godine života lek se ne preporučuje jer bezbedna primena kod dece nije utvrđena.

Doza održavanja i dužina lečenja zavisi od pojedinačnog slučaja i u proseku može da traje do 3 meseca, a po potrebi i duže do godinu dana.

Najčešća neželjena dejstva naltrekson hidrohlorida REVIA® su blagog i umerenog intenziteta i reverzibilne su prirode. To je obično pojačani poremećaji spavanja, anksioznosti, nervoze, bolovi u stomaku i grčevi, nauzeja i/ili povraćanje, pasivnost, bolovi u zglobovima i mišićima, i glavobolja čija incidencija iznosi nešto više od 10%. Sa manjom učestalošću, incidencijom ispod 10% detoksisokavnih zavisnika od opida je imalo: gubitak apetita, proliv, zatvor, gubitak težine, pojačanu žeđ, pojačana napetost, umerena depresivnost, razdražljivost, vrtoglavica, opse po koži, zakasnela ejakulacija i redje impotencija, groznica, bol u grudima, pojačano znojenje i suzenje.

Takodje su opisani samo pojedinačni slučajevi abnormalnosti testova funkcije jetre. Naltrekson hidrohlorid REVIA® je kontraindikovan tokom trudnoće i laktacije, teške insuficijencije jetre i akutnog hepatitisa, uzimanje opioidnih analgetika, zatim kod bolesnika zavisnih od opida kod kojih nije uspela detoksikacija kao i pacijenti sa akutnim simptomima apstinecijalne krize i sa pozitivnim testom urina na opoide i kao i sa izraženim simptomima apstinencijalne krize posle uzimanja nalokson hidrohlorida.

Naltrekson hidrohlorid REVIA® ima veoma povoljan indeks korist/rizik pošto je veoma efikasan i siguran lek čija letalna doza (LD) u slučaju intoksikacije iznosi više od 10 dnevnih dozvoljenih doza, odnosno Letalni toksični indeks (LTI- 1 smrtni slučaj na milion presprepcija leka). Zbog snažnog terapijskog dejstva i manje neželjenih efekata od većine lekova slične terapijske efikasnosti, naltrekson hidrohlorid ostaje jedan od referentnih lekova iz grupe antagonista opioidnih receptora sa kojima se mogu poredjivati novi preparati, lekovi REVIA® film tablete od 50 mg obezbeđuju brz početak dejstva. Najčešće se preporučuje trajanje tretmana od najmanje 3 meseca, koje se može produžiti zavisno od kliničkih rezultata. Naltrekson hidrohlorid ne uzrokuje ni psihičku ni fizičku zavisnost. Tokom dugotrajnog tretmana nema smanjenja opioidnog antagonističkog delovanja naltreksona. Ovakva farmaceutska formulacija treba da zadovolji optimalnu terapijsku efikasnost i duže održavanje uspostavljene apstinencije i smanjenje rizika od novih recidiva, relapsa zavisničkog ponašanja. Zadovoljavajuće jednokratno doziranje je svakako značajno za dobru komplijansu. REVIA® tablete su ispitivane u studijama bioekvivalencije, koje su pokazale da lek pokazuje sličnu biološku raspoloživost kao i drugi zaštićeni oblici koji se upotrebljavaju širom sveta tako da za njegovu registraciju nisu potrebne nove studije bioekvivalencije i kliničko ispitivanje.

### 13. MIŠLJENJE I PREDLOG

Celokupna stručna i administrativna dokumentacija koja je razmatrana veoma korektno, stručno i visoko profesionalno je uradjena i nema primedbi bilo koje vrste na analiziranu dokumentaciju dostavljenu od strane Agencije. Prema opisanim farmakološkim karakteristikama i rezultata velikog broja dobro dizajniranih kliničkih studija i sada široke primene u preko 27 zemalja sveta uključujući sve one sa veoma strogom legistativom za registraciju i uvođenje leka u kliničku praksu, mišljenja smo da REVIA® ( *naltrekson hidrohlorid*) obogaćuje materiju mediku u našoj zemlji i predstavlja korisnu dopunu postojećoj paleti lekova za tretman različitih vrsta bolesti zavisnosti.

