

UNIVERZITET U BEOGRADU  
FARMACEUTSKI FAKULTET

Zorica S. Pejčić

**PRIMENA STATISTIČKIH PRISTUPA U PROCENI  
BRZINE I STEPENA RESORPCIJE I RAZVOJ  
POPULACIONOG FARMAKOKINETIČKOG MODELA  
KLOPIDOGRELA I NJегоVOG METABOLITA  
KLOPIDOGREL KARBOKSILNE KISELINE IZ  
GENERIČKIH LEKOVA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2025



UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF PHARMACY

Zorica S. Pejčić

**APPLICATION OF STATISTICAL APPROACHES IN THE  
ASSESSMENT OF RATE AND EXTENT OF ABSORPTION  
AND DEVELOPMENT OF A POPULATION  
PHARMACOKINETIC MODEL FOR CLOPIDOGREL AND  
ITS METABOLITE CLOPIDOGREL CARBOXYLIC ACID  
FROM GENERIC PRODUCTS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2025



**MENTOR:**

Dr sc. Katarina Vučićević, redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,  
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

---

**ČLANOVI KOMISIJE**

Dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,  
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

---

Dr sc. Marija Jovanović, vanredni profesor,  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,  
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

---

Dr sc. Valentina Topić Vučenović, docent,  
Univerzitet u Banjoj Luci - Medicinski fakultet

---

Datum odbrane:

---



*Dugujem neizmernu zahvalnost mojim dragim i cenjenim koleginicama, mentorki i članicama Komisije, na velikoj pomoći i podršci koju su mi pružale na ovom dugom i zahtevnom putu, na vremenu koje su izdvojile i znanju koje su delile sa mnom. Smatram se izuzetno srećnom i privilegovanom što imam priliku da sarađujem sa njima i učim od najboljih.*

*Zahvaljujem se mojim dragim koleginicama iz kancelarije, sa kojima živim radno i “razno” vreme i delim mnoge sate i minute, Branki, Snježani, Tanji i Danijeli, na bezrezervnoj podršci u svakom trenutku.*

*Hvala Bojani i Saši, na ljubavi.*





# Primena statističkih pristupa u proceni brzine i stepena resorpcije i razvoj populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i njegovog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline iz generičkih lekova

## Sažetak

Klopidogrel je inhibitor agregacije trombocita, prolek koji se posle *p.o.* primene brzo resorbije i intenzivno metaboliše, pre svega presistemski u jetri, pri čemu se veći deo primenjene doze konvertuje do neaktivnog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline, a manji deo, oko 15%, do aktivnog metabolita klopidogrel tiola, preko koga klopidogrel ostvaruje svoj efekat. Na tržištu je prisutno više generičkih lekova, za koje je potvrđena biološka ekvivalentnost sa istim referentnim lekom, dok između samih generičkih lekova nije direktno potvrđena. Budući da klopidogrel ima varijabilnu farmakokinetiku, kao i odgovor na terapiju ovim lekom, za kliničku praksu mogu biti značajne informacije o eventualnim razlikama između generičkih lekova u brzini i stepenu resorpcije, zbog kojih kod pacijenata potencijalno može da se poveća rizik od pojave neželjenih događaja. Cilj prvog dela disertacije bio je poređenje brzine i stepena resorpcije između 19 generičkih lekova klopidogrela, metodama indirektnog i direktnog poređenja, pri čemu su korišćeni rezultati studija biološke ekvivalentnosti koji uključuju primarne i/ili sekundarne podatke za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu. Cilj drugog dela istraživanja bio je karakterizacija procesa resorpcije i dispozicije klopidogrela, kao i njegove konverzije do klopidogrel karboksilne kiseline, kroz razvoj i validaciju združenog populacionog farmakokinetičkog modela, uz razmatranje faktora varijabilnosti, korišćenjem koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline i drugih dostupnih relevantnih primarnih podataka iz dve studije biološke ekvivalentnosti. Metodom prilagođenog indirektnog poređenja obrađeni su podaci za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu iz 19 studija biološke ekvivalentnosti i utvrđene su kombinacije generičkih lekova klopidogrela koje se mogu smatrati međusobno biološki ekvivalentnim i potencijalno zamenjivim u kliničkoj praksi (76%), kao i one za koje se zamena ne preporučuje. Direktnim poređenjem farmakokinetičkih parametara iz dve studije biološke ekvivalentnosti korišćenjem Student *t*-testa, utvrđena je sličnost između generičkih lekova ispitivanih u ovim studijama u pogledu stepena resorpcije klopidogrela i njegove konverzije do klopidogrel karboksilne kiseline, ali ne i u pogledu brzine ovih procesa. Budući da je klinički značaj stepena resorpcije veći u odnosu na brzinu ovog procesa, može se smatrati da između ova dva generička leka nema statistički značajne razlike u biološkoj raspoloživosti. Metodom nelinearnog modelovanja kombinovanja efekata razvijen je i validiran združeni semi-fiziološki populacioni farmakokinetički model klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, koji uključuje linearnu resorpciju sa 2 tranzitna prostora, hepatički prostor za opisivanje presistenskog metabolizma do metabolita, jednodimenzionalni model za klopidogrel, dvodimenzionalni model za klopidogrel karboksilnu kiselinu, linearnu eliminaciju ovog metabolita, alometrijsko skaliranje klirensa i volumena distribucije. Razvijeni model daje čvrstu osnovu za potencijalna buduća poboljšanja pri građenju složenijeg modela. Sprovedeno istraživanje koristi savremene metode analize sekundarnih i/ili primarnih podataka dostupnih za generičke lekove klopidogrela i pruža dodatne informacije o međusobnoj zamenjivosti lekova, koje mogu biti od koristi u kliničkoj praksi, te predstavlja iskorak u pravcu primene alternativnih metoda u svrhu poređenja biološke raspoloživosti lekova kod kojih nije pogodan standardni pristup predviđen aktuelnom regulativom.

**Ključne reči:** klopidogrel, klopidogrel karboksilna kiselina, resorpcija, biološka ekvivalentnost, generički lekovi, zamenjivost, populacioni farmakokinetički model

**Naučna oblast:** Farmacija

**Uža naučna oblast:** Farmakokinetika i klinička farmacija



# **Application of statistical approaches in the assessment of rate and extent of absorption and development of a population pharmacokinetic model for clopidogrel and its metabolite clopidogrel carboxylic acid from generic products**

## **Abstract**

Clopidogrel, a platelet aggregation inhibitor, is a prodrug that undergoes rapid absorption and extensive hepatic first-pass metabolism after *p.o.* administration. The majority of the dose is metabolized into the inactive metabolite clopidogrel carboxylic acid, while only about 15% is converted into the active metabolite clopidogrel thiol, responsible for the clopidogrel therapeutic effect. Given its variable pharmacokinetics and therapeutic response, understanding differences in the rate and extent of absorption between generic products is crucial, as these differences could potentially impact patient safety or therapeutic outcomes. Although generic products are individually bioequivalent to the reference drug, bioequivalence between generics has not been directly assessed. The dissertation aimed to address this gap through two main objectives. In the first part of the dissertation the aim was to compare the rate and extent of absorption between 19 generic clopidogrel drugs, using indirect and direct comparison methods, analyzing primary and/or secondary data for clopidogrel and clopidogrel carboxylic acid originated from the bioequivalence studies. The aim of the second part of the research was to characterize the process of absorption and disposition of clopidogrel, as well as its conversion to clopidogrel carboxylic acid, through the development and validation of a joint population pharmacokinetic model, considering also variability factors. Clopidogrel and clopidogrel carboxylic acid concentrations as well as other available relevant primary data from two bioequivalence studies were used for model development. Data for clopidogrel and clopidogrel carboxylic acid from 19 bioequivalence studies were analyzed using adjusted indirect comparison method, which allowed the identification of combinations of generic clopidogrel drugs that can be considered mutually bioequivalent and potentially interchangeable in clinical practice (76%), as well as those for which substitution is not recommended. A direct comparison of pharmacokinetic parameters from two bioequivalence studies using Student *t*-test showed similarity between the generic drugs from these studies in the extent of clopidogrel absorption and its conversion to clopidogrel carboxylic acid, but not in terms of the rate of these processes. Since the extent of absorption is clinically more important compared to the rate of this process, these differences were deemed not statistically significant. A joint semi-physiological population pharmacokinetic model for clopidogrel and clopidogrel carboxylic acid was developed and validated using the nonlinear mixed effects modeling approach. Model included linear absorption with 2 transit compartments, hepatic compartment for describing clopidogrel presystemic metabolism to metabolites, one-compartment model for clopidogrel, two-compartment model for clopidogrel carboxyl acid, linear elimination of this metabolite, allometric scaling of clearance and volume of distribution. The developed model provides a solid base for potential future improvements in building a more complex model. This research uses state-of-the-art methods for analyzing secondary and/or primary data available for generic clopidogrel drugs and provides additional information on interchangeability of these drugs, especially for cases where traditional regulatory approaches may not suffice. It provides additional data that can inform clinical decision-making and optimize the use of generic clopidogrel products in practice.

**Key words:** clopidogrel, clopidogrel carboxylic acid, absorption, bioequivalence, generic medicines, interchangeability, population pharmacokinetic model

**Scientific field:** Pharmacy

**Specific scientific field:** Pharmacokinetics and clinical pharmacy



# SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVODNA RAZMATRANJA .....</b>	<b>1</b>
1.1	Farmakokinetičke karakteristike klopidogrela.....	8
1.1.1	Resorpcija .....	1
1.1.2	Raspodela.....	4
1.1.3	Metabolizam .....	4
1.1.4	Izlučivanje .....	6
1.1.5	Varijabilnost farmakokinetike klopidogrela .....	6
1.2	Farmakometrijski modeli klopidogrela.....	8
1.2.1	Populacioni farmakokinetički modeli klopidogrela .....	8
1.2.2	Populacioni farmakodinamički modeli klopidogrela.....	9
1.2.3	Fiziološki zasnovani farmakokinetički modeli klopidogrela .....	10
1.3	Brzina i stepen resorpcije kao osnova biološke ekvivalentnosti.....	11
1.3.1	Osnovni koncepti biološke ekvivalentnosti .....	11
1.3.2	Studije biološke ekvivalentnosti.....	13
1.3.3	Ispitivanja biološke ekvivalentnosti generičkih lekova klopidogrela .....	16
1.4	Generička zamena lekova .....	17
<b>2</b>	<b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>23</b>
3.1	Plan ispitivanja i podaci.....	23
3.1.1	Podaci iz javnih Izveštaja procene studija biološke ekvivalentnosti .....	23
3.1.2	Podaci o koncentracijama leka i metabolita iz studija biološke ekvivalentnosti .....	25
3.2	Metodologija.....	27
3.2.1	Metoda prilagođenog indirektnog poređenja rezultata studija biološke ekvivalentnosti.....	27
3.2.2	Direktno poređenje farmakokinetičkih parametara procenjenih neprostornom analizom.....	30
3.2.3	Populaciona farmakokinetička analiza podataka .....	32
<b>4</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>35</b>
4.1	Prilagođeno indirektno poređenje rezultata studija biološke ekvivalentnosti generičkih lekova klopidogrela.....	35
4.2	Direktno poređenje farmakokinetičkih parametara procenjenih neprostornom analizom ..	52
4.3	Rezultati populacione farmakokinetičke analize .....	64
4.3.1	Deskriptivna analiza podataka .....	64
4.3.2	Gradenje populacionog združenog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline.....	65
4.3.3	Ispitivanje robustnosti finalnog modela .....	84
4.3.4	Validacija finalnog modela.....	88
<b>5</b>	<b>DISKUSIJA .....</b>	<b>91</b>
<b>6</b>	<b>ZAKLJUČCI .....</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>109</b>
<b>8</b>	<b>PRILOZI.....</b>	<b>121</b>
8.1	Spisak Slika .....	121
8.2	Spisak Tabela .....	125
8.3	Skraćenice i simboli.....	130

8.4	NONMEM kod finalnog modela.....	134
9	<i>BIOGRAFIJA KANDIDATA</i> .....	137
10	<i>IZJAVE</i> .....	138
10.1	Izjava o autorstvu .....	138
10.2	Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada .....	139
10.3	Izjava o korišćenju .....	140

# 1. UVODNA RAZMATRANJA

Klopidogrel je inhibitor agregacije trombocita koji pripada grupi tienopiridina druge generacije i koristi se za sekundarnu prevenciju aterotrombotskih i tromboembolijskih događaja u kliničkim stanjima kao što su infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, akutni koronarni sindrom, atrijska fibrilacija i sl. Klopidogrel je prolekt koji svoju aktivnost ostvaruje preko aktivnog metabolita klopidogrel tiola. Ovaj metabolit selektivno i ireverzibilno inhibira vezivanje adenozin-difosfata (ADP) za *P2Y12* receptore na trombocitima i na taj način sprečava ADP-posredovanu aktivaciju glikoprotein IIb/IIIa kompleksa, te inhibira aktivaciju i agregaciju trombocita. Usled ireverzibilnog vezivanja na zahvaćene trombocite, uticaj inhibicije traje čitavo vreme njihovog života u plazmi (oko 7-10 dana) (*Plavix SPC*). Do ponovnog uspostavljanja normalne trombocitne funkcije dolazi približno 7 dana posle poslednje primene klopidogrela, što je vreme potrebno za izmenu trombocita (*Ancrenaz et al, 2010*). Maksimalna inhibicija receptora *P2Y12* postiže se već 3-5 sati posle primene udarne doze klopidogrela od 300-600 mg, dok je posle primene doze od 75 mg jednom dnevno, za to potrebno 4-5 dana (*Gremmel i Panzer, 2011*). U skladu sa tim, lek se najčešće i primenjuje u početnoj udarnoj dozi od 300-600 mg, posle čega sledi doza održavanja od 75 mg dnevno (*Plavix SPC*).

Klopidogrel je uveden u terapiju 1997. godine, kada je kompanija *Sanofi* na tržište Sjedinjenih Američkih Država (*SAD*) stavila lek *Plavix* film tablete u jačinama 75 mg i 300 mg. Od tada se klopidogrel široko i uspešno primenjuje u terapiji, a 2010. godine *Plavix* je bio treći po redu najprodavaniji lek u *SAD* (*Lindsley, 2011*). Od 2009. godine pacijentima su, pored leka *Plavix*, dostupni i brojni generički lekovi klopidogrela drugih proizvođača, čime je povećana dostupnost klopidogrela pacijentima i snižena njegova cena.

Velika varijabilnost u odgovoru na klopidogrel predstavlja najveće ograničenje za njegovu primenu kao antitrombotičnog leka, budući da kod kardiovaskularnih pacijenata može da dovede do ishemijskih komplikacija ili krvarenja. Posle primene klopidogrela kod oko 5 - 40% pacijenata dolazi do neodgovarajućeg antitrombotičnog efekta leka. Kod pacijenata sa slabim odgovorom na klopidogrel, rizik od ponovljenih ishemijskih događaja je značajno povećan (*Combescure et al, 2010; O' Connor et al, 2012; De Miguel et al, 2008*). Budući da efikasnost klopidogrela zavisi od njegove konverzije do aktivnog metabolita, smanjena efikasnost klopidogrela može biti prouzrokovana genetskim polimorfizmom enzima koji učestvuju u njegovom metabolizmu, a pre svega izoenzima citohrom *P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19)* (*Karaźniewicz-Łada et al, 2014; Ancrenaz et al, 2010*). Pored toga, pokazano je da i drugi faktori mogu da predvide slabiji odgovor na klopidogrel, kao što su visok indeks telesne mase (engl. *body mass index - BMI*), prisustvo bolesti *diabetes mellitus* i starost (*Bonello-Palot et al, 2009; Hochholzer et al, 2010*). Genetski polimorfizam enzima *CYP2C19* odgovoran je i za pojačan odgovor na klopidogrel kod pacijenata koji ovaj lek brzo metabolizuju i koji su stoga u povećanom riziku od krvarenja tokom terapije klopidogrelom (*Cuisset et al, 2009; Sibbing et al, 2010*).

## 1.1 Farmakokinetičke karakteristike klopidogrela

U okviru ovog poglavlja biće reči o farmakokinetičkim karakteristikama klopidogrela, uzimajući u obzir rezultate kliničkih studija sprovedenih u cilju registracije generičkih lekova klopidogrela, ali i podataka iz kliničke prakse koji ukazuju na varijabilnost farmakokinetičkih parametara kod pacijenata na terapiji ovim lekom.

### 1.1.1 Resorpcija

Resorpcija klopidogrela je brza posle primene pojedinačne i ponovljene peroralne (*p.o.*) doze od 75 mg dnevno, tako da se već posle 45 minuta od primene, u plazmi postižu maksimalne koncentracije leka ( $C_{max}$ ) od približno 2,2-2,5 ng/mL, pri čemu se u crevima resorbuje i do jetre stigne najmanje 50% unete doze leka (*Plavix SPC*). Značajnu ulogu u resorpciji klopidogrela ima efluksni

transporter P-glikoproteina (*P-gp*), ispoljen na intestinalnim enterocitima, koji jedan deo leka odmah transportuje nazad u intestinalni lumen, što smanjuje njegovu bioraspoloživost (*Taubert et al, 2006; Fernando et al, 2011*). *In vitro* i *in vivo* istraživanja su potvrdila da polimorfizam *ABCB1* gena, odgovornog za sintezu *P-gp*, može da smanji resorpciju klopidogrela, a time i koncentracije klopidogrela i aktivnog metabolita, doprinoseći tako interindividualnoj varijabilnosti u odgovoru na klopidogrel. Pokazano je da pacijenti na terapiji klopidogrelom koji su nosioci homozigotne varijante alela C3435TT na navedenom genu, imaju niže koncentracije aktivnog metabolita klopidogrel tiola, i povećan rizik od rekurentnih ishemijskih događaja (*Taubert et al, 2006; Simon et al, 2009*). Klopidogrel pokazuje značajnu varijabilnost u procesu resorpcije, kao i na nivou ostalih farmakokinetičkih procesa (o čemu će više reči biti u okviru Poglavlja 1.1.5). U Tabeli 1.1. navedeni su farmakokinetički parametri za brzinu i stepen resorpcije klopidogrela, kao i ostali farmakokinetički parametri ovog leka, procenjeni posle *p.o.* primene klopidogrela u pojedinačnoj dozi od 75 mg i 300 mg.

**Tabela 1.1** Raspon srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara klopidogrela posle *p.o.* primene pojedinačnih doza klopidogrela od 75 mg i 300 mg

Farmakokinetički parametar [jedinica]	Doza = 75 mg	Doza = 300 mg
$C_{max}$ [ng/mL]	0,9 <sup>a</sup> - 4,4 <sup>b</sup>	4,5 <sup>c</sup> - 4,8 <sup>d</sup>
$AUC_{0-t}$ [ng·h/mL]	1,7 <sup>e</sup> - 12,0 <sup>b</sup>	10,4 <sup>d</sup> - 20,8 <sup>c</sup>
$AUC_{0-inf}$ [ng·h/mL]	1,8 <sup>e</sup> - 12,5 <sup>b</sup>	10,8 <sup>d</sup> - 21,8 <sup>c</sup>
$T_{max}$ [h]*	0,67 <sup>f</sup> - 1,4 <sup>c</sup>	1,2 <sup>c</sup> - 1,4 <sup>d</sup>
$T_{1/2el}$ [h]	1,7 <sup>e</sup> - 6,6 <sup>c</sup>	2,0 <sup>c</sup> - 3,5 <sup>d</sup>
$CL/F$ [L/h]	18960 <sup>c</sup>	16980 <sup>c</sup> - 29800 <sup>**d</sup>
$V_d/F$ [L]	39240 <sup>c</sup>	45500 <sup>c</sup> - 119200 <sup>**d</sup>

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod *C-t* krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije;  $CL/F$  – prividni peroralni klirens;  $V_d/F$  – prividni peroralni volumen distribucije.