Farmakološke karakteristike, posebno mestu u spektru palete lekova koji, podupiru i poboljšavaju kvalitet apstinencije i značajno smanjuju žudnju sa psihoaktivnim supstancama, klinička efikasnost i bezbednost leka dokazana brojnim adekvatnim studijama u velikom broju zemalja tokom proteklih dvadeset godina koliko je naltrekson hidrohlorid u većoj upotrebi, i brojne prednosti sa farmakoekonomskog aspekta i to ne samo povoljan indeks korist/rizik, već i prihvatljiva cena leka, čine veoma visoku stručnu ocenu za pozitivan predlog da se u potpunosti prihvati priložena dokumentacija Agenciji za lekove i da se odobri registracija REVIA-e® ( *naltrekson hidrohlorid* ) u obliku film tableta od 50 mg i stavi u promet u našoj zemlji.

Stoga s posebnim zadovoljstvom predlažem da se prihvati celokupna podneta klinička i administrativna dokumentacija (**SPC i PIL**) za lek **REVIA**®, film tablete 28x 50 mg, (blister sa 4 x7 film tableta u kartonskoj kutiji) proizvođača **TOREX CHIESE PHARMA GmbH iz Beča, Austrija i BROSTOL MYERS SQUIBB S.L. iz Espluges de Liobregat, Španija** koje zastupa **PROVIDENS d.o.o. iz Beograda, Alekse Nenadovića br 24** i da se lek registruje i izda dozvola od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije za njegovu primenu u našoj zemlji.

Beograd, 15. Juna 2006.god.

Prof dr Marko Munjiza,

Ekspert za procenu kliničke  
dokumentacije Agencije za  
lekove i medicinska sredstva Srbije

#### **14.. BIBLIOGRAFSKI PODACI**

*( Spisak korišćene literature)*

Ali R, McGregor C, White JM et al: Comparison of opioid detoxification under anesthetic with standard inpatient detoxification prior to naltrexone maintenance therapy: Six month follow-up, Drug Alcohol dependence 2000, 60 (suppl.1): S5.,

Alger S, SchwalbergMD, Biguouette JM et al: Effect of a trectylic antidepressant and opiate antagonist on binge/eating behavior in normoweight bulimic and obese, binge-eating subjects, Am J Clin Natur ,1991,53>865/71,(Dokumentacija proizvođača, Part IV, Vol. 8),.

Amal L Misro: Curent Status of Preclinical Research on Disposition, Pharmacocinetics, and Metabolizm of Naltrexone, Williams RE and Barette G (Eds):Naltrexone: Research Monograph,28, National Institute of on Drug Abuse, 1980., (Dokumentacija proizvođača: Nemerix® Clinical Documentation, Part IV, Vol.1,1998),.

Anton RF: Multiple family therapy and Naltrexone in the treatment of opiate dependence, Drug and Alcohol Dependence,1981,8:157-168 (Dokumentacija proizvođača, Nemerin®, Part IV, Vol. 8, 1998),.

Anton RF: Pharmacologic approaches to the managment of alcoholism, J Clin Psychiatry, 2001, 69 (suppl. 20):11.,

Arias-Horcajades F, Lopez-IborJJ; Ochoa E: Evolutive predictors in a naltrexone maintenance programme, Adicciones, 1996, ((4):479-500

Azrin NH, Sisson RW, Meyers R et al: Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy, J Beh Ther Exp Psychiaatry, 1982, 13(2):105-112.,

Backstrom CT, Beyl H, Boyl DT: Perzistence of symptoms of premenstrual tension in hysterectomized women, Brit J Obstet Gynecol, 1981,88: 530.,

Bazire,S: Psychotropic Drug Directory 2004 (The profesional pocket hanbook & aide memeorie-naltrexone), Fivepin Publishing Limited,Saisbury , UK, 2003,151.,

Berstein GA, Hough JR, Mitchell JE et al: Effects of narcotic antagonist on self-injurious behavior, a simple case study, J Am Acad Child Adolec Psychiatry,1987,26:886-889.,

Bertoletti M, Ferrari A, Vitale G et al: Bioavailabiliy of naltrexone and 6-beta naltrexol after oral naltrexone administration in patients with liver cirrhosis, hepatology,1993, 18(4):312A

Buntwal N, Bearn J, Gossop M et al: Naltrexone and lofexidine combination, Drug and Alcohol dependence, 2000,59( 2): 183-188.,

Cami J, Farre M: Drug addiction, N Engl J Med,2003, 349:975.,

Cerić I: Apstinencijalni sindromi izazvani psihoaktivnim supstancama F10 (Apstinencijalni sindromi kod opijata i opoida), u: Lokar J(ur): Klinička psihofarmakologija, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1989,180-186.,

Chanmugam AS, Hengeller M, Ezenkwele U: Development of rhabdomyolysis after rapid opioid detoxification with subsutaneous naltrexonemaintenance therapy, Acad Emerg Med 2000,7(3): 303-305.,

Chick DJ: Clinical Expert Report (DuP 393-Naltrexone hydrochloride), DuPont Pharma,1995,1-22.,

Chick J: Substance Abusus at Work, IN: Adams P,Bahter P,Lee WR (eds): Hunters Disease of Occuopation, 8th Edition, Arnold, London,1994.