\* za  $T_{max}$  prikazan je raspon medijana.

\*\* vrednost izračunata iz podataka navedenih u *Collet* i saradnici (2015), prema jednačinama 3-12 i 3-13 (Poglavlje 3.2.2).

<sup>a</sup>*Di Girolamo et al 2010*; <sup>b</sup>*El Ahmady et al 2009*; <sup>c</sup>*Karazniewicz-Lada et al, 2014*; <sup>d</sup>*Collet et al, 2015*; <sup>e</sup>*Agregex PAR*; <sup>f</sup>*Zyllt EPAR*.

Raspon srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara klopidogrel karboksilne kiseline procenjenih na osnovu rezultata studija sprovedenih posle primene klopidogrela u *p.o.* pojedinačnim dozama od 75 mg i 300 mg prikazan je u Tabeli 1.2.



**Tabela 1.2** Raspon srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara klopidogrel karboksilne kiseline posle *p.o.* primene pojedinačne doze klopidogrela od 75 mg i 300 mg

Farmakokinetički parametar [jedinica]	Doza = 75 mg	Doza = 300 mg
$C_{max}$ [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]	2,5 <sup>a</sup> - 3,7 <sup>b</sup>	8,5 <sup>a</sup> - 10,8 <sup>c</sup>
$AUC_{0-t}$ [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ]	7,8 <sup>d</sup> - 11,0 <sup>a</sup>	33,0 <sup>a</sup> - 38,1 <sup>c</sup>
$AUC_{0-inf}$ [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ]	8,4 <sup>d</sup> - 12,4 <sup>a</sup>	37,2 <sup>a</sup> - 43,3 <sup>c</sup>
$T_{max}$ [h]*	0,67 <sup>d</sup> - 1,4 <sup>a</sup>	1,25 <sup>c</sup> - 1,7 <sup>a</sup>
$T_{1/2el}$ [h]	7,1 <sup>a</sup> - 9,1 <sup>c</sup>	7,1 <sup>a</sup> - 9,1 <sup>c</sup>

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod  $C-t$  krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod  $C-t$  krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije.

\* za  $T_{max}$  prikazan je raspon medijana.

<sup>a</sup>Karazniewicz-Lada et al, 2014; <sup>b</sup>El Ahmady et al 2009; <sup>c</sup>Collet et al, 2015; <sup>d</sup>Zyllt EPAR; <sup>e</sup>Clopidogrel Teva EPAR.

Farmakokinetički parametri posle *i.v.* primene klopidogrela u pojedinačnim dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg prikazani su u Tabeli 1.3, za klopidogrel, odnosno u Tabeli 1.4 za klopidogrel karboksilnu kiselinu.

**Tabela 1.3** Farmakokinetički parametri klopidogrela posle *i.v.* primene pojedinačnih doza klopidogrela od 75 mg, 150 mg i 300 mg (Collet et al, 2015)

Farmakokinetički parametar [jedinica]	Doza = 75 mg	Doza = 150 mg	Doza = 300 mg
$C_{max}$ [ng/mL]	1406	3568	5101
$AUC_{0-t}$ [ng·h/mL]	565	994	1799
$AUC_{0-inf}$ [ng·h/mL]	571	1018	1832
$T_{1/2el}$ [h]	3,3	1,4	1,9
$CL$ [L/h]	153	171	184
$V_d$ [L]	287	183	217
$MRT$ [h]	1,9	1,2	1,2

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod  $C-t$  krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod  $C-t$  krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije;  $CL/F$  - prividni peroralni klirens;  $V_d/F$  - prividni peroralni volumen distribucije;  $MRT$  - srednje vreme zadržavanja.

Navedene su srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara procenjih u datoj studiji.

**Tabela 1.4** Farmakokinetički parametri klopidogrel karboksilne kiseline posle *i.v.* primene pojedinačnih doza klopidogrela od 75 mg, 150 mg i 300 mg (Collet *et al*, 2015)

Farmakokinetički parametar [jedinica]	Doza = 75 mg	Doza = 150 mg	Doza = 300 mg
$C_{max}$ [ $\mu\text{g/mL}$ ]	3,2	6,6	13,1
$AUC_{0-t}$ [ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ]	10,2	20,1	45,5
$AUC_{0-inf}$ [ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ]	12,7	26,7	55,9
$T_{1/2el}$ [h]	11,8	12,0	11,0
$MRT$ [h]	14,0	14,4	13,1

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod  $C-t$  krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod  $C-t$  krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije;  $MRT$  - srednje vreme zadržavanja.

Navedene su srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara procenjih u datoj studiji.

### 1.1.2 Raspodela

Klopidogrel i klopidogrel karboksilna kiselina se reverzibilno vezuju za proteine plazme približno 98% i 94%, redom. *In vitro* ispitivanja pokazala su da ovo vezivanje nije saturabilno u širokom rasponu koncentracija (*Plavix SPC*), kao i da nema potencijala za interakcije sa lekovima koji imaju visok afinitet za vezivanje za albumine. Kovalentno vezivanje klopidogrela za proteine, koje teoretski može da prouzorkuje alergijske reakcije, veoma je malo, te je i potencijal klopidogrela da prouzrokuje ovakve efekte minimalan (*Plavix EPAR*). Volumen distribucije ( $V_d$ ) opisuje stepen raspodele leka i za klopidogrel ima vrednosti koje se kreću u rasponu od približno 180 - 290 L posle *i.v.* primene klopidogrela u pojedinačnim dozama od 75 mg do 300 mg (Tabela 1.3), ukazujući na izraženu raspodelu ovog leka (Collet *et al*, 2015).

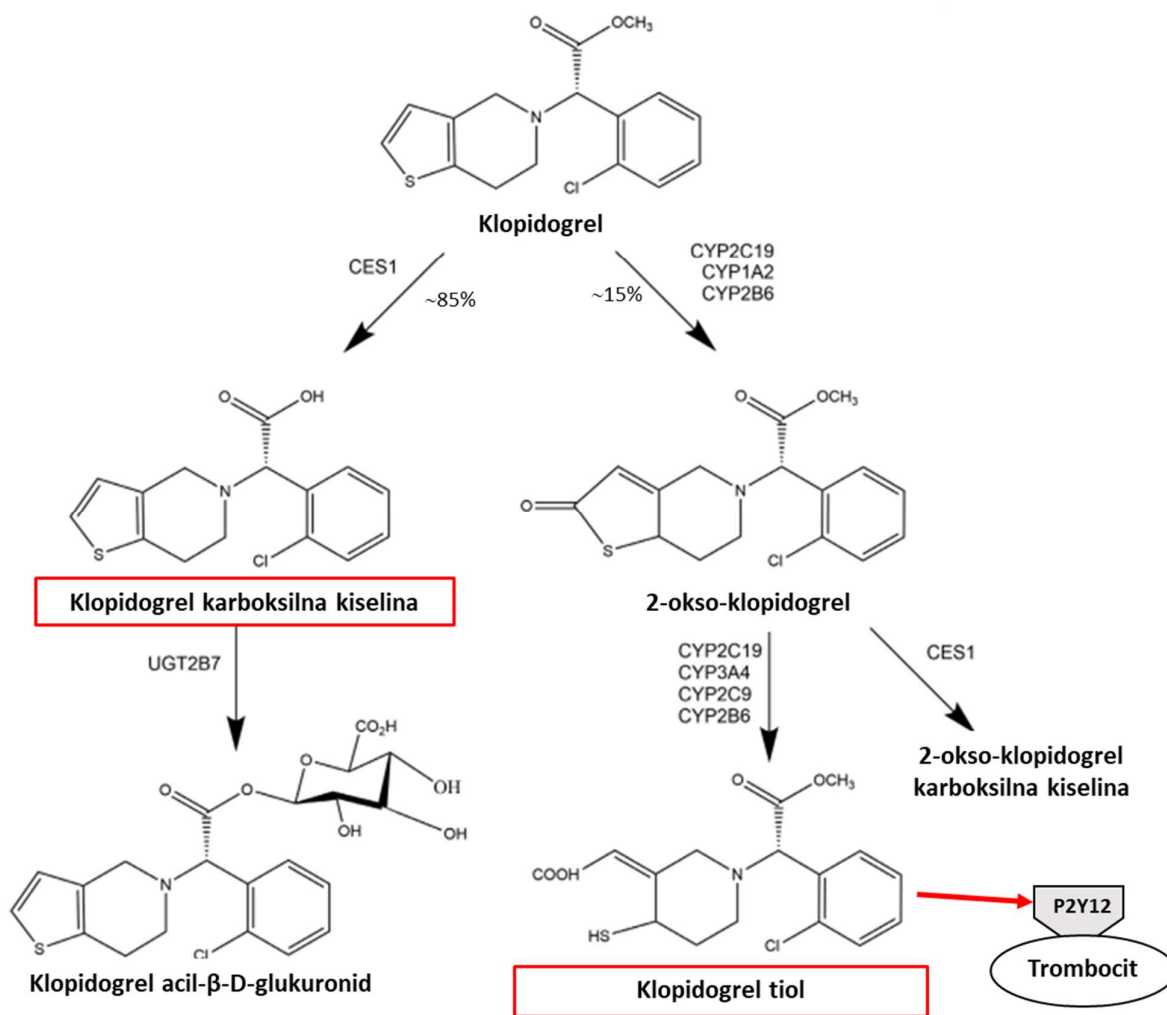
### 1.1.3 Metabolizam

Klopidogrel se intenzivno metaboliše u jetri, uz izražen efekat prvog prolaza kroz jetru (engl. *first pass effect - FPE*) koji iznosi približno 90% (Jiang *et al*, 2015; Sanghul *et al*, 2010). Metabolizam klopidogrela se odvija kroz dva osnovna metabolička puta. Jedan put je posredovan karboksilesterazama, budući da molekul klopidogrela ima estarske veze, obuhvata oko 85% klopidogrela resorbovanog u crevima i dovodi do njegove hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (klopidogrel karboksilna kiselina) (*Plavix SPC*) (Slika 1.1). Ovaj metabolit je dominantan u plazmi, gde je prisutan u znatno višim koncentracijama od samog klopidogrela i ostalih metabolita. Karboksilesteraza 1 ( $CES1$ ) se dominantno nalazi u mikrozomima jetre, u koncentraciji približno 50 puta višoj u odnosu na karboksilesterazu 2 ( $CES2$ ), koja je prisutna u crevima u relativno visokim koncentracijama (Ancrenaz *et al*, 2010). *In vitro* ispitivanjima pokazano je da u metabolizmu klopidogrela ne učestvuje  $CES2$ , već samo  $CES1$  (Tang *et al*, 2006). Klopidogrel karboksilna kiselina se dalje metaboliše do glukuronida uz posredovanje enzima uridin-5'-difosfo-glukuroniltransferaza 2B7 ( $UGT2B7$ ) (Duong *et al*, 2022). Farmakokinetički parametri klopidogrel karboksilne kiseline posle *p.o.* primene klopidogrela u dozi od 75 mg i 300 mg prikazani su u Tabeli 1.2.

Drugi metabolički put je oksidacija posredstvom više izoenzima  $CYP450$  koja dovodi do stvaranja aktivnog metabolita klopidogrel tiola (Slika 1.1). Oksidacija do ovog aktivnog metabolita obuhvata oko 15% klopidogrela resorbovanog u crevima i odvija se u 2 koraka u jetri. U prvom koraku oksidiše se tiofenski prsten klopidogrela i formira se intermedijerni tiolaktonski metabolit (2-

okso-klopidogrel). U ovom koraku metabolizma učestvuju *CYP1A2*, *CYP2B6* i *CYP2C19*, pri čemu najveći doprinos formiranju 2-okso-klopidogrela ima *CYP2C19* koji je odgovoran za 44,9% konverzije. U drugom koraku oko 50% 2-okso-klopidogrela se metaboliše esterazama do neaktivnog metabolita 2-okso-klopidogrel karboksilne kiseline (*Duong et al, 2022; Jiang et al, 2016; Kazui et al, 2010*), a ostatak 2-okso-klopidogrela oksidiše se uz pomoć *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* i *CYP3A4/A5* do aktivnog tiolnog metabolita klopidogrel tiola. U ovom drugom koraku, najveći doprinos formiranju klopidogrel tiola ima *CYP3A4* (39,8% konverzije), dok u ovom koraku *CYP2C19* učestvuje sa 20,6% konverzije (*Kazui et al, 2010*). Klopidogrel tiol se dalje metaboliše uz pomoć *CES1*. Klopidogrel tiol na istom molekulu ima karboksilnu i tiolnu grupu, hiralni je molekul i postoji u 4 izomera (*H1, H2, H3* i *H4*) od kojih je samo *H4* aktivan. Ovaj *H4* izomer klopidogrel tiola se svojom tiolnom grupom, preko disulfidnog mosta kovalentnom vezom vezuje za slobodni cistein na receptoru *P2Y12* i tako ga ireverzibilno blokira. Procenjeno je da posle ovako intenzivnog metabolizma, samo oko 2% primenjene doze klopidogrela stigne do sistemske cirkulacije (*Karaźniewicz-Łada et al, 2014; Sangkuhl et al, 2010; Plavix SPC*), zbog čega i male promene u metabolizmu klopidogrela mogu značajno da utiču na inhibiciju ovog receptora.

Metabolizam klopidogrela šematski je prikazan na Slici 1.1.



**Slika 1.1** Šematski prikaz metabolizma klopidogrela (prilagođeno iz *Duong et al, 2022*)

#### 1.1.4 Izlučivanje

Posle *p.o.* primene pojedinačne doze od 75 mg  $^{14}C$  obeleženog klopidogrela putem urina izluči se približno 50%, uglavnom u obliku metabolita, a putem fecesa približno 46% doze, tokom 120 sati. Studije na pacovima pokazuju da se klopidogrel ili klopidogrel karboksilna kiselina izlučuju putem mleka, ali nije poznato da li je tako i kod ljudi. Poluvreme eliminacije ( $T_{1/2el}$ ) klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline iznosi približno 6 sati, odnosno 8 sati, redom (*Plavix SPC*), dok je  $T_{1/2el}$  klopidogrel tiola približno 30 minuta (*Plavix PI, 2017*). U urinu i plazmi takođe su prisutni i glukuronidi klopidogrel karboksilne kiseline. Približno 2% primenjene doze radioobeleženog klopidogrela koji je kovalentno vezan za trombocite, ima  $T_{1/2el}$  od približno 11 dana (*Plavix PI, 2009*). S obzirom na to da metabolizam i izlučivanje označavaju proces eliminacije leka, u literaturi se uobičajeno prikazuju farmakokinetički parametri ukupne eliminacije leka - klirens ( $CL$ ) i  $T_{1/2el}$ , te su i u Tabelama 1.1 i 1.2 prikazani, pored ostalih i navedeni parametri eliminacije dobijeni posle *p.o.* primene, a u Tabelama 1.3 i 1.4 posle *i.v.* primene klopidogrela.

#### 1.1.5 Varijabilnost farmakokinetike klopidogrela

##### 1.1.5.1 Interindividualna varijabilnost farmakokinetike klopidogrela

Visoka interindividualna varijabilnost u farmakokinetici klopidogrela u velikoj meri je posledica genetskog polimorfizma enzima koji učestvuju u metabolizmu ovog leka, a koji su navedeni u okviru prethodnog poglavlja. Primarno je polimorfizam na nivou *CYP2C19* odgovoran, kako za farmakokinetičku, tako, posledično i za varijabilnost u odgovoru na klopidogrel između pacijenata. Međutim, genetski polimorfizam enzima *CES1*, *CYP3A4* i *CYP3A5* takođe doprinosi ovoj varijabilnosti u izvesnoj meri i može da utiče na odgovor pacijenata na terapiju klopidogrelom (*Zhang et al, 2017*).

##### Genetski polimorfizam izoenzima *CYP2C19*

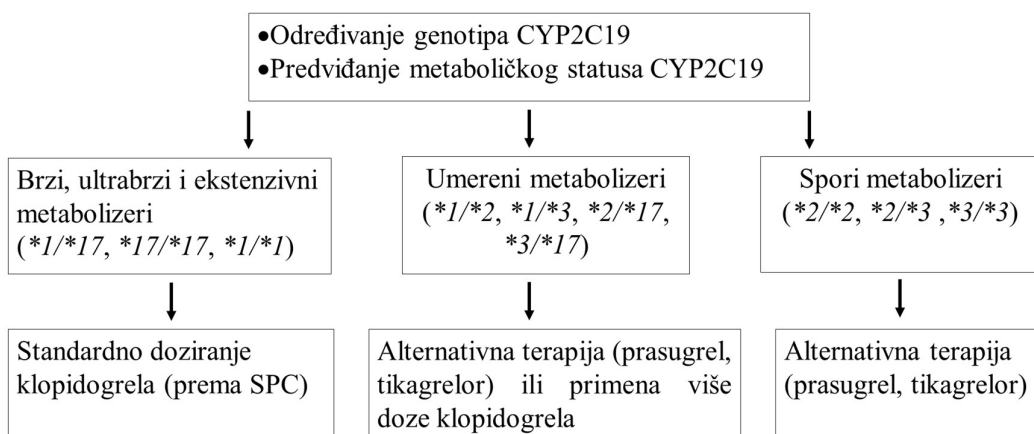
Interindividualna varijabilnost metabolizma klopidogrela i slabiji odgovor na klopidogrel kod pojedinih pacijenata u najvećoj meri je posledica genetskih varijacija *CYP2C19* gena. Upravo kod ovog izoenzima, koji je ključan za konverziju klopidogrela do aktivnog metabolita (Slika 1.1), polimorfizam je veoma izražen. Do sada je poznato 35 varijanti alela *CYP2C19* gena (*Dean et al, 2012*), međutim, samo alel *CYP2C19\*1* je u potpunosti funkcionalan, aleli \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7 i \*8 su nefunkcionalni, dok alel \*17 ima pojačanu aktivnost. Od nefunkcionalnih alela, alel \*2 je najzastupljeniji u populaciji, javlja se kod 15% osoba bele i crne rase i 29-35% azijske populacije (*Scott et al, 2013*). Približno 6-12% uočene varijabilnosti u antitrombocitnom efektu klopidogrela posledica je upravo nefunkcionalnosti alela \*2. Nefunkcionalni alel \*3 javlja se kod 2-9% azijske populacije, dok je kod drugih rasa vrlo redak (*Shulinder et al, 2009*). Ostali nefunkcionalni aleli (\*4, \*5, \*6, \*7, \*8) se znatno ređe javljaju (*Plavix SPC*).