Chick J, Gough K, Falkowski W et al: Disulfiram treatmen of alcoholism, Brit J of Psychiatry, 1992, 161:84-112.,

Chick J, Anton R, Checinski K et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or aubuse, Alcohol and Alcoholism, 2000, 35(6): 587-593.,

Choung CT et al: Clinical trial of naltrexone in premenstrual syndrome, Obst Gynecol, 1988,72: 332-336.,

Comer SD, Colins ED, Kleber HD et al: Depot naltrexone: long lasting antagonism of the effects of heroin in humans, psychopharmacology 2002,159 (4).351-360.,

Cone EJ et al: The urinary excretion profile of naltrexone and metabolits in man, Drug Metabolism and Disposition, 1974,Vol.2, No2(Dokumentacija proizvođača: Nemerix®, Clinical Dokumentation , Part IV, Vol.1,1988).,

Cornish JW, Metzger D, Woody GE et al: Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers, Journal of Substance Abuse Treatment,1997, 14(6): 529-534.,

Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF: The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The naltrexone Usage Study Group, Arch of Gen Psychiat 1997, 54(12):1130-1135.,

Dackis CA, O'Brein CP: Cocaine dependence : a disease of the brain's reward centers, J Sub st Abuse Treat ,2001, 21:111.,

Davison AF: Quantitative analysis of naltrexone and its major metabolite 6-beta-naltrexol, in human plasma by liquid-liquid extraction and reverse-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection, 1994 (Dokumentacija proizvođača: Pharmaceutical Development: Report No DM& P94-010, Drug Metabolism and Pharmaceutics Seham Development The Du-Point Marck Pharmaceutical Comp., Part II, Vol.3, 1998, pp166-208).,

Dougherty RJ, Gates R: Naltrexone (Revia) in the treatment of opioid-dependent health care professionals, Southern Medical Journal, 1999, 92(10): S 30.,

Eissenberg T, Bigelow GE, Strain EC et al: Dose-related efficacy of levomethadyl acetate for treatment of opioid dependence: a randomized clinical trial, JAMA, 1997, 277:1945.,

FDA, Division of neuropharmacology. Supplementary suggestions for preparing an integrated summary of information in an original submission and for organizing information in periodic safety updates, 1987.,

Farren CK, O'Malley S: A pilot double blind placebo controlled trial of sertraline with naltrexone in the treatment of opiate dependence, Am J Addict, 2002, 11(3):228-234.,

Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR et al: Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration cooperative study, JAMA, 1986, 256(11):1449-1455.,

Hamilton RJ, Olmeda RE, Shah S et al: Complication of ultrarapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets, Acad Emerg Med 2002, 9(1): 63-68.,

Heinala P, Alho H, Kiiianmaa K et al: Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double blind, placebo-controlled trial, Journal of Clinical Psychopharmacology, 2001, 21(3): 287-292.

Hulse GK, O'Neill G, Pereira C et al: Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal naltrexone exposure, Aust NZ Obstet Gynecol 2001, 41 (4):424-428.

Ivanović Lj (ur): Registar lekova, Centar za informacije o lekovima Apotekarska ustanova, Beograd, 516, 2004

Jakovljević M i Paunović V: Neurobiološke osnove psihofarmakologije, u: Lokar J (ur): Klinička psihofarmakoterapija, Medicinska knjiga Beograd-Zabreg, 1990, 11-58.,

Jakovljević V i Sabo A (ur i počasni urednik Stanulović M.): Lekovi u prometu 2005(Priručnik o lekovima i njihovoj primeni, ATC klasifikacija),Otrtomedics, Novi Sad-Beograd-Kosovska Mitrovica-Podgorica,2005,

Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH et al: Principles and Practice of Psychopharmacology, Williams and Wilkins, Baltimore, 227-232, 528,1993.,

Johnson BA, Ait-Daoud N, Prihoda TJ: Combining ondasteron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: From hypotheses to preliminary clinical evidence, Alcoholism - Clinical and Experimental Research, 2000, 24(5): 737-742.,

Jonson BA, Ait-Daout N., Prihoda TJ:Combining ondasterone and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypoteheses to preliminary clinical evidence, Alcohol Clin Exp Res,2000,24:737.,

Garbutt JC, West SL, Carey TS et al: Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence JAMA, 1999, 281(14): 1318-1325.,

Gera G, Zaimovic A, Rustichelli P et al: Rapid opiate detoxication in outpatient treatment: Relationship with naltrexone compliance, Journal of Substance Abuse Treatment 2000, 18(2): 185-191.,

Greingl H et al: Acta Psych Scand,2001, 103: 234-236.,

Govin LR, Farrell M, Ali RL et al: Alfa2-adrenergic antagonist in opioid withdrawal addiction, 2002, 97:49.,

Gutierrez-Cienfuegos E, Saiz-Martinez, PM, Gonzalez-Garicia-Portilla MP et al: Profile of good responders to naltrexone maintenance programmes, Adicciones, 1998, 10(4): 321-333.,

Gutierrez M, Ballesteros J, Gonzalez-Oliveros R, RuzideApodatka J: Retention rates in two naltrexone programmes for herion addicts in Vitoria,Spain European Psychiatry,1995, 10(4): 183-188.,

Kažić T. Gotovi lekovi, Integra, Beograd, 2005.,

Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgh W et al: Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophreina patinents and new hypotesis on schizophreina, Neurosci Left,1980,20: 379-382.,

Kleber HD, 1985: Final Report Double-Blind Placebo-Controled Study Administrated by the National Academy of Sciencies, To Evaluative the Safety of the Narcotic Antagonist Naltrexone, (Dokumentacija proizvođača: Nemerix® Clinical Documentation ,Part. IV, Vol.2,1998,pp 6-348).,

Klein KP: Clinical Expert Report Opoird Addiction, DuP-393- Naltrexone hydrochloride,, data of report 1.08.1998, The DuPoint Merck Pharmaceutical Company (Dokumentacija proizvođača).,

Klein KP:Ref. No:11601.00.00, DuP-393-104 (Studija o bioekvivaleniji naltreksona), 1994, (Dokumentacija proizvođača).

Kob GF, Nestler EJ:The neurobiology of drug addiction, J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1997, 9:482.,

Kranzler HR, Modesto-Lowe V, VanKirk J: Naltrexone vs. nefazadone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial, neuropsychopharmacology,2000,22(5): 493-503.,

Krystal JH,Cramer JA, Krol JF et al: An in the treatment of alcohol dependence, N England J Med,2001,345:1734.,

Landabaso MA; FrenandezDeCorres B, Sancz J et al: Opioid addicts in antagonist program A follow-up study(1990-1993), Adicciones,1996, 8(1):67-74.,

Landabaso MA, Iraugi I, Juminez-Lerma JM et al: A randomised trial of adding fluoxetine to a naltrexone treatment programme for heroin addicts, Addiction,1998, 93(5): 739-744.,

Landabaso MAIraugri I, Sanz J et al: Naltrexone in the treatment of alcoholism. Two -year follow-up results, European Journal of Psychiatry, 1999, 13(2): 97-105.,

Langer SZ: Presynaptic regulation of monoaminergic neurons, in: Meltzer HY (ed), Psychopharmacology, The Third Generation Of Progress, Raven Press, New York, 151-157, 1987.,

Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE: Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standardised clinical setting, Me J Aust 2002, 176(11): 530-534.,

Litha A. Paula: A Single dose crossover study in walth male voluntaries to determine the in vivo bioequivalence of a new formulation of 50 mg Trexan®(Naltrexon Hcl),tablets,1994, The Du Point Marck Pharmaceutical Company Clinical research and Development, Wilington DE, (Dokumentacija proizvođača:Part II, Vol 3),.

Lokar J (ur): Klinička psihofarmkoterapija (..Naltrekson),Medicinska knjiga Beograd-Zagreb,1990, 46,183,294 i 295.,

MAA, Naltreyone Hydrochloride, New Formulation (Clinical Study Report-Trexan®, (Dokumentacija proizvođača:DuP-393-104, Par II, Vol III)

Mangado O, Horcajadas A, Hernadez T: Alcohol dependence treatment with naltrexone: safety assesment, Acts Espanolas de Psiquiatria,2000, 28(3):161-168.,

Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO et al: A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCL for alcohol dependence, Alcohol Clin Exp Res,1992; 18(5): 1162-1167.,

Melus Moreno, R, GutierrezRosado T: Naltrexone maintenance program: Twelve-month follow-up, *Adicciones*, 1986, 8(1):5-18,

Meltzer Y Herbert (ED): *Psychopharmacology, The Third of Progress*, Raven Press, 1987pp.832, 1226-1230, 1291-1292,, 1471, 1481, 1527.