Budući da svaka osoba nosi parove alela, u zavisnosti od kombinacije alela ispoljavaju se sledeći fenotipovi:

- Slabi metabolizeri (engl. *poor metabolisers* - *PM*): imaju 2 nefunkcionalna alela (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3), u proseku 2-15% pacijenata pripada ovom fenotipu, odnosno 2% osoba bele rase, 4% osoba crne rase i 14% kineske populacije.
- Umereni metabolizeri (engl. *intermediate metabolisers* - *IM*): imaju 1 normalni i 1 nefunkcionalni alel (\*1/\*2, \*1/\*3) i pripada im 18-45% pacijenata. Umereni metabolizeri su takođe i nosioci 1 nefunkcionalnog i 1 alela sa pojačanom aktivnošću (\*2/\*17, \*3/\*17), mada u ovom slučaju alel \*17 ne može potpuno da kompenzuje nefunkcionalnost alela \*2 ili \*3.
- Ekstenzivni, normalni metabolizeri (engl. *extensive metabolisers* - *EM*): imaju 2 normalna alela (\*1/\*1), 35-50% pacijenata pripada ovom fenotipu.
- Brzi metabolizeri (engl. *rapid metabolisers* - *RM*): imaju 1 normalan i 1 alel sa pojačanom aktivnošću (\*1/\*17), 2-30% pacijenata pripada ovom fenotipu.

- Ultra brzi metabolizeri (engl. *ultrarapid metabolisers* - *UM*): imaju 2 alela sa pojačanom aktivnošću (\*17/\*17) i pripada im 2-5% pacijenata (Dean & Kanel, 2012; Scott et al, 2013; Shulinder et al, 2009).

Zbog navedenih razlika u aktivnosti izoenzima *CYP2C19*, postoji velika varijabilnost u odgovoru na terapiju klopidoigrela u populaciji pacijenata. Kod onih koji su spori ili umereni metabolizeri za *CYP2C19*, tokom terapije ovim lekom povećan je rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, pre svega ponovljenih ishemijskih događaja i tromboze stenta (*Plavix SPC*; Ancrenaz et al, 2010). Testovi za određivanje *CYP2C19* alela (genotipizacija), mogu da uključe i predviđanje fenotipa za datog pacijenta, te se na osnovu toga može korigovati doziranje klopidoigrela, ili primeniti neki drugi inhibitor *P2Y12* (Dean & Kanel, 2012; Scott et al, 2013). Američka uprava za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration* - *FDA*) takođe daje upozorenje za pacijente i zdravstvene radnike u vezi sa smanjenom efikasnošću klopidoigrela kod *PM* metabolizera i preporučuje primenu drugih inhibitora receptora *P2Y12*. Ovo upozorenje je uključeno u informacije o leku (Uputstvo za lek) (*FDA Drug Safety Communication*, 2017). Evropska agencija za lekove (engl. *European Medicines Agency* - *EMA*) ne daje konkretne preporuke za terapiju klopidoigrelom u zavisnosti od fenotipa, ali u Sažetku karakteristika leka (engl. *Summary of Product Characteristics* - *SPC*) za lekove koji sadrže klopidoigrel daje informacije o kliničkim studijama koje su pokazale smanjenu efikasnost klopidoigrela kod sporih metabolizera (*Plavix SPC*). Preporuke za primenu klopidoigrela u zavisnosti od genotipa *CYP2C19* sumirane su i prikazane na Slici 1.2.



**Slika 1.2** Preporuke za antitrombotičnu terapiju i primenu klopidoigrela, na osnovu metaboličkog statusa *CYP2C19* (prilagođeno iz O'Connor et al, 2012).

### Genetski polimorfizam enzima *CES1*

Postoji takođe i značajna interindividualna varijabilnost u ekspresiji i aktivnosti enzima *CES1* (Zhu et al, 2013; Zhang et al, 2017). Budući da je enzim *CES1* odgovoran za hidrolizu većine resorbovanog klopidoigrela do neaktivnih metabolita, genetske varijacije koje utiču na ekspresiju i aktivnost ovog enzima mogu značajno da modifikuju odgovor na terapiju klopidoigrelom. Enzim *CES1* ima dva izotipa *CES1A1* i *CES1P1* (Zhang et al, 2017). Većina enzima *CES1* prisutna u jetri nastaje posredstvom gena *CES1A1*, koji ima i najjačajnji uticaj na ekspresiju i aktivnost *CES1*. Polimorfizam pojedinačnog nukleotida *G143E* dovodi do smanjenja katalitičke aktivnosti *CES1* (Zhu et al, 2008), čime je povećana količina klopidoigrela dostupnog za metabolizam do aktivnog metabolita klopidoigrel tiola. Nosioi *CES1 143E* alela imaju više koncentracije klopidoigrel tiola i bolji odgovor na terapiju klopidoigrelom u odnosu na nosioce *143G* alela (engl. *wild type*) (Lewis et al, 2013; Jiang et al, 2016).

### Genetski polimorfizam enzima CYP3A4/5

Ovaj enzim se sastoji od izoenzima CYP3A4 i CYP3A5 i, takođe, učestvuje u konverziji 2-okso-klopidogrela do aktivnog klopidogrel tiola. Izoenzim CYP3A4 je dominantan oblik ovog enzima, dok je 3A5 služi kao podrška u situacijama kada je 3A4 inhibiran (Clarke & Waskwill, 2003). Smanjena aktivnost ovog izoenzima dovodi do smanjenja odgovora na klopidogrel. Prisustvo CYP3A4\*1G alela dovodi do smanjenja CYP3A4 aktivnosti, dok uticaj polimorfizma CYP3A5\*3 na odgovor na klopidogrel zavisi od statusa CYP2C19 i inhibicije CYP3A4. Naime, ovaj uticaj je izražen kod osoba koje su nosioci nefunkcionalnih CYP2C19 alela (Nakkam et al, 2015), kao i kod onih kod kojih je inhibirana aktivnost CYP3A4 (Park et al, 2012).

#### **1.1.5.2 Intraindividualna varijabilnost farmakokinetike klopidogrela**

Klopidogrel je lek za koji se može reći da pokazuje značajnu intraindividualnu varijabilnost farmakokinetike na osnovu kriterijuma definisanih EMA smernicom za procenu biološke ekvivalentnosti (Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010). Prema ovoj smernici, lek ima visokovarijabilnu farmakokinetiku (engl. *highly variable drug* - HVD) ukoliko intraindividualni koeficijent varijacije (CV%) za farmakokinetički parametar  $C_{max}$  iznosi >30%, što treba da bude potvrđeno u studijama biološke ekvivalentnosti odgovarajućeg dizajna. O ovim studijama, njihovom dizajnu i posebnim zahtevima pri ispitivanju biološke ekvivalentnosti visokovarijabilnih generičkih lekova detaljnije je objašnjeno u Poglavlju 1.3. U slučaju klopidogrela, visoka varijabilnost farmakokinetike potvrđena je rezultatima studija u kojima je poređena biološka raspoloživost između dve pojedinačne p.o. primene referentnog leka Plavix, u kojima je intraindividualni CV% za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  iznosio 33% i 40%, redom (Clopidogrel Teva EPAR), odnosno 56,92% i 47,33%, redom (Clopidogrel Helm PAR).

## **1.2 Farmakometrijski modeli klopidogrela**

### **1.2.1 Populacioni farmakokinetički modeli klopidogrela**

Za lekove sa varijabilnom farmakokinetikom, kakav je klopidogrel, značajno je ispitati sve potencijalne izvore varijabilnosti. Za ispitivanje varijabilnosti koncentracija i farmakokinetičkih parametara u populaciji, superiorna je metoda nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata (engl. *nonlinear mixed effects* - NLME), koja je postala sinonim za populacionu farmakokinetičku analizu. Ovom analizom istovremeno se procenjuju podaci svih pojedinaca u ispitivanoj populaciji, određuju se tipične i individualne vrednosti farmakokinetičkih parametara, kroz identifikaciju i kvantifikaciju uticaja faktora koji doprinose varijabilnosti u vrednostima farmakokinetičkih parametara između ispitanika. Dodatno se procenjuje intraindividualna (rezidualna) varijabilnost koja ukazuje na odstupanje izmerenih koncentracija u odnosu na modelom predviđene vrednosti. Osim toga, moguće je proceniti još jedan nivo varijabilnosti u parametrima koji se odnosi na varijacije između ciklusa primene leka (engl. *interoccasional variability* - IOV). Populacioni farmakokinetički modeli se posebno izdvajaju u odnosu na klasične u svojoj sposobnosti da iz heterogene populacije ispitanika (po demografskim, kliničkim, genetskim, patološki karakteristikama) izdvoje statistički značajne faktore i opišu njihov uticaj kroz matematičke jednačine. (Owen & Fiedler-Kelly, 2014; Bonate, 2011; Pokrajac et al, 2023; Vučićević et al, 2005).

Za klopidogrel i njegove metabolite je razvijeno nekoliko populacionih farmakokinetičkih modela (Jung et al, 2023; Yousef et al, 2013; Lee et al, 2012; Ernst et al, 2008; Danielak et al, 2017; Zhang et al, 2022; Jiang et al, 2016). Većina ovih modela proučava aktivni metabolit klopidogrel tiol u kombinaciji sa klopidogrelom (Jung et al, 2023; Danielak et al, 2017, Zhang et al, 2022, Jiang et al, 2016) ili sam klopidogrel tiol (Ernst et al. 2008). Iako je metabolit klopidogrel karboksilna kiselina neaktivan, zbog prisustva u plazmi u koncentracijama znatno višim u poređenju sa klopidogrelom i klopidogrel tiolom, značajno je okarakterisati proces njegovog formiranja i farmakokinetički profil. Ovaj metabolit ispitivan je u 3 modela od kojih je jedan združeni model sa klopidogrelom (Jung et al, 2023; Yousef et al, 2013; Lee et al, 2012).

Model koji su razvili *Yousef* i saradnici (2013) zasnovan je na koncentracijama neaktivnog metabolita klopidogrela kod zdravih dobrovoljaca, a imao je za cilj određivanje optimalne strategije uzorkovanja što manjeg broj uzoraka krvi za predviđanje izloženosti ovom metabolitu (kroz predviđanje  $C_{max}$  i  $AUC$ ) kod različitih populacija pacijenata. Model je razvijen kao dvoprostorni, uključuje resorpciju i eliminaciju kao procese prvog reda, vreme odlaganja početka resorpcije i enterohepatičku cirkulaciju klopidogrel karboksilne kiseline. Kao rezultat ovog istraživanja, predložena je strategija uzorkovanja manjeg broja uzoraka u budućim farmakokinetičkim studijama koje imaju za cilj povezivanje koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline sa anti-trombocitnom aktivnošću klopidogrela (*Yousef et al, 2013*).

Još jedan populacioni farmakokinetički model razvijen je na osnovu koncentracija neaktivnog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline u kome su korišćeni združeni podaci zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa moždanim udarom. Model je, kao i u prethodnom slučaju, bio dvoprostoran, sa resorpcijom Erlang-ovog tipa i eliminacijom kao procesom prvog reda (*Lee et al, 2012*).

Aktivni metabolit, klopidogrel tiol, ispitivan je u populacionom farmakokinetičkom istraživanju koje su sproveli *Ernst* i saradnici (2008), a koncentracije ovog metabolita merene su kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću koji su tretirani takođe i aspirinom. Razvijen je model u kome je nastajanje ovog metabolita opisano nizom naizmeničnih procesa nultog i prvog reda. Pri tome se primenjena doza leka izdvojila kao jedina značajna kovarijata, ukazujući da se u rasponu doza 75 - 600 mg očekuje značajno manje nego proporcionalan porast izloženosti klopidogrel tiolu (*Ernst et al, 2008*).

Koncentracije klopidogrela i aktivnog metabolita klopidogrel tiola kod pacijenata podvrgnutih elektivnoj koronarografiji ili perkutanoj koronarnoj intervenciji korišćene su za razvoj združenog populacionog farmakokinetičkog modela, koji je pored uobičajenih kovarijata, uključio i relevantne genetske polimorfne forme izoenzima *CYP450* i *ABCB1* genotipa. Kao jedina kovarijata koja značajno utiče na izloženost klopidogrel tiolu prema ovom modelu definisano je prisustvo *CYP2C19\*2* alela (*Danielak et al, 2017*).

Farmakokinetički profil aktivnog metabolita klopidogrel tiola i efekti kovarijata na njegove farmakokinetičke parametre, ispitivani su korišćenjem podataka zdravih ispitanika i pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Od kovarijata, u ovom modelu u fokusu je takođe bio polimorfizam *CYP2C19*. Na osnovu rezultata ovog populacionog farmakokinetičkog modelovanja, resorpcija klopidogrela okarakterisana je nizom tranzitnih prostora, dvoprostornom dispozicijom sa nelinearnim fazom eliminacije (*Zhang et al, 2022*).

*Jiang* i saradnici (2016) ispitivali su klopidogrel i njegovu konverziju do aktivnog metabolita klopidogrel tiola, a zatim i inhibiciju agregacije trombocita u sistemskoj cirkulaciji. U tu svrhu razvili su farmakokinetički-farmakodinamički model koji može da okarakterise povezanost doze, koncentracije, odgovora i kovarijata posle *p.o.* primene klopidogrela. Farmakokinetička komponenta modela uključuje resorpciju klopidogrela opisanu sa tri tranzitna prostora, zatim hepatski i centralni prostor za klopidogrel i klopidogrel tiol. Pokazano je da aktivnost enzima *CYP2C19* i *CES1*, ali takođe i *BMI* značajno utiču na konverziju klopidogrela do klopidogrel tiola, kao i da se sa starošću povećava reaktivnost trombocita (*Jiang et al, 2016*).

## 1.2.2 Populacioni farmakodinamički modeli klopidogrela

Osim u opisivanju farmakokinetike leka, metoda *NLME* može se primeniti i na analizu farmakodinamičkih podataka. Najznačajniji su danas populacioni modeli koji povezuju farmakokinetiku sa farmakodinamikom leka i omogućavaju uspostavljanje veze između režima doziranja, koncentracije i efekta leka tokom vremena, a uzimajući u obzir doprinos individualnih karaktersitika pacijenta. Ovi modeli su osnova savremenog pristupa individualizacije režima doziranja (*Upton & Mould, 2014; Owen & Fiedler-Kelly, 2014; Pokrajac et al, 2023; Topić Vučenović et al, 2021; Roganović et al, 2021*).

Jung i saradnici (2023) razvili su združeni populacioni farmakokinetički-farmakodinamički model za klopidogrel i oba njegova metabolita, aktivan klopidogrel tiol i neaktivan klopidogrel karboksilna kiselina, sa ciljem predviđanja koncentracija klopidogrela, klopidogrel tiola i klopidogrel karboksilne kiseline i povezivanjem koncentracija klopidogrel tiola sa promenama nivoa *P2Y12* reakcionih jedinica (engl. *P2Y12 reaction unit - PRU*<sup>1</sup>). Farmakokinetika klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline opisana je dvoprostornim modelom, dok je za klopidogrel tiol najpogodniji bio jednoprostorni model. Efekat prvog prolaza kroz jetru okarakterisan je uvođenjem hepatičkog prostora, između depo i centralnog prostora. Iz depoa, klopidogrel se sa vremenom odlaganja resorbuje u hepatički prostor procesom prvog reda. Iz hepatičkog prostora klopidogrel se ili metaboliše do klopidogrel tiola i klopidogrel karboksilne kiseline i ostalih metabolita, ili se distribuira u centralni, a zatim u periferni prostor. Klopidogrel karboksilna kiselina se dalje distribuira između centralnog i perifernog prostora. Frakcije doze koje se metabolišu do klopidogrel tiola i klopidogrel karboksilne kiseline bile su fiksirane u ovom modelu u skladu sa literaturnim podacima. Kao jedina značajna kovarijata koja utiče na konverziju klopidogrela do ova dva metabolita, identifikovan je fenotip *CYP2C19*. Farmakodinamska komponenta modela nadovezana je na farmakokinetički model tako što su farmakokinetički parametri fiksirani prema vrednostima dobijenim u finalnom farmakokinetičkom modelu, a zatim su procenjeni farmakodinamički parametri, uključujući i nivo *PRU* za koje je ispitivana povezanost sa koncentracijama klopidogrel tiola. Zaključeno je da je pri individualizaciji doziranja pored fenotipa *CYP2C19* potrebno uzeti u obzir i bazne nivo *PRU*.

Prethodno su opisane studije u kojima je ispitivana resorpcija klopidogrela i njegov efekat prvog prolaza kroz jetru (Yousef et al, 2013; Lee et al, 2012; Jung et al, 2023). Međutim, ovi podaci su ograničeni, dok je, s' druge strane, farmakokinetika klopidogrela i njegovih metabolita složena, te ostaje potreba za temeljnim opisivanjem i boljim razumevanjem ovog procesa kroz razvoj populacionih modela.

### 1.2.3 Fiziološki zasnovani farmakokinetički modeli klopidogrela

Fiziološki zasnovani farmakokinetički modeli (engl. *physiologically based pharmacokinetic - PBPK*) predstavljaju deo *in silico* istraživanja i danas su neizostavni deo razvoja leka, naročito u ranim fazama ovog procesa. Cilj je da se na osnovu kompjuterske karakterizacije organizma kroz fiziološke parametre, fizičko-hemijskih osobina aktivne supstance i karakteristika formulacije predvidi farmakokinetički profil leka. Ovakvi modeli su mehanistički, što ukazuje na njihovu sposobnost da opišu mehanizam koji leži u osnovi procesa. *PBPK* modeli, za razliku od populacionih farmakokinetičkih modela, opisuju telo kroz veliki broj prostora koji odgovaraju različitim organima ili tkivima u telu, a koji su međusobno povezani brzinama protoka krvi u skladu sa cirkulacijom krvi kroz određene organe/tkiva, što ih čini fiziološki relevantnim. Svaki prostor definisan je zapreminom ili masom tkiva i brzinom protoka krvi kroz tkivo koji su specifični za svaku biološku vrstu. Prostori uključuju glavne organe/tkiva u telu koji su najrelevantniji za farmakokinetičke procese zbog svoje fiziološke/farmakološke funkcije ili zbog svoje zapremine. Svako tkivo svrstano je u jedan od dva osnovna tipa prema tome da li je raspodela u posmatrano tkivo ograničena brzinom perfuzije ili permeabilnošću. *PBPK* modeli su jedinstveni po svojoj sposobnosti da integrišu dostupno znanje o leku i fiziologiji u svrhu predviđanja farmakokinetike leka u neispitanom scenariju ili populaciji. Izdvajaju se tri glavne oblasti primene *PBPK* modela: predviđanje resorpcije leka, predviđanje izloženosti leku u ciljnoj populaciji (ekstrapolacija sa osnovne na specifične populacije) i procena rizika od interakcija lekova. Pored toga, ovi modeli se koriste i za odabir doza i režima doziranja, kao i za određivanje najpogodnijeg dizajna studija (Pokrajac et al, 2023; Rowland et al, 2011; Nestorov, 2007).

Za klopidogrel je razvijeno takođe i nekoliko *PBPK* modela (Loer et al, 2022; Djebli et al, 2015; Duong et al, 2022; Xu et al, 2020). U *PBPK* modelu koji su razvili Djebli i saradnici (2015) ispitivan je uticaj genetskog polimorfizma na farmakokinetiku klopidogrela i klopidogrel tiola.

---

<sup>1</sup> *PRU* - Mera stepena agregacije trombocita u prisustvu klopidogrela ili drugih inhibitora receptora *P2Y12*.



Analizirani su rezultati četiri grupe zdravih ispitanika koji se razlikuju po fenotipu izoenzima *CYP2C19* (*PM, IM, EM, RM*), koji su primili klopidogrel u udarnoj dozi od 300 mg, a zatim i dozu održavanja od 75 mg tokom 4 dana. Takođe je ispitivan uticaj inhibitora *CYP3A4* na farmakokinetiku klopidogrela i klopidogrel tiola. Model omogućava predviđanje farmakokinetike klopidogrela i klopidogrel tiola u populacijama sa različitom aktivnošću ovog izoenzima i predstavlja osnovu za dalji razvoj fiziološki zasnovanog farmakokinetičko-farmakodinamičkog (*PBPK-PD*) modela koji bi mogao predvideti terapijski efekat klopidogrela kod različitih subpopulacija ili kliničkih stanja (*Djebli et al. 2015*).

*Xu* i saradnici (2020) ispitivali su farmakokinetiku i antiagregacijski efekat klopidogrela i klopidogrel tiola kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, sa ili bez pratećeg *diabetes mellitus-a*, posle *p.o.* primene klopidogrela. Ispitivan je uticaj *CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CES1*, odgovora trombocita na klopidogrel tiol i brzine gastrointestinalnog tranzita, na farmakokinetiku i farmakodinamiku klopidogrel tiola, uzimajući u obzir i status *diabetes mellitus-a*. Razvijen je *PBPK-PD* model koji je pružio informacije o odnosu između koncentracija klopidogrel tiola, inhibicije agregacije trombocita, fenotipa *CYP2C19* i koronarne arterijske bolesti sa ili bez *diabetes mellitus-a*, u cilju formiranja preporuka za podešavanje doze klopidogrela kod ove subpopulacije pacijenata (*Xu et al, 2020*).

Klopidogrel i njegova četiri metabolita (klopidogrel karboksilna kiselina, kopidogrel tiol, 2-okso-kopidogrel i kopidogrel-acilglukuronid) ispitivani su u *PBPK* modelu koji je za cilj imao predviđanje lek-gen i lek-lek interakcija. Model je obuhvatio metabolizam klopidogrela putem enzima *CES1, CES2, CYP2C19, CYP3A4* i *UGT2B7*, pri čemu su za *CYP2C19* bili dostupni i podaci za fenotipove sporih, umerenih i brzih metabolizera. Takođe je ispitan i uticaj lekova koji potencijalno mogu da interferiraju sa klopidogrelom kroz inhibiciju, indukciju, ili inaktivaciju relevantnih enzima (bupropion, omeprazol, montelukast, pioglitazon, repaglinid i rifampicin). Model je pokazao dobre deskriptivne i prediktivne performanse za interakcije između klopidogrela i *CYP2C19* za  $AUC_{0-t}$  i  $C_{max}$ , kao i između klopidogrela i ispitivanih lekova (*Loer et al, 2022*).

*Duong* i saradnici (2022) su razvili *PBPK* model za klopidogrel, aktivni metabolit klopidogrel tiol i neaktivni metabolit klopidogrel acil glukuronid u populaciji ispitanika evropskog porekla, uz ispitivanje uticaja aktivnosti *CYP2C19* i brojnih drugih faktora na formiranje ovih metabolita. Finalni model je zatim primenjen i evaluiran u populaciji ispitanika japanskog porekla. Rezultati su pokazali da smanjena aktivnost *CYP2C19*, istovremena primene inhibitora *CYP2C19*, oštećenja funkcije jetre i bubrega smanjuju izloženost aktivnom metabolitu klopidogrel tiolu, ali ne i koncentracije klopidogrel acil glukuronida. Takođe pokazano je da razlike između ove dve populacije u izloženosti aktivnom metabolitu pre svega potiču od varijabilnosti u aktivnosti *CYP2C19*. Model se može primeniti kao podrška pri ekstrapolaciji farmakokinetike klopidogrela na japansku populaciju.

### 1.3 Brzina i stepen resorpcije kao osnova biološke ekvivalentnosti

#### 1.3.1 Osnovni koncepti biološke ekvivalentnosti

Biološka raspoloživost predstavlja brzinu i stepen kojima se lekovita supstanca resorbuje iz farmaceutskog oblika i ulazi u sistemsku cirkulaciju, odnosno postaje dostupna na mestu delovanja (*Chow, 2014; Pokrajac et al, 2023; Miljković & Vučićević 2011; Miljković et al, 2007*). Lekovi između kojih nema značajnih razlika u biološkoj raspoloživosti, a koji sadrže istu aktivnu supstancu, farmaceutski su ekvivalentni ili alternativni, primenjeni su u istoj dozi pod sličnim uslovima, smatraju se biološki ekvivalentnim (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003; Midha & McKay, 2009*).

Referentni lek je lek koji je registrovan na osnovu potpune dokumentacije o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti. U najvećem broju slučajeva, to je lek čija je efikasnost i bezbednost potvrđena na osnovu sopstvenih prekliničkih i kliničkih ispitivanja.

Generički lek ima istu aktivnu supstancu u kvalitativnom i kvantitativnom smislu i isti farmaceutski oblik kao referentni lek, a njegova biološka ekvivalentnost u odnosu na referentni lek

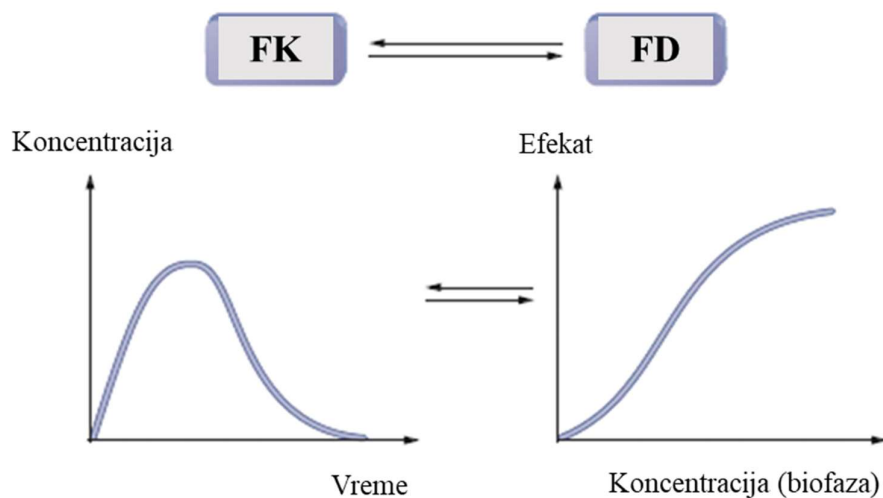
potvrđena je odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti. Istom aktivnom supstancom generičkog leka smatraju se različite soli, estri, etri, izomeri, mešavine izomera, kompleksi ili derivati aktivnih supstanci, osim ako se znatno ne razlikuju po svojoj bezbednosti i/ili efikasnosti. Istim farmaceutskim oblikom generičkog leka smatraju se različiti peroralni oblici leka sa trenutnim oslobađanjem.

Ispitivanje biološke ekvivalentnosti je od naročitog značaja tokom razvoja generičkih lekova, budući da potvrda biološke ekvivalentnosti između generičkog i odgovarajućeg referentnog leka predstavlja regulatorni zahtev pri registraciji generičkih lekova (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003; Zakon o lekovima, 2010*).

Ispitivanje biološke ekvivalentnosti je prvi put uvedeno u regulativu 1984. godine u SAD, kada je zakonom definisano da prilikom registracije generičkih lekova FDA ne zahteva kompletne kliničke podatke iz randomizovanih kliničkih studija efikasnosti i bezbednosti, već samo podatke koji potvrđuju odgovarajuću biološku ekvivalentnost ovih lekova (*Public Law, 1984*). Svrha utvrđivanja biološke ekvivalentnosti je da se pokaže ekvivalentnost biofarmaceutskog kvaliteta između generičkog i referentnog leka, kako bi bilo moguće povezivanje prekliničkih i kliničkih podataka referentnog sa generičkim lekom. Na taj način osigurane su uporedive *in vivo* performanse ova dva leka, a time i njihova ekvivalentnost u pogledu efikasnosti i bezbednosti (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*), te se generički lek koristi u iste terapijske svrhe, u istim dozama kao referentni lek, i u najvećem broju slučajeva mogu se smatrati međusobno zamenjivim u kliničkoj praksi.

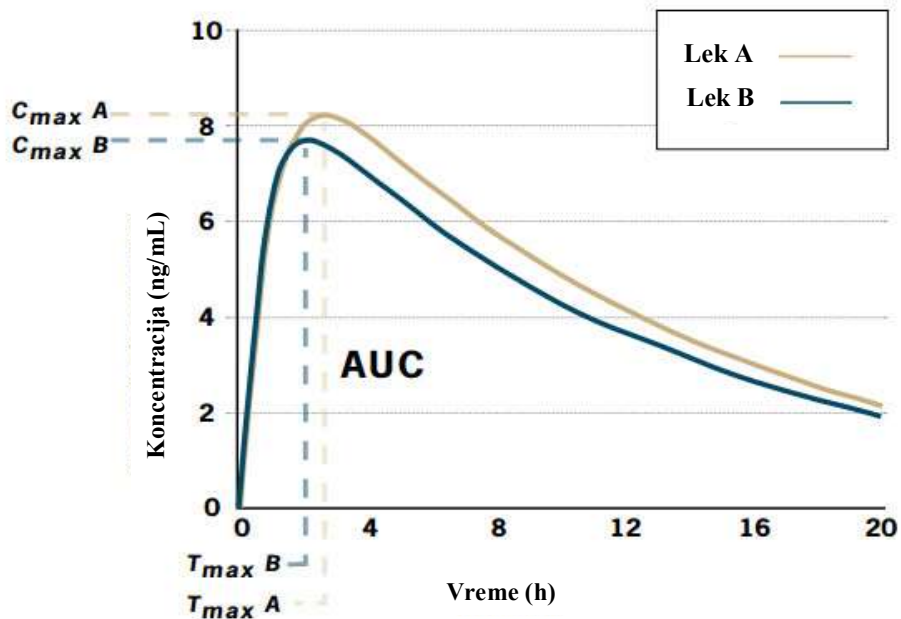
Ovaj pristup znatno je smanjio regulatorno opterećenje za razvoj generičkih lekova i uredio regulativu koja se ovim lekovima bavi. Umesto ponavljanja skupih i dugotrajnih kliničkih ispitivanja, koja se uobičajeno primenjuju kod originalnih lekova, uvedeno ispitivanje biološke ekvivalentnosti omogućava postizanje istog regulatornog cilja, potvrdu efikasnosti i bezbednosti leka. Pre uvođenja ispitivanja biološke ekvivalentnosti u regulativu, broj registrovanih generičkih lekova nije bio veliki, budući da generičke kompanije nisu bile spremne da investiraju resurse u ponavljanje kliničkih studija bezbednosti i efikasnosti (*Mossinghoff, 1999*). Ispitivanje biološke ekvivalentnosti štedi resurse, budući da je znatno kraće, jednostavnije i jeftinije, a takođe uključuje i manji broj ispitanika te je i sa etičkog aspekta prihvatljivije u odnosu na randomizovana klinička ispitivanja efikasnosti i bezbednosti, kada su generički lekovi u pitanju.

Princip ispitivanja biološke ekvivalentnosti zasniva se na pretpostavci da slične koncentracije leka u plazmi u funkciji vremena omogućavaju postizanje sličnih koncentracija takođe i na mestu delovanja leka (u biofazi), a time i sličan farmakodinamski efekat (Slika 1.3).



Slika 1.3 Povezanost koncentracija leka u plazmi u funkciji vremena sa koncentracijama u biofazi i farmakodinamskim efektom leka. FK - farmakokinetika; FD - farmakodinamika (prilagođeno iz O'Connor et al, 2011).

Farmakokinetički parametri potrebni za procenu biološke raspoloživosti leka su  $C_{max}$  koja karakteriše brzinu resorpcije i  $AUC$  koja karakteriše stepen resorpcije (Slika 1.4). Budući da efekat leka zavisi od njegove koncentracije u cirkulaciji, ovi parametri mogu se smatrati surogatom za efikasnost leka. Osnova za izračunavanje  $C_{max}$  i  $AUC$  su koncentracije leka u funkciji vremena dobijene u adekvatno dizajniranim studijama, uz uzorkovanje krvi tokom faze resorpcije koje treba da bude dovoljno učestalo i dovoljno dugo, u skladu sa farmakokinetičkim karakteristikama leka (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003; Pokrajac et al, 2023; Miljković & Vučićević 2011*).



**Slika 1.4** Grafički prikaz koncentracija leka u funkciji vremena za generički lek (A) i referentni lek (B).  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija u plazmi;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $AUC$  - površina ispod C-t krive (prilagođeno iz *Bitkett, 2003*).

### 1.3.2 Studije biološke ekvivalentnosti

Zlatni standard za ispitivanje biološke ekvivalentnosti između dve formulacije leka, pa tako i između generičkog i referentnog leka su studije biološke ekvivalentnosti koje ujedno predstavljaju i regulatorni zahtev pri registraciji generičkih lekova. Studije biološke ekvivalentnosti dizajnirane su tako da omogućе pouzdanu procenu i poređenje biološke raspoloživosti između generičkog i referentnog leka, uz mogućnost razlikovanja efekta formulacije u odnosu na druge efekte koji potencijalno mogu da utiču na biološku raspoloživost leka (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003; Pokrajac et al, 2023; Miljković & Vučićević 2011*).

Ove studije se najčešće sprovode po tzv. standardnom, dvostruko ukrštenom dizajnu, koji uključuje dva perioda, dve sekvence i dva tretmana (tzv. 2x2x2), pri čemu je jedan tretman referentni, a drugi je generički lek, koji se primenjuju u pojedinačnoj dozi, u uslovima gladovanja. Periodi u studiji razdvojeni su *wash out* periodom, dovoljno dugim da omogući kompletnu eliminaciju leka iz sistemske cirkulacije pre početka sledećeg perioda studije, što najčešće iznosi 5  $T_{1/2el}$  leka.

U slučajevima kada je potrebno proceniti intraindividualnu varijabilnost farmakokinetičkih parametara samog referentnog leka, ovaj lek treba da bude primenjen dva puta tokom studije, te se primenjuje ponovljeni (engl. *replicate*) dizajn, koji je trostruko ili četverostruko ukršten. U trostruko ukrštenom dizajnu (engl. *semi-replicate*), referentni lek se primenjuje u dva perioda, a generički u jednom, dok se u potpuno ponovljenom dizajnu (engl. *fully-replicate*), oba leka primenjuju po dva puta. Ponovljeni dizajn primenjuje se najčešće za ispitivanje biološke ekvivalentnosti lekova koji imaju varijabilnu farmakokinetiku (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*).

U određenim slučajevima, moguće je primeniti neki od alternativnih dizajna. Tako, za lekove sa izuzetno dugim  $T_{1/2el}$ , studije biološke ekvivalentnosti sprovode se po paralelnom dizajnu, koji uključuje jedan period i dva tretmana. Studije posle ponovljenog doziranja leka sprovode se umesto studija posle pojedinačnog doziranja, ukoliko primena pojedinačne doze leka nije moguća, na primer ukoliko lek nije bezbedan za primenu zdravim dobrovoljcima, a pojedinačna primena leka nije prihvatljiva kod pacijenata. Studije posle ponovljenog doziranja leka takođe se sprovode za farmaceutske oblike sa modifikovanim oslobađanjem, pored studija posle pojedinačnog doziranja leka (*Guideline on modified-release dosage forms, 2014*).

Uslovi gladovanja smatraju se najosetljivijim za detektovanje potencijalnih razlika između ispitivanih formulacija, te se najčešće primenjuju. U ovim uslovima sprovode se studije biološke ekvivalentnosti za lekove koji se primenjuju isključivo na prazan želudac, kao i za one koji se primenjuju bez obzira na unos hrane. Ukoliko se lek primenjuje isključivo posle obroka, studija biološke ekvivalentnosti se može sprovesti u postprandijalnim uslovima posle obroka. Specifični farmaceutski oblici, kao što su, na primer, čvrsti oblici sa odloženim ili produženim oslobađanjem, kao i mikroemulzije ili čvrste disperzije, zahtevaju ispitivanje biološke ekvivalentnosti i u uslovima gladovanja i u uslovima posle obroka (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010*).

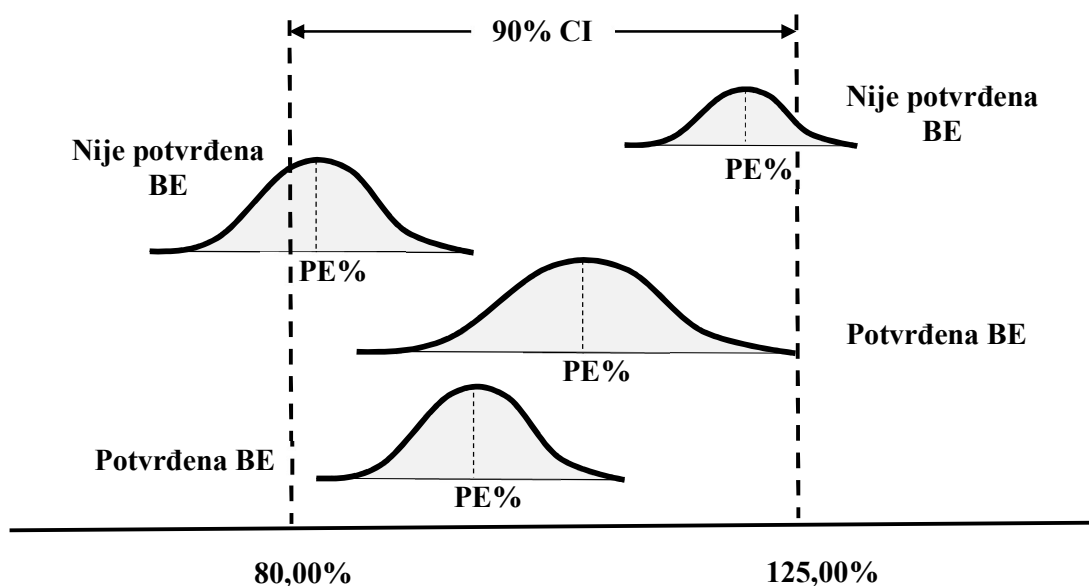
Studije biološke ekvivalentnosti sprovode se u striktno standardizovanim uslovima, omogućavajući dobru kontrolu svih potencijalnih izvora varijabilnosti. Kako bi se smanjila varijabilnost koja nije povezana sa razlikama između ispitivanih formulacija, ispitivana populacija u studijama biološke ekvivalentnosti su zdravi dobrovoljci, koji se biraju prema jasno definisanim kriterijumima za uključivanje/isključivanje u/iz studiju/e. Pri primeni ukrštenog dizajna varijabilnost je dodatno smanjena činjenicom da svaki dobrovoljac sam sebi predstavlja kontrolu. Ovo nije slučaj kod paralelnog dizajna, te je neophodno formirati homogene i balansirane grupe dobrovoljaca, ujednačene u pogledu karakteristika koje potencijalno mogu da utiču na farmakokinetiku leka, kao što su pol, telesna masa, starost, etnička pripadnost, pušački status i aktivnost relevantnih metaboličkih enzima. Ukoliko primena leka zdravim dobrovoljcima nije prihvatljiva iz bezbednosnih razloga, studije se mogu sprovoditi na pacijentima, što unosi dodatnu varijabilnost pri proceni ekvivalentnosti ispitivanih formulacija, ali je takođe prihvatljivo sa regulatornog aspekta (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*).