Milovanović D, Milovanović S i sar.: *Klinička psihofarmakoterapija, V dopunjeno i preradjeno izdanje, "Barex"*, Beograd, 120-121, 2005.,

Moris PL, Hopwood M, Whelan G et al: Naltrexone for alcohol dependence: a randomised controlled trial, *Addiction* 2001, 96:110:1565-1573.,

Myers RD, Borg S, Massberg R: Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey, *Alcohol*, 1986, 3:383-388.,

Nibbelink WD: Naltrexone hydrochloride-Clinical Expert Statement (Dokumentacija proizvođača), 1995.,

O'Brein CP, Greenstein RA, Mintz J, Woody GE: Clinical experience with naltrexone, *Am J of Drug and Alcohol Abuse*, 1975, 2:365-377.,

O'Malley SS, Krishnan SS, Farren C et al: naltrexone- induced nausea in patients treated for alcohol dependence: Clinical predictors and evidence for opioid-mediated effects, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2000, 20(1): 69-76.,

Oncken C, VanKirk J, Kranzler HR: Adverse effects of oral naltrexone: Analysis of data from two clinical trials, *psychopharmacology*, 2001, 154( 4): 397-402.,

Oslin D, Liberto JG, O'Brien J et al: Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence, *Am J of Geriatric Psychiatry*, 1997, 5(4): 324-332.,

O'Malley S, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS et al: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence, a controlled study, *Arc gen Psychiatry* 1992, 49: 881-887.,

Martin WR, Jasinski DR, Mansky PA: Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence, effects in man, *Arch Gen Psychiatry*, 1973, 28:784-791.,

Navaratnam V, Jamaludin A, Raman N et al: Determination of naltrexone dosage for narcotic agonist blockade in detoxified Asian addicts, *Drug and Alcohol Dependence*, 1994, 34(3):231-236.,

Paunović VR i Babinski T: Kateholamini, u: Paunović VR i Babinski T: *Biološka psihijatrija I, Molekularna osnova mentalnih procesa*, Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, 159-195., 1995.,

Peet M and Behagel H: A decade of scientific development, *Br J Clin Pharmacol*, 5: 55-95, 1978.,

Pinder RM: The Pharmacologic Rationale for the Clinical Use of Naltrexone As An Adjuvant Treatment for Alcohol Dependence, *Journal of Clinical Psychiatry*, 58:111, 501-508, 1997.,

Pozzi G, Conte G, DeRisio S: Combined use of trazodone-naltrexone versus clonidine-naltrexone in rapid withdrawal from methadone treatment A comparative inpatient study, *Drug and Alcohol dependence*, 2000,59(3): 287-94.,

Prescormn S, Flockhaert D: Guide to psychotropic drugs interactions, *Primary Psychiatry*, Vol.11,2:39-60, 2004.

Reynolds James EF (Ed): *Martindale the Extra Pharmacopoeia*, Thirty-first Edition, Royal Pharmaceutical Society, London, 1996,p. 988.,

Resnick RB, Volavka J, Freedman AM et al: Studies of EN-1639A ( naltrexone): a new narcotic antagonist, *Am J. of Psychiatry*,1974, 131: 646-650.,

Rosenbaum FJ, Arana WG, Hyman ES, Lobbate AL and Fava M (Eds): *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*,Fifth Edition, Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia-Baltimore, 2005,215-216 223-225,

Rubio G, Jiminez-Arriero MA, Ponce g et al: Naloxone versus acamprosate; one year follow-up of alcohol dependence treatment, *Alcohol Alcoholism*,2001,36:419.,

Sax DS, Kometsky C, Kim A et al: Lack of hepatotoxicity with naltrexone treatment, *J Clin Pharmacol* 1994; 34:898-901

Schatzberg FA, Nemeroff BC (Eds): *Textbook of Psychopharmacotherapy*, Second Edition, The American Psychiatric Press, Washington DC-London, 1998,pp.832-834, 852-853,861, 874-876.,