Uslovi tokom studije standardizovani su i u pogledu vremena i sastava obroka, unosa tečnosti i fizičke aktivnosti ispitanika, kao i primene drugih lekova u određenom periodu pre početka i tokom same studije.

Protokol uzorkovanja krvi treba da omogući dobijanje dovoljnog broja uzoraka kako bi koncentracije leka u funkciji vremena bile opisane na odgovarajući način. Učestalo uzorkovanje oko očekivanog vremena pojave maksimalnih koncentracija obezbeđuje pouzdanu procenu ovih koncentracija, a time i brzine resorpcije. Dovoljno dugo uzorkovanje obezbeđuje pouzdanu procenu stepena resorpcije leka, a smatra se zadovoljavajućim ukoliko farmakokinetički parametar  $AUC_{0-t}$  iznosi najmanje 80% vrednosti  $AUC_{0-inf}$ . Dužina perioda uzorkovanja usklađuje se sa očekivanim  $T_{1/2el}$  leka, ali smatra se da kod oralnih formulacija sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance ovaj period ne mora da bude duži od 72 h, budući da se očekuje da je do tada završena faza resorpcije leka. U studijama koje se sprovode posle ponovljenog doziranja, koncentracije leka se prate u stanju ravnoteže (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*).

Prema važećim regulatornim zahtevima (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*), procena biološke ekvivalentnosti se zasniva na koncentracijama nepromenjenog leka, budući da je za detekciju razlika između formulacija u pogledu brzine resorpcije  $C_{max}$  nepromenjenog leka u najvećem broju slučajeva osetljivija od  $C_{max}$  metabolita. Isto važi i za inaktivne prolekovе, osim ukoliko su njihove koncentracije u plazmi veoma niske, kada se preporučuje praćenje glavnog aktivnog metabolita. Ukoliko se radi o aktivnom proleku, praćenje metabolita umesto nepromenjenog leka se ne prihvata, osim u vrlo retkim izuzecima kada za to postoje opravdani analitički razlozi.

Na osnovu koncentracija leka u funkciji vremena dobijenih u studijama biološke ekvivalentnosti, neprostornom farmakokinetičkom analizom izračunavaju se, pre svega farmakokinetički parametri  $C_{max}$  i  $AUC$ , ali takođe i drugi farmakokinetički parametri, kao što su vreme do postizanja  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ), konstanta brzine eliminacije ( $K_{el}$ ),  $T_{1/2el}$ , srednje vreme zadržavanja (engl. *mean residence time* -  $MRT$ ). U svrhu poređenja biološke raspoloživosti ispitivanih lekova,  $C_{max}$  i  $AUC$  se dalje statistički analiziraju analizom varijanse ( $ANOVA$ ) uz ispitivanje sekvence, tretmana, perioda i ispitanika (unutar sekvence) kao potencijalnih faktora varijabilnosti. Za odnos geometrijskih srednjih vrednosti najmanjih kvadrata (engl. *least square mean* -  $LSM$ ) prirodnim logaritmom-transformisanih farmakokinetičkih parametara  $C_{max}$  i  $AUC$  generičkog i referentnog leka, korišćenjem srednje greške kvadrata odstupanja (engl. *mean square error* -  $MSE$ ) dobijenog  $ANOVA$  analizom, izračunava se 90% interval poverenja (engl. *confidence interval* -  $CI$ ) za svaki od ovih farmakokinetičkih parametara. Za potvrdu biološke ekvivalentnosti ispitivanih lekova potrebno je da 90%  $CI$  bude u rasponu 80,00 - 125,00% za  $C_{max}$  i  $AUC$  (Slika 1.5) (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*).



**Slika 1.5** Mogući ishodi ispitivanja biološke ekvivalentnosti dva leka u zavisnosti od dobijenih raspona 90%  $CI$  za primarne farmakokinetičke parametre.  $BE$  - biološka ekvivalentnost;  $PE$  - procenjena vrednost poređenja (engl. *point estimate*);  $CI$  - interval poverenja (prilagođeno iz Wang et al, 2020).

U pojedinim specifičnim slučajevima, ovaj raspon može da bude modifikovan. Tako, na primer, pri proceni biološke ekvivalentnosti generičkog u odnosu na referentni lek *EMA* ima posebne zahteve za lekove sa uskom terapijskom širinom, za koje je predviđen uži raspon 90% *CI* koji iznosi 90,00-111,11% za farmakokinetički parametar *AUC*. Zahtevi su još strožiji ukoliko je brzina resorpcije od posebnog značaja za efikasnost i bezbednost leka, te se tada ovaj suženi raspon primenjuje i na farmakokinetički parametar  $C_{max}$  (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010*).

Sa druge strane, kod lekova sa visoko varijabilnom farmakokinetikom moguće je proširenje konvencionalnog raspon 90% *CI* za farmakokinetički parametar  $C_{max}$ . Lekovima sa visoko varijabilnom farmakokinetikom smatraju se oni za koje je u studijama biološke ekvivalentnosti ponovljenog dizajna potvrđeno da intraindividualni koeficijent varijacije za  $C_{max}$  referentnog leka iznosi >30%. U zavisnosti od stepena varijabilnosti  $C_{max}$  prihvatljivi raspon 90% *CI* za ovaj farmakokinetički parametar može da se proširi do najviše 69,84 - 143,19%. Međutim, procena biološke ekvivalentnosti može se zasnivati na proširenom rasponu 90% *CI* samo za lekove za koje je obrazloženo i procenjeno da ovo proširenje nema klinički značaj. Za farmakokinetički parametar *AUC* nije dozvoljeno proširenje ovog raspona (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010*).

### 1.3.3 Ispitivanja biološke ekvivalentnosti generičkih lekova klopidogrela

Prvi registrovani lek klopidogrela, *Plavix* film tablete 75 mg (*Sanofi*), je originalni lek čija se efikasnost i bezbednost zasnivaju na sopstvenim prekliničkim i kliničkim ispitivanjima (*Plavix EPAR*). Stoga, on predstavlja referentni lek, dok je danas na tržištu prisutno više generičkih lekova klopidogrela različitih proizvođača (*EMA medicines search; HMA medicines search; ALIMs medicines search*). Svi generički lekovi klopidogrela dobili su dozvolu za stavljanje u promet na osnovu potvrđene biološke ekvivalentnosti sa pomenutim referentnim lekom u studijama biološke ekvivalentnosti. Broj registrovanih generičkih lekova nije konstantan i ne može se lako odrediti, budući da se tržište menja i razvija, novi lekovi dobijaju dozvolu, dok pojedini lekovi prestaju da postoje. U trenutku pisanja ovog teksta, u Republici Srbiji registrovan je lek *Plavix* i pet generičkih lekova (*ALIMs medicines search*), dok je broj generičkih lekova klopidogrela u Evropskoj uniji znatno veći (*EMA medicines search; HMA medicines search*).

U periodu razvoja leka *Plavix* i njegovih prvih generičkih lekova, osetljivost analitičkih metoda za kvantifikaciju samog klopidogrela, niti njegovog aktivnog metabolita u plazmi nije bila dovoljna, već su se pouzdano mogle odrediti samo koncentracije glavnog cirkulišućeg metabolita klopidogrel karboksilne kiseline, koje su bile osnova za procenu farmakokinetike klopidogrela (*Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A, 2009*). Razvoj osetljivih analitičkih tehnika omogućio je pouzdano određivanje samog klopidogrela, te je 2008. godine u regulatornim zahtevima *FDA (Product-Specific Guidances, 2024)*, a godinu dana kasnije i u *EMA (Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A, 2009)*, definisano da se potvrda biološke ekvivalentnosti generičkog i referentnog leka zasniva na nepromenjenom proleku, klopidogrelu. Brojne studije biološke ekvivalentnosti koje potiču iz tog prelaznog perioda uključuju podatke kako za klopidogrel, tako i za klopidogrel karboksilnu kiselinu.

U Poglavlju 1.1.5 je već obrazloženo da je klopidogrel lek sa visokovarijabilnom farmakokinetikom, a u Poglavlju 1.3 da za ovakve lekove *EMA* omogućava proširenje konvencionalnog 90% *CI* za farmakokinetički parametar  $C_{max}$ . Međutim, uprkos varijabilnoj farmakokinetici, za klopidogrel se ovo proširenje ne preporučuje, budući da se ne mogu isključiti značajne implikacije koje bi primena proširenog raspona 90% *CI* mogla da ima u pogledu efikasnosti i bezbednosti klopidogrela u kliničkoj praksi (*Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A, 2009*).

## 1.4 Generička zamena lekova

Na tržištu je često prisutno više generičkih lekova, za koje je potvrđena biološka ekvivalentnost sa istim referentnim lekom, te se svaki od njih može smatrati terapijski ekvivalentnim i zamenjivim sa referentnim lekom. Budući da generički lekovi imaju nižu cenu u poređenju sa referentnim, primena generičkog umesto referentnog leka u terapiji (generička zamena), može značajno da doprinese sniženju troškova u zdravstvenom sistemu i kontinuitetu u snabdevanju tržišta neophodnim lekovima. Iz tih razloga, većina zemalja, uključujući i Republiku Srbiju, podržava generičku supstituciju, a svaka zemlja politiku po tom pitanju definiše na nacionalnom nivou, uz različite pristupe, ali slične kriterijume za procenu zamenjivosti (*Postner & Griffin, 2011, Panteli et al, 2016*).

Pojedine zemlje ustanovile su svoje nacionalne liste zamenjivih lekova kao podršku pri zameni (na primer Irska, Švedska, Slovenija, Hrvatska, SAD, Australija) (*HPRA list; Swedish Medical Product Agency list; JAZMP list; Orange book; Australian Government list, HALMED list*), dok druge daju detaljne preporuke za generičku zamenu (na primer Velika Britanija, Holandija), uz naglasak na grupama lekova i slučajevima u kojima se zamena ne preporučuje (*Surrey Medicines, 2018; NHS Greater Manchester Health and Care, 2019; Specialist Pharmacy Service, 2022; Royal Dutch Pharmacists Association; 2024 Royal Dutch Pharmacists Association, 2018*). U nekim zemljama (Španija, Danska) definisani su oni lekovi za koje se generička zamena ne preporučuje (na primer lekovi sa uskom terapijskom širinom, inhalacioni lekovi), dok se za sve ostale generičke lekove smatra da se mogu zameniti, kako sa referentnim lekom, tako i međusobno, ukoliko nije drugačije navedeno (*AEMPS list; Danish Medicines Agency list*).

U Republici Srbiji je pravni osnov za međusobnu zamenjivost lekova dat u Pravilniku o obrascu i sadržini lekarskog recepta, načinu izdavanja i propisivanja lekova ("Sl. glasnik RS", br. 74/2018, 87/2018 i 47/19). U skladu sa ovim Pravilnikom, formirana je lista međusobno zamenjivih lekova koju objavljuje i ažurira Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije (*ALIMS*) na svojoj internet stranici (*ALIMS list*). Ova lista omogućava održavanje ujednačenih stručnih standarda pri zameni lekova i predstavlja podršku farmaceutima i lekarima pri donošenju odluka o zameni.

Međusobno zamenjivi su lekovi koji ispunjavaju 4 osnovna uslova (*Pravilnik o propisivanju lekova, 2018*):

- 1) imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci;
- 2) imaju isti farmaceutski oblik;
- 3) imaju isti način primene;
- 4) ne sadrže više od dve aktivne supstance.

U Pravilniku su dati kriterijumi na osnovu kojih se utvrđuje međusobna zamenjivost lekova, a koji su prikazani u Tabeli 1.5.

**Tabela 1.5** Kriterijumi za utvrđivanje međusobne zamenjivosti lekova u Republici Srbiji (*Pravilnik o propisivanju lekova, 2018*)

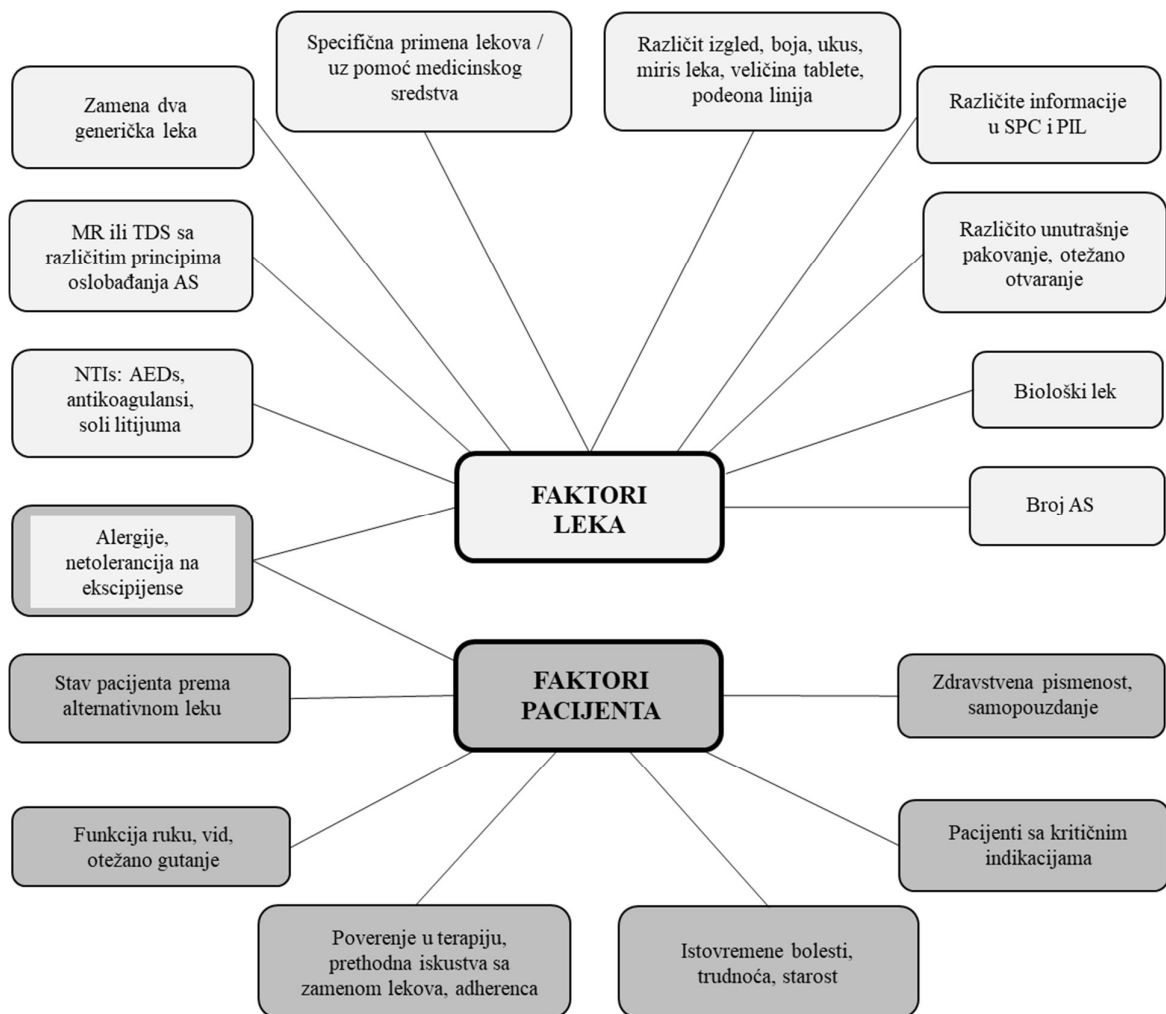
Kriterijum	Naziv	Opis
1.	Kvalitativni i kvantitativni sastav	Mora da bude isti. Različite soli, estri, etri, izomeri, miksture izomera, kompleksi ili derivati aktivne supstance smatraju se istom aktivnom supstancom, osim ukoliko ne postoje značajne razlike u bezbednosti i efikasnosti.
2.	Farmaceutski oblik	Mora da bude isti ili približan. Različiti farmaceutski oblici sa trenutnim oslobađanjem smatraju se istim farmaceutskim oblikom, npr. tablete i kapsule.
3.	Način primene	Mora da bude isti.
4.	Biološka raspoloživost	Biološka ekvivalentnost generičkog leka mora da bude pokazana u odnosu na odgovarajući referentni lek. U slučajevima kada postoji razlika u biološkoj raspoloživosti koja je klinički značajna u pogledu efikasnosti, lekovi ne mogu da budu međusobno zamenjivi.
5.	Broj aktivnih supstanci	Koncept međusobne zamenjivosti odnosi se samo na lekove koji sadrže dve ili manje aktivnih supstanci.
6.	Medicinsko sredstvo	Proizvodi koji se primenjuju posredstvom medicinskog sredstva, a postoje značajne razlike u uputstvima za njihovu upotrebu, nisu međusobno zamenjivi.
7.	Biološki lekovi	Koncept zamenjivosti ne odnosi se na biološke lekove.
8.	Bezbedna supstitucija	Proizvodi ne mogu da se smatraju međusobno zamenjivim, ukoliko se ne mogu bezbedno supstituisati. U takvim slučajevima odluke o supstituciji donose se pojedinačno od slučaja do slučaja (npr. lekovi sa malom terapijskom širinom, neki lekovi sa modifikovanim oslobađanjem ili transdermalni proizvodi sa različitim doziranjem i načinom primene).

Pri generičkoj zameni treba uzeti u obzir i različite faktore koji mogu da utiču na zamenjivost lekova, sa aspekta samog leka ili individualnog pacijenta i situacije u kojoj se nalazi (Slika 1.6). Tako je poseban oprez potreban ukoliko se radi o:

- lekovima sa uskom terapijskom širinom, kao što su antiepileptici, antiaritmici, antikoagulansi, imunosupresivi i sl.;
- lekovima sa nelinearnom farmakokinetikom;
- specifičnim farmaceutskim oblicima, kao što su oblici sa modifikovanim oslobađanjem;
- lekovima koji se primenjuju na specifičan način ili uz pomoć medicinskog sredstva, kao što su na primer inhalacioni lekovi i lekovi u penu.

U obzir treba uzeti i razlike u odobrenim indikacijama između pojedinih lekova, kao i razlike u pakovanju, izgledu lekova, ekscipijensima. Zdravstveno stanje pacijenta, uzrast, prateće bolesti, trudnoća, funkcija ruku, vid, mogućnost gutanja, kao i odnos pacijenta prema alternativnom leku, neki su od faktora koji se pri generičkoj zameni takođe moraju sagledati, budući da mogu dovesti do problema pri zameni lekova (*Surrey Medicines, 2018; NHS Greater Manchester Health and Care, 2019; Specialist Pharmacy Service, 2022; Royal Dutch Pharmacists Association; 2024 Royal Dutch Pharmacists Association, 2018*).





**Slika 1.6** Faktori koje treba uzeti u obzir pri proceni prihvatljivosti zamene lekova. *AEDs* - antiepileptici (engl. *Antiepileptic drugs*); *AS* - aktivna supstanca; *MR* - lekovi sa modifikovanim oslobađanjem (engl. *Modified release*); *NTIs* - lekovi uske terapijske širine (engl. *Narrow therapeutic index*); *SPC* - sažetak karakteristika leka (engl. *Summary of product characteristics*); *TDS* - transdermalni sistemi; *PIL* - Uputstvo za pacijenta (engl. *Patient information leaflet*).

Generička zamena uključuje zamenu referentnog leka generičkim, ali takođe i zamenu jednog generičkog leka drugim, što je u praksi čest slučaj. Budući da biološka ekvivalentnost između samih generičkih lekova nije direktno potvrđena, već je potvrđena između svakog pojedinačnog generičkog leka sa istim referentnim lekom, postoji mogućnost da dva generička leka nisu međusobno biološki ekvivalentna. Kada se u terapiji zamenjuje jedan generički lek drugim, može se javiti tzv. generičko „pomeranje“ (engl. *shift* ili *drift*). Ova pojava predstavlja odsustvo biološke ekvivalentnosti između dva generička leka, uprkos činjenici da je za svaki od njih potvrđena biološka ekvivalentnost sa referentnim lekom, što za posledicu može imati promenu u terapijskim i/ili neželjenim efektima (Anderson & Hauck, 1996; Maliepard e al, 2011; Gwaza et al, 2015).

Pri zameni jednog generičkog leka drugim, lekari i farmaceuti treba da imaju u vidu potencijalne bezbednosne rizike koje takva zamena može da prouzrokuje. To je naročito značajno kod lekova kod kojih mala promena biološke raspoloživosti može da dovede do značajnih promena u efikasnosti i/ili bezbednosti, odnosno do smanjene efikasnosti, i/ili pojave učestalijih/ozbiljnijih neželjenih efekata. Neodgovarajuća zamena jednog leka drugim može dovesti do smanjenja stepena

adherence, slabijeg terapijskog efekta, povećanja učestalosti neželjenih reakcija i povećanja ukupnih troškova terapije za zdravstveni sistem (češće posete lekaru, češće hospitalizacije).

Direktna poređenja brzine i stepena resorpcije između generičkih lekova se u praksi ne sprovode, budući da ovakve studije ne predstavljaju regulatorni zahtev prema trenutno aktuelnim smernicama (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003; Gwaza et al, 2015*). Kao pogodne metode za procenu biološke ekvivalentnosti između generičkih lekova koriste se indirektna poređenja, među kojima se najpogodnijom pokazala metoda prilagođenog indirektnog poređenja, s obzirom da koristi javno dostupne podatke (engl. *adjusted indirect comparison*) (*Gwaza et al, 2012; Gwaza et al, 2014; Gwaza et al, 2015; Gwaza et al, 2017, Herranz et al, 2013; Yu et al, 2015*).

Budući da klopidoogrel ima varijabilnu farmakokinetiku, za kliničku praksu bi bilo veoma značajno dobiti informacije o postojanju potencijalnih razlika u farmakokinetičkom profilu, pre svega u brzini i stepenu resorpcije između generičkih lekova, zbog kojih bi kod pacijenata potencijalno mogle nastati ishemijske komplikacije ili krvarenja. Prema našim saznanjima, generički lekovi klopidoogrela do sada nisu međusobno upoređivani, ni indirektno, niti direktno, te nema dokaza koji bi dali osnovu za mogućnost njihove zamene.

## 2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Osnovni ciljevi ovog istraživanja su:

- Procena i poređenje brzine i stepena resorpcije između generičkih lekova klopidogrela razmatranjem rezultata dostupnih studija biološke ekvivalentnosti klopidogrela i njegovog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline, metodom indirektnog poređenja.
- Procena i poređenje brzine i stepena resorpcije tj. biološke ekvivalentnosti između dva generička leka klopidogrela razmatranjem individualnih koncentracija klopidogrela i njegovog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline, metodama direktnog poređenja.
- Matematičko-statistička karakterizacija i razmatranje faktora varijabilnosti procesa resorpcije i dispozicije klopidogrela kroz građenje populacionog farmakokinetičkog modela.
- Matematičko-statistička karakterizacija procesa konverzije klopidogrela do metabolita klopidogrel karboksilne kiseline kroz građenje populacionog farmakokinetičkog modela uz razmatranje faktora varijabilnosti.
- Validacija finalnog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i njegovog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline.



## 3 MATERIJALI I METODE

### 3.1 Plan ispitivanja i podaci

Kompletna dokumentacija za izvođenje istraživanja razmotrena je od strane Etičkog komiteta za biomedicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta, koji je u odluci broj 2527/2 od 17.10.2023. godine dao saglasnost za sprovođenje ovog istraživanja u cilju izrade doktorske disertacije.

Istraživanje je sprovedeno u okviru Katedre za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd, Republika Srbija. U istraživanju su primenjena dva pristupa u analizi podataka, direktan i indirektan, pri čemu su korišćeni podaci primarnog i sekundarnog tipa.

#### 3.1.1 Podaci iz javnih Izveštaja procene studija biološke ekvivalentnosti

Korišćeni su podaci iz 17 nezavisnih studija biološke ekvivalentnosti za 17 generičkih lekova klopidogrela koji potiču iz javnih Izveštaja procene ovih studija dostupnih na internet stranicama evropskih regulatornih tela (*HMA medicines search; EMA medicines search*). Ovi podaci uključuju dizajn studija, broj ispitanika, procenjene vrednosti poređenja (engl. *point estimate - PE*) i 90% *CI*. Za ispitivanje su odabrani oni lekovi čiji su javni Izveštaji procene studija dovoljno informativni tako da sadrže navedene podatke. U svim ovim studijama, generički lekovi poređeni su sa istim referentnim lekom (*Plavix, Sanofi*), primenjena je ista pojedinačna doza od 75 mg zdravim dobrovoljcima u stanju gladovanja po dvostruko ukrštenom dizajnu. U svim studijama u plazmi je merena koncentracija klopidogrela, dok je u 6 studija meren takođe i neaktivni metabolit klopidogrel karboksilna kiselina. Podaci o ovim generičkim lekovima i studijama biološke ekvivalentnosti, na osnovu kojih su lekovi registrovani, dati su u Tabeli 3.1.

**Tabela 3.1** Generički lekovi uključeni u analizu na osnovu sekundarnih podataka iz studija biološke ekvivalentnosti sprovedenih u svrhu registracije ovih lekova, za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu

Oznaka leka <sup>1</sup>	Ime leka u EU Broj procedure	n	Analit	C <sub>max</sub>		AUC <sub>0-t</sub>	
				PE (90% CI) [%]	CV [%]	PE (90% CI) [%]	CV [%]
GEN1*	Agregex <sup>1</sup> DK/H/1624/001/DC	53	CLO	103,42 (92,29 – 115,89)	35,9	96,30 (87,98–105,42)	28,2
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN2	Clopidogrel <sup>2</sup> DE/H/6825/001/DC	72	CLO	110,70 (101,12–121,10)	/	108,2 (100,33–116,79)	/
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN3	Clopidogrel Aurobindo <sup>3</sup> NL/H/2763/001/DC	60	CLO	101,00 (91,00-113,00)	37,0	105,00 (95,00-115,00)	31,0
			CLO-CA	102,00 (96,00-109,00)	21,0	103,00 (100,00-105,0)	8,4
GEN4	Clopidogrel Dr. Reddy <sup>4</sup> DE/H/1731/001/DC	78	CLO	91,5 (82,18-101,93)	42,0	93,6 (85,29-102,83)	35,8
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN5	Clopidogrel G.L. <sup>5</sup> DE/H/1973/001/DC	39	CLO	93,96 (80,86-109,19)	/	107,51 (93,99-122,98)	/
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN6	Clopidogrel HEC Pharm <sup>6</sup> DE/H/6292/001/DC	132	CLO	105,44 (95,62-116,27)	/	99,41 (91,42-108,09)	/
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN7	Clopidogrel Medreg <sup>7</sup> CZ/H/1057/001/DC	75	CLO	99,70 (92,02-108,00)	/	96,00 (89,88-102,45)	/
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN8	Clopidogrel Sandoz <sup>8</sup> AT/H/1449/001/DC	67	CLO	100,87 (88,56-114,89)	47,5	95,58 (87,11-104,88)	33,0
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN9	Clopidogrel Viatrix <sup>9</sup> EMA/H/C/001134	92	CLO	95,00 (84,00-108,00)	54,6	100,00 (90,00-110,00)	43,3
			CLO-CA	97,00 (91,00-104,00)	26,0	98,00 (96,00-100,00)	8,4
GEN10*	Clopidogrel Teva <sup>10</sup> EMA/H/C/001053	97	CLO	97,22 (87,43-108,10)	47,0	97,44 (88,72-07,02)	41,0
		23	CLO-CA	96,20 (88,11-105,04)	17,0	97,40 (95,30-99,55)	4,0
GEN11	Clopidogrel Torrent <sup>11</sup> DE/H/2821/001/DC	53	CLO	96,97 (87,00-108,00)	33,9	96,48 (89,00-104,60)	25,2
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN12	Clopidogrel YES <sup>12</sup> DE/H/1157/001/DC	46	CLO	94,50 (84,60-105,50)	/	100,3 (90,40-111,20)	/
			CLO-CA	/	/	/	/
GEN13	Clopifloc <sup>13</sup> DE/H/1832/001/DC	67	CLO	99,23 (86,93-113,27)	48,4	97,94 (89,33-107,38)	32,7
			CLO-CA	/	/	/	/

<b>GEN14</b>	<i>Klodigan</i> <sup>14</sup> DK/H/1587/001/DC	99	<i>CLO</i>	97,00 (87,00-107,00)	45,8	116,00 (107,00-125,00)	34,7
			<i>CLO-CA</i>	92,00 (86,00-97,00)	25,1	95,00 (93,00-97,00)	9,7
<b>GEN15*</b>	<i>Perclod</i> <sup>15</sup> DK/H/1601/001/DC	62	<i>CLO</i>	97,00 (86,00 – 110,00)	44,1	96,00 (88,00-105,00)	30,9
			<i>CLO-CA</i>	91,00 (84,00-97,00)	24,4	97,00 (95,00-99,00)	7,4
<b>GEN16</b>	<i>Plovtt</i> <sup>16</sup> CZ/H/0719/001/DC	58	<i>CLO</i>	107,52 (94,05-122,92)	45,1	100,71 (89,84-112,90)	38,0
			<i>CLO-CA</i>	/	/	/	/
<b>GEN17*</b>	<i>Zyllt</i> <sup>17</sup> EMA/H/C/1058	91	<i>CLO</i>	102,00 (89,00-117,00)	58,8	95,00 (84,00-107,00)	52,2
			<i>CLO-CA</i>	105,40 (100,00-111,00)	21,5	101,40 (99,00-104,00)	8,4

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka; *GEN* - generički lek; *n* - broj ispitanika u studiji; *CLO* - klopidogetrel; *CLO-CA* - klopidogetrel karboksilna kiselina;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; 90% *CI* - interval poverenja; *CV* - intraindividualni koeficijent varijacije; *EU* - Evropska unija.

<sup>1</sup> Svi lekovi su film tablete 75 mg.

\*Lekovi su registrovani ili su bili registrovani u Republici Srbiji.

/ Nije dostupno.

<sup>1</sup>*Agregex* EPAR; <sup>2</sup>*Clopidogrel* PAR; <sup>3</sup>*Clopidogrel Aurobindo* PAR; <sup>4</sup>*Clopidogrel Dr. Reddy* PAR;

<sup>5</sup>*Clopidogrel G.L.* PAR; <sup>6</sup>*Clopidogrel HEC Pharm* PAR; <sup>7</sup>*Clopidogrel Medreg* PAR; <sup>8</sup>*Clopidogrel Sandoz* PAR; <sup>9</sup>*Clopidogrel Viatrix* EPAR; <sup>10</sup>*Clopidogrel Teva* EPAR; <sup>11</sup>*Clopidogrel Torrent* PAR;

<sup>12</sup>*Clopidogrel YES* PAR; <sup>13</sup>*Clopfloc* PAR; <sup>14</sup>*Klodigan* EPAR; <sup>15</sup>*Perclod* PAR; <sup>16</sup>*Plovtt* PAR; <sup>17</sup>*Zyllt* EPAR.

### 3.1.2 Podaci o koncentracijama leka i metabolita iz studija biološke ekvivalentnosti

Korišćeni su podaci iz dve studije biološke ekvivalentnosti (Studija A i Studija B) koje su sprovedene u svrhu registracije dva generička leka klopidogetrela (*GEN-A* i *GEN-B*):

- Studija A: „*A Bioavailability/Bioequivalence Study of Clopidogrel 75 mg Film-Coated Tablets Compared to Plavix® 75 mg Film-Coated Tablets in 24 Fasted Healthy Subjects of Both Sexes*“ sprovedena je u svrhu potvrde biološke ekvivalentnosti generičkog leka A (klopidogetrel film tablete 75 mg) sa referentnim lekom *Plavix* film tablete 75 mg (*SanofiWinthrop Industrie, Ambares, Francuska*).
- Studija B: „*Relative Bioavailability of Clopidogrel Tablets Compared to Plavix® Tablets in 24 (+2) Fasted, Healthy Subjects of Both Sexes in a Randomized, Two-Sequence, Two-Period Cross-Over Study*“ je sprovedena u svrhu potvrde biološke ekvivalentnosti generičkog leka B (klopidogetrel film tablete 75 mg) sa referentnim lekom *Plavix* film tablete 75 mg (*SanofiWinthrop Industrie, Ambares, Francuska*).

Obe studije sprovedene su na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu (Studija A tokom 2008, Studija B tokom 2009. godine), uz odobrenja Etičkog odbora ove ustanove i odgovarajuće formule informisane saglasnosti koje su ispitanici potpisali. Studije su procenjene i prihvaćene u postupku registracije ovih generičkih lekova, i u skladu sa odgovarajućom farmaceutskom regulativom Republike Srbije i Evropske unije.

U studije su uključeni zdravi odrasli ispitanici oba pola, bele rase (24 ispitanika Studija A i 26 ispitanika Studija B) koji su ispunili sve kriterijume za uključivanje i ni jedan od kriterijuma za

isključivanje iz studije, a pre početka studija potpisali su informisani pristanak. Ovi kriterijumi omogućili su kontrolisanje različitih faktora koji bi potencijalno mogli da utiču na rezultate studija, obezbeđujući tako dobijanje pouzdanih rezultata. U studijama je primenjen isti dvostruko ukršteni dizajni (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence), posle peroralne primene pojedinačne doze od 150 mg klopidogrela (2 tablete) generičkog ili referentnog leka, zdravim dobrovoljcima. Svaki ispitanik je tokom studije jednom primio generički i jednom referentni lek, prema šemi randomizacije. Ispitanicima je u definisanim vremenskim intervalima uzorkovana krv tokom 48 h posle primene leka, izdvajana je plazma i u uzorcima plazme ispitanika određivana je koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline. Za analizu uzoraka u obe studije je korišćena interno razvijena bioanalitička HPLC-MS metoda sa limitom kvantifikacije 0,5 ng/mL za klopidogrel, odnosno 0,1 µg/mL za klopidogrel karboksilnu kiselinu. Metoda je validirana u skladu sa relevantnim regulatornim smernicama (*Guideline on bioanalytical method validation, 2012; Bioanalytical Method Validation, 2018*).

Iz svake od ovih studija korišćeni su podaci o demografskim karakteristikama i biohemijskim parametrima ispitanika (Tabela 3.2), podaci o periodu, sekvenci i datom leku, izmerene koncentracije klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u uzorcima plazme ispitanika (14 uzoraka po periodu, ukupno 672 uzorka u Studiji A, 17 uzoraka po periodu, ukupno 884 uzorka u Studiji B), vreme uzimanja svakog od lekova, vremena dobijanja uzoraka biološkog materijala za svaki od lekova u svakom od perioda.

**Tabela 3.2** Demografske karakteristike i biohemijski parametri ispitanika iz Studija A i B

Karakteristika [jedinica]		Broj (%) / Srednja vrednost ± SD (raspon)	
		Studija A	Studija B
Pol	[muški]	14 (58,33)	15 (57,69)
	[ženski]	10 (41,67)	11 (42,31)
Starost [godine]		33,4 ± 9,9 (21-54)	30,6 ± 6,9 (19-42)
Telesna masa [kg]		72,1 ± 13,7 (47-90)	76,0 ± 13,4 (56-100)
Visina [cm]		176,1 ± 10,0 (155-190)	178,3 ± 8,2 (158-194)
Indeks telesne mase [kg/m <sup>2</sup> ]		23,0 ± 2,4 (19,1 - 26,0)	23,7 ± 2,8 (19.1-29.3)
Bilirubin [µmol/L]		7,9 ± 3,80 (3-14)	10,19 ± 4,76 (3-25)
Serumski kreatinin [µmol/L]		66,8 ± 9,10 (53-82)	95,15 ± 11,68 (72-114)
Alanin transaminaza (ALT) [U/L]		25,42 ± 8,84 (13-41)	26,88 ± 10,82 (11-52)
Aspartat transaminaza (AST) [U/L]		24,10 ± 5,10 (16-35)	23,42 ± 4,59 (16-32)

SD - standardna devijacija.

Kompanije sponzori Studija A i B dale su saglasnost za korišćenje podataka iz odgovarajućih studija, uz obavezu čuvanja poverljivosti podataka, koji se odnose na zaštićeno ime leka i ime kompanije koja je proizvođač leka i vlasnik dokumentacije.