Schatzberg AF,Cole JO and Debatista C: *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 4th ed, American Psychiatric Press,(APA), Washington DC, 89, 2003.,

Seoane A, Carrasco G, Cabre L et al: Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success, *British Journal of Psychiatry*,1997, 56( Oct): 340-345.,

Sideroff SI,Charuvastira Jarvik ME: Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist, naltrexone, *Am J of Drug and Alcohol Abuse*,1978,5:415-423.,

Sole AG: Naltrexone in the treatment of alcoholism. Clinical evolution, safety and efficacy in a sample of 198 patients., *Medicina Clinica*,2001, 116( 14):526-532.,

Stahl SM:*Essential Psychopharmacology*,University Cambridge Press, 61-69,86, 1996.,

Study DuP-393-104, Clinical Study Report, Appendix H, Supportive Documentacion, Section 1,0; Individual Support Data, Section 2.0: Statistical Documentacia, Part VIII,Vol.2.

Study Medication Period Abnormal Findings, Subject Frequencies on Laboratory Data (Tabelarni pregled rezultata kratkoročnih i longitudinalnih kliničkih studija, u: (Dokumentacija proizvođača: Nemexin® Clinical Documentation, Part IV, Vol.2, 1998).,

Rabinowitz J, Cohen H, Tarrasch R, Kotler M: Compliance to naltrexone after ultra-rapid opiate detoxification. an open label naturalistic study, *Drug and Alcohol Dependence*, 1997, 47(2): 77-86.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM i Moore PK: Farmakologija, peto izdanje, prvo sprsko izdanje, Delta status i Nauka Beograd, 2005, pp. 204, 575, 583 i 608.,

Ravson RA, Glayer M, Callaghan EJ: Naltrexone and behavior therapy for heroin addiction, NIDA Research Monograph 1979, 25:25-43.,

Roth A, Hogan I, Farren C: Naltrexone plus group therapy for the treatment of opiate-abusing health-care professionals, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1997, 14(1):19-22

Thompson P et al: *Am J Mental Retard*, 1994, 99:85-102.,

Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR et al: naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine, *Drug and Alcohol Dependence* 1999, 56(3): 181-190.,

Varagić M V i Milošević P M: Farmakologija ( Naltretson), XIX, preradjeno i dopunjeno izdanje, *Elit•Medica*, 167, 170, 208 i 212-213, 2004.,

Verebey K, Volavka J, Savatore J et al: Naltrexone: Disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing, sponzored by the national Institute on Drug Abuse, Curent No: ADM-45-74-133 and Grant No DA 00073 , pp. 315-327(Dokumentacija proizvođača, Part 3, Vol 2).,

Volpicelly JR, Davis MA, Olgin JE: Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption, *Life Sci*, 1986, 38: 841-847.,

Volpicelli JR, Alterman JR, Hayashida M, O'brein CP: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence, *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49: 876-880.,

Volpicelli JR, Alterman AJ, Hayashida M, O'Brien CP: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence, *Arch gen Psychiat* 1992, 49: 876-880.,

VonBardeleben U, Knoch H, Biedert E et al: Randomized open efficacy study of naltrexone vs. acamprosate vs. disulfiram combined with cognitive-behavioral psychotherapy in preventing alcohol relapse, *Bibliotheca Psychiatrica*, 1999, 168:45-48.,

Vorstenbosch CG: Van de Binding of org GB 94, to human plasma proteins, Organon Scientific Development Group, release Report No1755, 1985.,

Wehrenberg WB, Wardlow SL, Frantz AG et al: Beta-endorphin in hypophysal portal blood: variations throughout the menstrual cycle, *Endocrinology*, 1982, 14: 879-881.,

White and Suhultz ,Am J Psych,2000, 157:1574-1582.,

William R, Marin RW wt al: Naltrexone, an Antagonist for the Treatment of Herion Dependence, Arc Gen Psychiatry, 1973,Vol.28: 783-791.(Dokumentacija proizvođača: Nemerix®, Clinical Documentation, Part IV, Vol.1,1988).