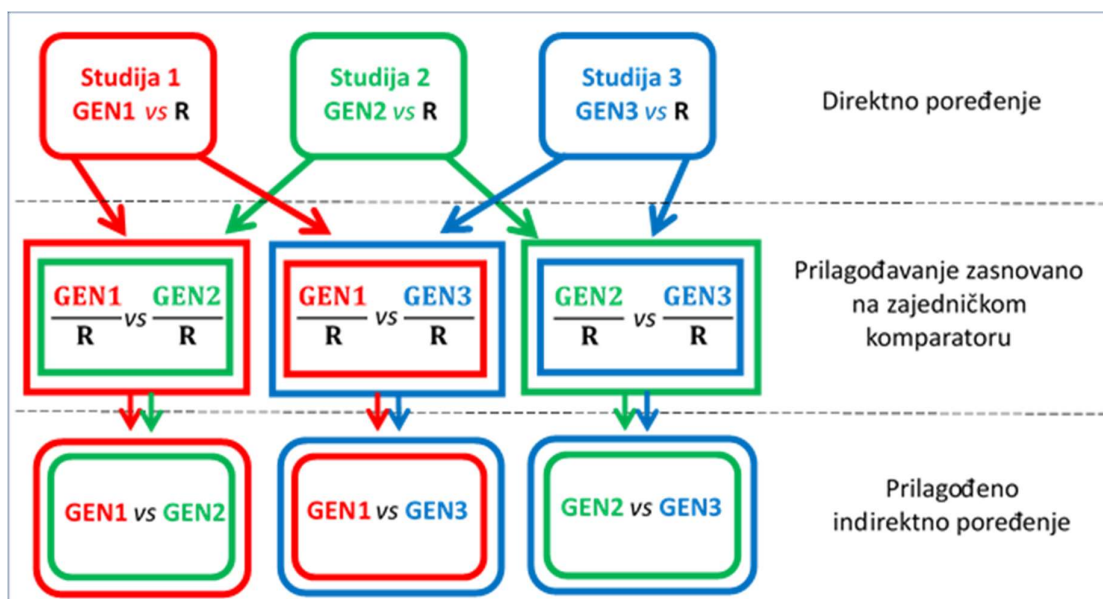
## 3.2 Metodologija

### 3.2.1 Metoda prilagođenog indirektnog poređenja rezultata studija biološke ekvivalentnosti

Individualni podaci o koncentracijama lekova iz pojedinačnih studija biološke ekvivalentnosti najčešće nisu dostupni istraživačkoj javnosti, budući da su poverljivi i predstavljaju vlasništvo sponzora studija, a koriste se pre svega u svrhu registracije generičkog leka. Upravo zbog toga, za međusobno poređenje generičkih lekova u pogledu brzine i stepena resorpcije, pogodna je metodologija indirektnog poređenja koja obrađuje javno dostupne, sekundarne podatke iz studija biološke ekvivalentnosti. Ova metodologija do sada je sprovedena za ograničen broj generičkih lekova, pre svega onih sa varijabilnom farmakokinetikom ili uskom terapijskom širinom, kao što su izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol (Gwaza et al, 2014), artemeter, lumefantrin (Gwaza et al, 2012), emtricitabin, tenofovir, lamivudin, efavirenz (Gwaza et al, 2017), takrolimus (Herranz et al, 2013; Yu et al, 2015), atorvastatin, bikalutamid, naratriptan, olanzapin, perindopril, ciklosporin, mikofenolat mofetil, venlafaksin (Yu et al, 2015), topiramid i gabapentin (Maliapaard et al, 2011).

Metoda prilagođenog indirektnog poređenja predstavlja vrstu meta-analize, koja koristi podatke iz odgovarajućih nezavisnih studija biološke ekvivalentnosti u kojima su generički lekovi poređeni sa istim referentnim lekom. Ovim metodološkim pristupom porede se brzina i stepen resorpcije između parova generičkih lekova, te je na ovaj način moguće izdvojiti one generičke lekove za koje se može smatrati da su međusobno biološki ekvivalentni. Metodu je moguće primeniti ukoliko između studija biološke ekvivalentnosti koje se porede nema značajnih razlika u dizajnu, koje bi mogle da utiču i izmene efekat formulacije (Gwaza et al, 2012). Najčešći primer studija koje je moguće poređiti su dvostruko ukrštene, sprovedene posle pojedinačnog doziranja u uslovima gladovanja, na zdravim dobrovoljcima, uz praćenje istih farmakokinetičkih parametara za istu supstancu. Za svaki od primarnih farmakokinetičkih parametara ( $C_{max}$  i  $AUC$ ) iz svake od originalnih studija biološke ekvivalentnosti, koristeći vrednosti  $PE$  generičkog i referentnog leka, izračunava se prilagođena procenjena vrednost poređenja u logaritamskoj skali (engl. *adjusted point estimate - adjPE*), a zatim i 90%  $CI$  indirektnog poređenja između dva generička leka (Gwaza et al, 2012; Chow & Shao, 1999).

Princip metode prilagođenog indirektnog poređenja prikazan je šematski na Slici 3.1.



**Slika 3.1** Prilagođeno indirektno poređenje studija biološke ekvivalentnosti 1, 2 i 3 (prilagođeno iz Song, 2009).  $GEN1$ ,  $GEN2$ ,  $GEN3$  - generički lekovi ispitivani u studijama 1, 2 i 3, redom;  $R$  - referentni lek.

Za 17 generičkih lekova klopidogrela (*GEN1 - GEN17*) za koje postoje javno dostupni Izveštaji procene iz originalnih studija biološke ekvivalentnosti na internet stranicama evropskih regulatornih tela *EMA* i Mreže nacionalnih agencija za lekove (engl. *Heads of Medicines Agencies - HMA*) (*EMA medicines search; HMA medicines search*), korišćeni su podaci iz ovih Izveštaja (Tabela 3.1). Za dva generička leka klopidogrela (*GEN-A* i *GEN-B*) za koja su dostupne kompletne, prethodno opisane, studije biološke ekvivalentnosti (Studija A i Studija B), korišćeni su podaci iz ove dve studije (Tabela 4.29), pri čemu su *PE* i *90% CI* izračunati na način opisan u poglavlju 3.2.2. U svim studijama biološke ekvivalentnosti referentni lek je isti (*Plavix* film tablete 75 mg, *Sanofi*), razlikuju se samo brojevi korišćenih serija, pri čemu se može smatrati da između serija nema razlike u biološkoj raspoloživosti. Ispitanici u studijama su različiti, kao i apsolutne vrednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ , što nije od značaja, budući da su rezultati originalnih studija biološke ekvivalentnosti izraženi kao procenat odnosa generičkog/referentnog leka, gde referentni lek predstavlja vrednost od 100%. Poređenja između parova generičkih lekova vrše se u relativnim odnosima, čime su rezultati indirektnog poređenja prilagođeni u pogledu razlika između studija (*Gwaza et al, 2012; Gwaza et al, 2014; Gwaza et al, 2015; Gwaza et al, 2017; Herranz e al, 2013*).

Indirektno poređenje sprovedeno je za sve kombinacije parova generičkih lekova, sa krajnjim ciljem da se za svaki par izračuna *90% CI* za farmakokinetičke parametre  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ , koji karakterišu brzinu i stepen resorpcije. Ova analiza sprovedena je uz korišćenje softvera *SPSS*<sup>®</sup> (verzija 26.0; *SPSS, Inc., Chicago, IL, SAD*) i *Microsoft Office Excel* (verzija 2016). Za procenu biološke ekvivalentnosti u ovoj indirektnoj metodi poređenja generičkih lekova primenjen je *90% CI* koji iznosi 80,00-125,00%, i isti je kao raspon koji se uobičajeno primenjuje u *in vivo* studijama biološke ekvivalentnosti pri poređenju generičkog sa referentnim lekom. Dva generička leka smatraju se biološki ekvivalentnim ukoliko je *90% CI* indirektnog poređenja za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  unutar navedenog raspona. Dodatno, uzimajući u obzir manju preciznost indirektnu u odnosu na direktne metode, rezultati indirektnog poređenja koji su unutar proširenog raspona 75,00-133,00% takođe su smatrani prihvatljivim u smislu potvrde biološke ekvivalentnosti (*Gwaza et al, 2015*).

*PE* u originalnoj studiji biološke ekvivalentnosti predstavlja razliku između farmakokinetičkog parametra generičkog (*GEN*) i referentnog (*R*) leka u logaritamskoj skali (Jednačina 3-1).

$$PE_{GEN-R} = GEN - R \quad (3-1)$$

Razlika između *PE* dve studije biološke ekvivalentnosti koje se porede daje prilagođenu razliku između dva generička leka u logaritamskoj skali (Jednačina 3-2).

$$adjPE_{GEN1-GEN2} = PE_{GEN1-R} - PE_{GEN2-R} = GEN1 - GEN2 \quad (3-2)$$

gde *GEN1* i *GEN2* predstavljaju farmakokinetički parametar koji se poređi ( $C_{max}$  ili *AUC*) generičkog leka 1, odnosno generičkog leka 2 (*Gwaza et al, 2012, Chow & Shao 1999*).

Pri poređenju generičkih lekova metodom prilagođenog indirektnog poređenja širina *90% CI* izračunata je na 2 načina (*Gwaza et al, 2012*):

1. Homoscedastična metoda podrazumeva mali broj ispitanika u studijama i homogene varijanse između studija, čija razlika prati raspodelu Studentovog *t*-testa ( $t_{0.9,d,f}$ ), a varijabilnost dve studije koje se porede je ponderisana da bi se dobila zajednička procena varijabilnosti. Drugim rečima, kombinovana standardna devijacija za obe studije izračunava se iz varijabilnosti svake pojedinačne studije. Cilj je dobijanje standardne greške indirektnog poređenja ( $SE_{(d)}$ ) koja je neophodna za izračunavanje *90% CI* indirektnog poređenja između dva generička leka.

U proračunu se polazi od standardne greške ( $SE$ ) svake pojedinačne studije biološke ekvivalentnosti u kojoj je generički lek poređen sa referentnim lekom. Standardna greška može se izračunati na 2 načina:

- prvi način je opisan Jednačinom 3.3,

$$SE = \sqrt{\frac{2 \cdot \text{Ln} \left(1 + \left(\frac{CV}{100}\right)^2\right)}{n}} \quad (3-3)$$

gde je  $CV$  intraindividualni koeficijent varijacije za farmakokinetički parameter koji se prati, a  $n$  je broj ispitanika u studiji biološke ekvivalentnosti.

- drugi način je opisan Jednačinom 3-4,

$$SE = \sqrt{\frac{MSE}{2} \times \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} \quad (3-4)$$

gde je  $MSE$  srednja greška kvadrata odstupanja (engl. *mean square error*) dobijena u *ANOVA* testu za farmakokinetički parameter koji se prati, a  $n_1$  i  $n_2$  je broj ispitanika u sekvenci 1 i 2 u studiji biološke ekvivalentnosti.

Zatim se iz dobijene  $SE$  i broja ispitanika u svakoj sekvenci studije biološke ekvivalentnosti računa standardna devijacija ( $SD$ ) svake individualne studije, prema Jednačini 3-5.

$$SD = \frac{2 \cdot SE}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (3-5)$$

$SD$  individualnih studija biološke ekvivalentnosti ( $SD_1$  za studiju 1 i  $SD_2$  za studiju 2) koriste se za izračunavanje kombinovane standardne devijacije za obe studije ( $SD_{pooled}$ ), gde je  $(n_1 + n_2 - 2)$  broj stepeni slobode, a  $n_1$  i  $n_2$  sada predstavljaju broj ispitanika u studiji 1 i studiji 2, redom (Jednačina 3-6).

$$SD_{pooled}^2 = \frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2}{n_1+n_2-2} \quad (3-6)$$

Kombinovana  $SD_{pooled}$  za obe studije neophodna je za računanje standardne greške indirektnog poređenja ( $SE_{(d)}$ ), kao što je dato Jednačinom 3-7.

$$SE_{(d)} = SD_{pooled} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \quad (3-7)$$

pri čemu su  $n_1$  i  $n_2$  broj ispitanika u studiji 1 i studiji 2, redom, budući da se sada radi o indirektnom poređenju između studija.

Dalje se, prema Jednačini 3-8,  $SE_{(d)}$ ,  $adjPE_{GEN1-GEN2}$  i vrednost Studentove  $t$ -test raspodele ( $t_{(df)}$ ) sa  $(n_1 + n_2 - 2)$  stepeni slobode (engl. *degrees of freedom - df*) uz nivo značajnosti ( $\alpha$ ) od 10%, koriste se za izračunavanje širine 90%  $CI$  (Gwaza et al, 2012, Herranz et al, 2013).

$$90\% CI = adjPE_{GEN1-GEN2} \pm t_{(0.1,df)} \cdot SE_{(d)} \quad (3-8)$$

2. Heteroscedastična metoda podrazumeva mali broj ispitanika u studijama ( $t_{(0.9,df)}$ ) i heterogene varijanse, a standardna greška indirektnog poređenja izračunava se iz  $SE$  za studije 1 i

studije 2 ( $SE_d^2 = SE_1^2 + SE_2^2$ ). Izračunavanje stepeni slobode kod ove metode vrši se po *Welch-u* (*Welch, 1947*), što je dato Jednačinom 3-9.

$$df = \frac{\left(\frac{SD_1^2}{n_1} + \frac{SD_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{SD_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1-1} + \frac{\left(\frac{SD_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2-1}} \quad (3-9)$$

gde su  $n_1$  i  $n_2$  broj ispitanika, a  $SD_1$  i  $SD_2$  standardne devijacije iz studije 1, odnosno 2, redom.

Izbor homoscedastične ili heteroscedastične metode vrši se na osnovu razlike u varijabilnosti originalnih studija (homogenosti varijansi), što se vidi iz intraindividualnog *CV* studije, koji pokazuje varijabilnost svake studije, a lakši je za interpretaciju u poređenju sa varijansom. Ukoliko je varijansa heterogena, najispravnije je koristiti heteroscedastičnu metodu, a za homogene varijanse homoscedastičnu metodu. Međutim, budući da je pokazano je da se korišćenjem obe metode dobijaju rezultati 90% *CI* koji su međusobno veoma slični, umesto heteroscedastične može se primeniti i homoscedastična metoda, što se često sreće u literaturi (*Gwaza et al, 2012, Herranz et al, 2013*), a primenjeno je i u ovom istraživanju.

### 3.2.2 Direktno poređenje farmakokinetičkih parametara procenjenih neprostornom analizom

Neprostorna farmakokinetička analiza je model nezavisna metoda koja omogućava izračunavanje farmakokinetičkih parametara iz koncentracija leka u funkciji vremena koristeći pri tome direktno očitavanje vrednosti sa *C-t* krive i jednostavne algebarske jednačine, uz pretpostavku da je proces eliminacije linearan. Ova vrsta analize je znatno jednostavnija i sprovodi se brže od prostorne i populacione farmakokinetičke analize, budući da se zasniva na znatno manjem broju pretpostavki i ne koristi modelovanje podataka, te dobijeni rezultati farmakokinetičkih parametara u manjoj meri podležu varijabilnosti koja proističe iz uvođenja pretpostavki. Neprostorna farmakokinetička analiza je metoda izbora kada je potrebno odrediti brzinu i stepen izloženosti leku (*Pokrajac et al, 2023; Miljković & Vučićević, 2007*).

Parametri  $C_{max}$  i  $T_{max}$  dobijaju se direktnim očitavanjem sa *C-t* krive.

Parametar  $AUC_{0-t}$  izračunava se metodom trapeza direktno sa *C-t* krive, izračunavanjem i sabiranjem površina pojedinačnih pravougaonih trapeza definisanih izmerenim koncentracijama leka i vremenskim intervalima dva uzastopna uzorkovanja. Ova metoda koristi koncentracije kod kojih nije vršeno prethodno podešavanje (fitovanje) i može biti linearna pri porastu i opadnju koncentracija (engl. *lin-up, lin-down*), ili linearna u fazi porasta (engl. *lin-up*), a monoeksponencijalna u fazi opadnja koncentracija (engl. *log-down*). *EMA* nema poseban zahtev za metod trapeza koji se koristi pri ispitivanju stepena resorpcije. U ovom radu korišćena je log-linearna metoda trapeza.

Parametar  $K_{el}$  se dobija linearnom regresionom analizom nagiba terminalnog dela *C-t* krive u semi-logaritamskoj skali, korišćenjem najmanje 3 tačke koje daju najveći koeficijent korelacije.

Parametar  $T_{1/2el}$  se izračunava iz  $K_{el}$  koristeći Jednačinu 3-10:

$$T_{1/2el} = 0,693/K_{el} \quad (3-10)$$

$AUC_{0-inf}$  se izračunava iz  $AUC_{0-t}$ , ekstrapolacijom na osnovu poslednje izmerene koncentracije leka ( $C_{last}$ ) uzimajući u obzir  $K_{el}$  (Jednačina 3-11).

$$AUC_{0-inf} = AUC_{0-t} + C_{last}/K_{el} \quad (3-11)$$

Parametar prividni peroralni klirens ( $CL/F$ ) izračunava se iz odnosa primenjene doze i  $AUC_{0-inf}$  (Jednačina 3-12).

$$CL/F = D/AUC_{0-inf} \quad (3-12)$$

Parametar prividni peroralni volumen distribucije ( $V_d/F$ ) izračunava se iz odnosa  $CL/F$  i  $K_{el}$ , kao što je dato Jednačinom 3-13.

$$V_d/F = \frac{CL/F}{K_{el}} \quad (3-13)$$

Parametar  $MRT$  predstavlja odnos  $AUMC_{0-t}$  i  $AUC_{0-t}$  (Jednačina 3-14).

$$MRT_{0-t} = AUMC_{0-t}/AUC_{0-t} \quad (3-14)$$

pri čemu je  $AUMC_{0-t}$  površina ispod prvog statističkog momenta, odnosno površina ispod krive proizvoda koncentracije i vremena ( $C-t$ ) u funkciji vremena, i izračunava se metodom trapeza na isti način kao što je opisano za parametar  $AUC_{0-t}$  (Pokrajac et al, 2023; Miljković & Vučićević, 2007).

Podaci o koncentracijama klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline iz Studija A i B biološke ekvivalentnosti obrađeni su neprostornom farmakokinetičkom analizom (Shargel et al, 2005; Pokrajac et al, 2023), kao direktnim metodološkim pristupom, uz softver *Phoenix WinNonlin* (verzija 8.3.4 Certara, SAD). Farmakokinetički parametri  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2el}$ ,  $K_{el}$ ,  $MRT_{0-t}$ , za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu, kao i  $CL/F$  i  $V_d/F$  za klopidogrel određeni su za svaki od primenjenih lekova i analizirani deskriptivnom i statističkom analizom, za pojedinačne Studije A i B, kao i za zbirne podatke ove dve studije.

#### Statistička analiza farmakokinetičkih parametara u cilju procene PE i 90% CI

U skladu sa preporukama aktuelnih smernica za ispitivanje biološke ekvivalentnosti koje daju EMA i FDA (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*), farmakokinetički parametri brzine i stepena resorpcije ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ ) analizirani su ANOVA testom uz ispitivanje sekvence, tretmana, perioda i ispitanika (unutar sekvence) kao potencijalnih faktora varijabilnosti. U svakoj studiji biološke ekvivalentnosti izračunat je PE koji predstavlja odnos LSM ln-transformisanih vrednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  generičkog i referentnog leka (Jednačina 3-1), kao i 90% CI za ovaj odnos (Jednačina 3-15), korišćenjem MSE dobijene ANOVA analizom, uz softver *Phoenix WinNonlin* (verzija 8.3.4 Certara, SAD). Za potvrdu biološke ekvivalentnosti između dva leka 90% CI za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  treba da bude u rasponu 80,00 – 125,00% (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003; Pokrajac et al, 2023; Miljković & Vučićević, 2007*).

$$90\% CI = PE_{GEN-R} \pm t_{(0,1,df)} \times SE \quad (3-15)$$

gde je SE izračunata prema jednačini 3-4.

Na ovaj način procenjena je biološka ekvivalentnost generičkog i referentnog leka u Studiji A, kao i generičkog i referentnog leka u Studiji B. Dobijeni rezultati procene biološke ekvivalentnosti korišćeni su takođe i za dalju anлізу metodom prilagođenog indirektnog poređenja.