Willemesen-Swinkels et al.: Arch Gen Psychiatry, 1995,52:766-773.,

Young JG et al: Persavie development Disorders, In: Kaplan HI, Sadock BJ (Eds): Comprehensive teekstbook of Psychiatry, 5th Edition, Vol.2., Baltimore, Williams & Wilkins,1989, 1788-1800.,

Živkov-Starčević M, Krajgher-Guzina A i Tadić N: Primena pojedinih grupa psihofarmaka u lečenju psihijatrijskih poremećaja mentalno subnormalnih osoba, u: Lokar J (ur): Klinička psihofarmakoterapija, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1990,292-295.,

## **Zaključak**

**Prikazani bibliografski podaci su dobro odabrani i savremeni, s obzirom na veliki broj ispitivanja efikasnosti i bezbednosti naltrekson hidrohlorida objavljenih tokom poslednjih 30 godina. Najnoviji podaci ukazuju na mogućnosti primene leka za različita indikaciona područja koji obuhvataju širok spektar poremećaja i bolesti zavisnosti, naročito alkoholizam, neke oblike narkomanije i to pre svega kod zloupotrebe heroina, zatim kod tabletomanije na opioidne analgetike, neke oblike tzv. eretetičnog ponašanja kod odraslih mentalno retardiranih i autističnih osoba, zatim kod sindroma fragilnog X hromozoma, poremećaja ishrane bulimija/mentalna anoreksija, premenstrualna napetost (PMS) i dr. I pored svega navedenog mišljenja smo da NALTREKSON HIDROHLORID REVIA® treba i dalje treba da ostane u grupi antagonista opioidnih receptora. U bibliografskim jedinicama gde se navodi više od tri autora/koautora citirana su uglavnom samo prva tri autora.**

## 15. OSNOVNI BIOGRAFSKI PODACI AUTORA IZVEŠTAJA

Dr Marko Munjiza rođen je 22. aprila 1943 godine u Ljubitovici-Trogir, Hrvatska

### o *Studije i usavršavanje:*

1. Medicinski fakultet u Novom Sadu šk. 1964/65. god. do 1965/66. školske godine,
2. Medicinski fakultet u Beogradu 1966/67 do 1968/69. školske godine,
3. Diplomirao na Medicinskom fakultetu u Beogradu 23. februara 1970. godine, sa prosečnom ocenom 9,12 (stipendista univerziteta tokom redovnih studija),
4. Posdiplomske studije (magistratura) o primeni epidemiološkog metoda i matematičkih modela u psihijatriji (magistrirao na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1974. godine),
5. Specijalizacija iz neuropsihijatrije 1973-1976. (specijalistički ispit položio sa odličnim uspehom juna 1976. godine),
6. Doktorska disertacija iz socijalne psihijatrije, juli 1980. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu,
7. Subspecijalizacija iz kliničke farmakologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1989-1991. godine,
8. Stručno usavršavanje na psihijatrijskim klinikama u Zagrebu, Ljubljani, Sarajevu, dva puta na Institutu za psihijatriju Univerziteta u Londonu i Little-Mor Hospital u Oxford-u.

### o *Profesionalna delatnost i članstvo u stručnim i naučnim udruženjima:*

1. Evropsko udruženje psihijatara u Strazburu, 1990-
2. Evropski kolegijum iz neurofarmakologije Utreht. 1992.-
3. Medjunarodno udruženje za neuro-imaging tehnike u psihijatriji, Visburg, 1991-2001.,
4. Medjunarodno udruženje za primenu cost-benefit analize u psihijatriji, Milano 1990.-1996.,
5. Medjunarodno udruženje za prvu psihotičnu epizodu, Sidnej 1996 -
6. Član više sekcija Srpskog lekarskog društva SLD( za prevenciju suicida, psihijatrijska sekcija i dr.)
7. Naučno-istraživačko odeljenje Zavoda za mentalno zdravlje u Beogradu 1971-1973. god. ,
8. Odeljenje za alkoholizam ZMZ 1971-1974. god. ,
9. Odsek za psihoze Dnevne bolnice Instituta za mentalno zdravlje 1976-
10. Rukovodilac Centra za psihofarmakologiju sa laboratorijom i apotekom IZMZ 1989-1992. god. ,
11. Odsek za depresije Dnevne bolnice IZMZ 1991-1993. god. ,
12. Koordinator Bloka za psihoterapiju i socioterapiju Instituta za mentalno zdravlje i član Užeg stručnog kolegijuma IZMZ
13. Asistent na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1980-1987. god. ,
14. Docent na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1987-1992. god. ,
15. Vanredni profesor iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1992-1997. god. ,
16. Redovni profesor iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu od 1997. godine ,

17. Stručni konsultant u Zavodu za umerenu mentalnu retardaciju u Sremčici kod Beograda,
18. Stručni konsultant u Dispanzeru za mentalno zdravlje Doma zdravlja Palilula 1988-1991,
19. Konsultant (oblast psihopatologije u neurologiji ) u bolnici 'Sveti Sava' u Beogradu 1998-2000. god. ,
20. Konsultat u Centru za mentalno zdravlje u Brčkom, Distrikt Brčko, Bi H,
21. Konsultant u Dnnevnoj bolnici Psihijatrijske bolnice u Kovinu 2005-
22. Ekspert za psihofarmakologiju i socijalnu psihijatriju Saveznog ministarstva za nauku, razvoj i tehnologiju SRJ. 1998-2000. godine. ,
23. Član Savezne komisije za registraciju lekova Saveznog ministarstva za zdravlje 1995-1998. godine.

o **Publikacije, stručni radovi i pedagoška aktivnost:**

1. Pet knjiga: Štampana doktorska disertacija u monografiju Munjiza M: "Afektivne psihoze u urbanoj sredini" sa dva dopunjena i izmenjena izdanja i dve inostrane recenzije( Prof. dr Michael Sheperd Univerziteta u Londonu i Prof. dr Norman Sartorius Odeljenje za mentalno zdravlje Svtske zdravstvene organizacije u Ženevi); Ostale publikacije: **a)** Munjiza M: Anksiolitici u kliničkoj praksi, "Krka", Novo Mesto, Slovenija, 1989, V+42; **b)** Munjiza M: Anksiozno-depresivni sindrom ( Od dijagnoze do terapije), Yusapharm, Beograd, 1994, V+51; **c)** Munjiza M: Akutne i hronične psihoze u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Elit. Medika, Beograd, 2005, **d)** Munjiza M: Delirijum i akutno konfuzno stanje u psihijatriji, neurologiji i somatskoj medicini, Elit. Medika, Beograd, 2005.
2. Više poglavlja u stručnim knjigama i publikacijama: **1.** Munjiza M: Primena epidemiološkog metoda u proučavanju hroničnih nezaraznih bolesti ,u: Mujović V i sar. Kardiologija, Medicinski fakultet, Beograd, 1992, 1-21; **2.** Munjiza M.: Klasifikacija psihijatrijskih poremećaja i poremećaja ponašanja, u: Munjiza M (ur): Klasifikacija psihijatrijskih poremećaja, Psihijatrija danas (suppl.), 1993, 42-123; **3.** Munjiza M, Socijalna patologija i klinička psihijatrija, u: Kaličanin P (ur): Psihijatrija-Etiopatogeneza, Medicinski fakultet, Beograd, 2001, 41-83; **4.** Munjiza M: Psihosocijalne posledice psihijatrijskih poremećaja, u: Kaličanin P (ur): Psihijatrija-Etiopatogeneza, Medicinski fakultet, Beograd, 2001, 121-146.; **5.** Munjiza M. Socijalno-patološke pojave, u: Morić-Petrović S (ur): Psihijatrija, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1988, 54-63.
3. 40. publikovanih radova u domaćim i međunarodnim referentnim časopisima,
4. Urednik i/ili recezent više stručnih monografija,
5. Više od 100 radova, članaka, rasprava i predavanja po pozivu na domaćim i inostranim simpozijumima i kongresima,
6. Saradnik ili istraživač u više naučno-istaživačkih i stručnih projekata,
7. Autor većeg broja kliničko-ekspertskih mišljenja iz oblasti neuropsihofrmakologije za Savezni komitet za zdravlje SRJ za registraciju, obnovu registracije i/ili dopune indikacija za lekove: diazepam, Remevita, Zrenjanin; paroxetin, GlaxoSmithKline; kvetiapin, Astra-Zeneca; venlafaxin, Wyeth Lederl Pharma; pentovit, Verofarm, Voronjež, gamibetal, Veko Beograd; neurontin, Pfizer
8. Mentor 25 kandidata za magisterijum, 5 za doktorsku disertaciju, 5 za naučna zvanja i 5 za zvanje primarijusa,

9. Rukovodilac većeg broja simpozijuma na domaćim i inostranim kongresima.
10. Član redakcionog odbora časopisa "Psihijatrija danas",
11. Rukovodilac magisterijuma iz socijalne psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1992 - 2005 godine,
12. Šef katedre za posle diplomске studije iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu od 2000-2004 god. ,
13. Član veća za naučno-istraživački rad IZMZ, Veća za posle diplomске studije (1974-1976, 2000-2004) i Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta.

Beograd, 5. Juna 2006. godine

Dr Marko Munjiza