#### Direktno poređenje srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara između grupa podataka

Za direktno poređenje farmakokinetičkih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline iz Studije A i Studije B ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $T_{1/2el}$ ,  $K_{el}$ ,  $MRT_{0-t}$ ,  $CL/F$ ,  $V_d/F$ ) primenjen je Student  $t$ -test, a za farmakokinetički parametar  $T_{max}$  primenjena je neparametarski Wilcoxon test. Vrednosti navedenih farmakokinetičkih parametara dobijene su neprostornom analizom

koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline na način opisan u prethodnom delu ovog poglavlja, a sve vrednosti, izuzev  $T_{max}$  bile su prethodno logaritamski transformisane. Korišćen je softver *Microsoft Office Excel* (verzija 2016) i *SPSS®* (verzija 26.0; *SPSS, Inc., Chicago, IL, USA*).

Na ovaj način, direktnom metodom, poređeni su navedeni farmakokinetički parametri između Studije A i Studije B, kao i farmakokinetički parametri generičkog leka iz Studije A sa generičkim lekom iz Studije B.

### 3.2.3 Populaciona farmakokinetička analiza podataka

Populaciona farmakokinetička analiza tj. metoda *NLME* je kvantitativna metoda koja proučava varijabilnost koncentracija leka i farmakokinetičkih parametara između pojedinaca i može da objasni deo ove varijabilnosti, budući da integriše brojne relevantne farmakokinetičke podatke u rasponu različitih doza i populacija i tako identifikuje faktore koji potencijalno utiču na izloženost leku. Farmakokinetički podaci mogu da potiču iz različitih studija, npr. studija posle pojedinačne ili ponovljene primene leka, sa učestalim ili oskudnim uzorkovanjem, u populaciji zdravih ispitanika, ispitanika sa smanjenom funkcijom pojedinih organa ili u populaciji pacijenata, omogućavajući tako procenu uticaja velikog broja faktora na koncentracije i farmakokinetičke parametre leka (*Ette & Williams, 2004; Mould & Upton, 2012; Mould & Upton, 2013; Population Pharmacokinetics Guidance 2022; Pokrajac et al, 2023; Vučićević et al, 2005; Vučićević et al, 2007*).

Populacioni farmakokinetički modeli sastoje se iz tri međusobno povezana segmenta:

- **strukturni** model opisuje sveukupni trend promena koncentracija u funkciji vremena u ispitivanoj populaciji i definiše osnovnu strukturu farmakokinetičkog modela;
- **stohastički** (statistički) model opisuje različite nivoe varijabilnosti: neobjašnjenu interindividualnu varijabilnost u parametrima, zatim intraindividualnu (rezidualnu) varijabilnost, kao i varijabilnost u parametrima kod jedne individue od primene jedne do primene naredne doze;
- **kovarijatan** model opisuje zavisnost između kovarijata i tipičnih vrednosti farmakokinetičkih parametara. Kovarijata je bilo koja promenljiva specifična za pojedinca koja može da utiče na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku leka (demografske i kliničke karakteristike pacijenata). Kovarijate koje će se testirati biraju se na osnovu biološke, farmakološke i/ili kliničke opravdanosti, a procedura građenja kovarijatanog modela najčešće uključuje stupnjeviti pristup, uz odgovarajuće kriterijume za izbor kovarijata (*Mould & Upton, 2012; Mould & Upton, 2013; Ette & Williams, 2004; Pokrajac et al 2023; Vučićević et al, 2009*).

Razvoj populacionih farmakokinetičkih modela je složen i dugotrajan proces koji u praksi počinje izborom inicijalnog (osnovnog) modela i njegovim podešavanjem prema podacima i dostupnim naučnim saznanjima. Ovaj postupak uključuje identifikovanje najpogodnijeg strukturnog modela, procenu uticaja kovarijata na individualne parametre (kovarijatan model) i modelovanje interindividualne, intraindividualne, a ukoliko je primenjivo i varijabilnosti u parametrima kod jedne individue od primene jedne do primene naredne doze (stohastički model). Uobičajeno je da se ovaj proces započinje najjednostavnijim modelom, a zatim se složenost postepeno povećava sve dok dalje usložnjavanje više ne dovodi do poboljšanja modela. Zatim sledi evaluacija modela kroz procenu dijagnostičkih grafika i statističkih testova kako bi se uočile eventualne neusaglašenosti modela sa podacima, dalje usavršavanje datog modela, ili ispitivanje niza novih modela koji predstavljaju poboljšanje u odnosu na prethodne. Često je potrebno sprovesti nekoliko ciklusa ponavljanja navedenih postupaka do finalnog modela koji najbolje opisuje podatke (*Pinheiro et al, 1994; Owen & Fiedler-Kelly, 2014; Topić Vučenović et al, 2021*).

Po dobijanju finalnog modela sprovodi se njegova validacija i procena robustnosti u cilju sagledavanja sistema koji se modeluje i identifikacije ograničenja modela. Najčešće primenjivane tehnike validacije su metoda umnožavanja podataka (engl. *bootstrap*) i tehnika uzorkovanja i reuzorkovanja po značajnosti (engl. *sampling importance resampling - SIR*). Obe tehnike sprovode

se najčešće na 1000 ili više novih setova podataka, kojima se procenjuje preciznost procene parametara modela, na osnovu 95% *CI* i standardne greške procenjenih parametara. Takođe se u procesu validacije modela primenjuje i vizuelna prediktivna provera (engl. *visual predictiv check - VPC*), metoda zasnovana na simulacijama, kojom se procenjuje da li model adekvatno opisuje centralnu tendenciju i varijabilnost podataka, odnosno, vizuelno se poredi medijana i percentili izmerenih koncentracija sa medijanom i percentilima simuliranih podataka u funkciji vremena, doze ili neke druge kovarijate (Bonate, 2011; Owen & Fiedler-Kelly, 2014; Mould & Upton, 2013; Beal et al, 1989-2018; Topić Vučenović et al, 2021; Kovačević et al, 2019).

U ovom radu, podaci iz studija biološke ekvivalentnosti A i B analizirani su populacionom farmakokinetičkom analizom uz primenjen pristup *NLME* (Ette & Williams, 2004; Bonate, 2011; Owen & Fiedler-Kelly, 2014), sa ciljem građenja populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline uz primenu softvera *NONMEM*<sup>®</sup> (verzija 7.5, *ICON development solutions Ellicott City, Maryland, SAD*) (Ette & Williams, 2004; Bonate, 2011; Owen & Fiedler-Kelly, 2014). Za deskriptivnu statističku analizu i grafičko predstavljanje rezultata, korišćen je odgovarajući paket u programskom jeziku *R*<sup>®</sup> (verzija 4.1.3, *R Foundation for Statistical Computing*) (R Core Team, 2022) i *RStudio*<sup>®</sup> (verzija 1.4.1717) (R Studio Team, 2019).

U farmakokinetičkom modelovanju korišćene su koncentracije klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline koje su bile iznad donjeg limita kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification - LLOQ*), dok su niže koncentracije (engl. *below lower limit of quantification - BLLOQ*) isključene iz analize. Budući da je praćenje klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u plazmi bilo duže od potrebnog, poslednjih nekoliko koncentracija bilo je ispod *LLOQ* u većini *C-t* profila, kako za klopidogrel, tako i za klopidogrel karboksilnu kiselinu. Proces građenja populacionog farmakokinetičkog modela bio je u saglasnosti sa standardnom procedurom modelovanja. Proces je uključivao više koraka, sa fokusom na strukturnom i statističkom delu modela, za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu. Budući da su obe studije podrazumevale kontrolisane uslove ispitivanja, striktno kriterijume za uključivanje/isključivanje koji su obezbedili homogenu populaciju zdravih ispitanika, bez značajnih razlika u demografskim karakteristikama i biohemijskim parametrima između studija, nisu bili očekivani uticaji bilo patoloških niti fizioloških faktora na farmakokinetičke parametre. Stoga, nije primenjeno klasično modelovanje kovarijata. Međutim, uticaj telesne mase uključen je na vrednosti *CL* i *Vd* putem alometrijskog skaliranja, tako što je na odgovarajuće *CL* primenjen alometrijski eksponent 0,75, a na *Vd* eksponent 1.

Resorpcija klopidogrela ispitivana je korišćenjem različitih modela, počevši od jednostavnog linearnog procesa prvog reda sa i bez vremena odlaganja resorpcije. Takođe su razmatrani modeli resorpcije sa dva-, tri- ili četiri- tranzitna prostora uz procenu njihovog optimalnog broja (Savić et al, 2007). Eliminacija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline ispitana je kao linearan proces prvog reda, a takođe je ispitana i mogućnost nelinearne eliminacije klopidogrel karboksilne kiseline. Budući da klopidogrel ima izražen efekat prvog prolaza kroz jetru, koji iznosi približno 90%, konverzija klopidogrela u klopidogrel karboksilnu kiselinu ispitana je uz uključivanje hepatičkog prostora u združeni model nepromenjenog leka i metabolita, uz pretpostavku da se nepromenjeni lek kompletno metaboliše u ovom prostoru. Model je koristio fiziološku zapreminu jetre od 1,5 L i protok plazme kroz jetru (*Q<sub>h</sub>*) od 50 L/h (Jiang et al, 2016). Zbog razlika u molekulskim masama između klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (321,82 i 307,80, redom), na brzinu formiranja klopidogrel karboksilne kiseline primenjen je faktor skaliranja od 0,9565. Smatrano je da frakcije doze metabolisane do neaktivnog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline (*F<sub>iaM</sub>*), aktivnog metabolita klopidogrel tiola (*F<sub>aM</sub>*) i preostala frakcija nepromenjenog leka (*F<sub>P</sub>*) prate logit-normalnu distribuciju. Ove frakcije ispitivane su razdvojeno za svaku studiju, kao i zajedno za obe studije, a kodirane su na način opisan u Jednačinama od 3-13 do 3-15.

$$F_{iaM} = FR_1 / (1 + FR_1 + FR_2) \quad (3-13)$$

$$F_{aM} = FR_2 / (1 + FR_1 + FR_2) \quad (3-14)$$

$$F_P = 1 / (1 + FR_1 + FR_2) \quad (3-15)$$

gde su  $FR_1$  i  $FR_2$  parametri modela koji podržavaju izračunavanje odgovarajućih frakcija doze, a koji su bez fiziološkog značenja.

Biološka raspoloživost referentnog leka ( $F$ ) fiksirana je na 100%, budući da nisu bili dostupni podaci posle *i.v.* primene leka, a relativna biološka raspoloživost generičkih lekova iz svake studije ( $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$ ) procenjena je tokom modelovanja.

Interindividualni slučajni efekti su testirani primenom eksponencijalnog modela, a intraindividualna varijabilnost je ispitana primenom modela sa aditivnom, kombinovanom ili proporcionalnom greškom. Uzimajući u obzir ukršteni dizajn studija biološke ekvivalentnosti, u parametre reapsorpcije uključena je i varijabilnost u parametrima jedne individue između primena test odnosno referentnog leka (engl. *interoccasional variability - IOV*).

Adekvatnost modela procenjivana je na osnovu nekoliko kriterijuma: uspešne minimizacije, broja značajnih cifara, gradijenta u poslednjoj iteraciji, promena vrednosti objektivne funkcije (engl. *objective function value - OFV*), *Akaike*-ovog informacionog kriterijuma (engl. *Akaike' information criterion - AIC*), *Bajes*-ovog informacionog kriterijuma (engl. *Bayesian information criterion - BIC*) i preciznosti procene parametara. U svakoj od kritičnih faza donošenja odluke, na osnovu ovih faktora uzetih zajedno, procenjena je pouzdanost i tačnost modela u opisivanju izmerenih koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, kao i njegova sposobnost da pruži uvid u farmakokinetičko ponašanje klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline. Grafička procena koja koristi dijagnostičke (engl. *goodness-of-fit - GOF*) grafike, korišćena je za procenu stepena slaganja između izmerenih i modelom predviđenih vrednosti koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u različitim vremenskim tačkama. Na ovaj način dobijen je uvid u prediktivne performanse modela (*Beal et al, 1989-2018; Hooker et al, 2007; Karlsson & Savić, 2007; Topić Vučenović et al, 2021; Vučićević et al, 2009*).

Neparametarska tehnika uzorkovanja i re-uzorkovanja po značajnosti (*SIR*) uključujući 1000 ponavljanja (*Gobburu & Lawrence, 2002*), primenjena je u svrhu validacije i procene robustnosti finalnog modela. Simulacijama zasnovanim na *SIR* tehnici, na osnovu svakog od 1000 novih generisanih setova podataka, određene su vrednosti parametara i dobijeni 95% *CI* parametara, koji su zatim upoređeni sa parametrima i 95% *CI* izračunatim iz procenjenih vrednosti izvedenih iz originalnog skupa podataka i odgovarajućih standardnih grešaka procene (*Topić Vučenović et al, 2021; Vučićević et al, 2009*).

Pored toga, prediktivne performanse finalnog modela procenjene su korišćenjem *VPC* metode (*Parke et al, 1999; Bergstrand et al, 2011; Nguyen et al, 2017*), koja uključuje 1000 simulacija. Na *VPC* graficima predstavljene su izmerene koncentracije pored modelom simuliranih vrednosti, čime je omogućeno njihovo vizuelno poređenje, kao i procena sposobnosti modela da predviđa centralne tendencije i varijabilnosti izmerenih koncentracija.



## 4 REZULTATI

### 4.1 Prilagođeno indirektno poređenje rezultata studija biološke ekvivalentnosti generičkih lekova klopidogrela

Rezultati poređenja svih kombinacija parova generičkih lekova prethodno opisanom metodom prilagođenog indirektnog poređenja korišćenjem homoscedastične metode, za farmakokinetičke parametre klopidogrela  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ , prikazani su u Tabelama 4.1 - 4.17).

**Tabela 4.1** Vrednosti  $PE$  i  $90\% CI$  za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka  $GEN1$  sa generičkim lekovima  $GEN2 - GEN17$ ,  $GEN-A$  i  $GEN-B$ , korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ $PE$ ( $90\% CI$ ) [%]	$AUC_{0-t}$ $PE$ ( $90\% CI$ ) [%]
$GEN1$ vs. $GEN2$	93,46 (81,06-107,75)	88,97 ( <b>79,16<sup>a</sup></b> -99,99)
$GEN1$ vs. $GEN3$	101,99 (87,27-119,19)	93,99 (86,07-102,62)
$GEN1$ vs. $GEN4$	113,00 (96,13- <b>132,57<sup>b</sup></b> )	102,84 (89,86-117,68)
$GEN1$ vs. $GEN5$	110,06 (91,68- <b>132,14<sup>b</sup></b> )	89,58 ( <b>76,77<sup>b</sup></b> -104,52)
$GEN1$ vs. $GEN6$	98,08 (82,77-116,23)	96,88 (89,92-111,84)
$GEN1$ vs. $GEN7$	103,74 (90,74-118,60)	100,36 (90,10-111,80)
$GEN1$ vs. $GEN8$	102,53 (85,93-122,33)	100,76 (88,41-114,83)
$GEN1$ vs. $GEN9$	108,58 (90,13- <b>130,75<sup>b</sup></b> )	98,29 (91,39-105,71)
$GEN1$ vs. $GEN10$	106,38 (90,15- <b>125,53<sup>a</sup></b> )	98,83 (85,69-113,99)
$GEN1$ vs. $GEN11$	106,69 (91,33-123,64)	99,81 (88,52-112,55)
$GEN1$ vs. $GEN12$	109,47 (93,46- <b>128,22<sup>b</sup></b> )	96,05 (83,89-109,99)
$GEN1$ vs. $GEN13$	104,22 (87,17-124,60)	98,33 (86,34-111,98)
$GEN1$ vs. $GEN14$	107,19 (91,04- <b>126,20<sup>a</sup></b> )	83,27 ( <b>73,53<sup>c</sup></b> -94,31)
$GEN1$ vs. $GEN15$	106,33 (89,86- <b>125,82<sup>a</sup></b> )	100,19 (88,34-113,63)
$GEN1$ vs. $GEN16$	96,19 (80,68-114,67)	95,63 (82,62-110,68)
$GEN1$ vs. $GEN17$	101,35 (83,12-123,57)	101,58 (85,52-120,67)
$GEN1$ vs. $GEN-A$	102,27 (82,81- <b>126,29<sup>a</sup></b> )	89,79 ( <b>74,34<sup>c</sup></b> -108,46)
$GEN1$ vs. $GEN-B$	95,68 ( <b>79,90<sup>a</sup></b> -114,57)	86,78 ( <b>74,89<sup>c</sup></b> -100,56)

$GEN$  - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod  $C-t$  krive do poslednje izmerene koncentracije;  $PE$  - *point estimate*;  $CI$  - interval poverenja.

<sup>a</sup>  $90\% CI$  marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup>  $90\% CI$  unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup>  $90\% CI$  izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.2** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidozola dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN2* sa generičkim lekovima *GEN3* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN3</i>	109,13 (95,00-125,36 <sup>a</sup> )	105,64 (96,97-115,08)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN4</i>	120,91 (105,03-139,18 <sup>c</sup> )	115,59 (102,43-130,44 <sup>b</sup> )
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN5</i>	117,77 (100,03-138,65)	100,68 (87,41-115,97)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN6</i>	104,95 (90,54-121,65)	108,89 (95,99-123,53)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN7</i>	111,00 (98,50-125,10 <sup>a</sup> )	112,81 (102,14-124,59)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN8</i>	109,71 (93,92-128,15 <sup>b</sup> )	113,25 (100,61-127,48 <sup>a</sup> )
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN9</i>	116,18 (98,80-136,63 <sup>c</sup> )	110,48 (102,96-118,55)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN10</i>	113,83 (98,48-131,57 <sup>b</sup> )	111,09 (97,90-126,05 <sup>a</sup> )
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN11</i>	114,16 (99,34-131,19 <sup>b</sup> )	112,19 (100,35-125,43 <sup>a</sup> )
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN12</i>	117,13 (101,62-135,01 <sup>c</sup> )	107,96 (95,29-122,33)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN13</i>	111,52 (95,31-130,48 <sup>b</sup> )	110,52 (98,24-124,34)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN14</i>	114,69 (99,42-132,31 <sup>b</sup> )	93,60 (83,74-104,61)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN15</i>	113,77 (98,05-132,03)	112,38 (100,38-126,33)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN16</i>	102,92 (88,12-120,21)	107,48 (94,21-122,63)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN17</i>	108,44 (91,26-128,87 <sup>b</sup> )	114,18 (98,16-132,81 <sup>b</sup> )
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN-A</i>	109,43 (90,50-132,32 <sup>b</sup> )	100,93 (84,83-120,09)
<i>GEN2</i> vs. <i>GEN-B</i>	102,38 (86,86-120,67)	97,54 (84,76-112,25)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.3** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN3* sa generičkim lekovima *GEN4* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN4</i>	110,80 (94,97-129,27 <sup>b</sup> )	109,42 (98,19-121,92)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN5</i>	107,92 (90,25-129,05 <sup>b</sup> )	95,31 (85,34-106,45)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN6</i>	96,17 (81,81-113,06)	103,08 (90,95-116,83)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN7</i>	101,72 (89,24-115,94)	106,78 (98,98-115,21)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN8</i>	100,53 (84,80-119,19)	107,20 (96,99-118,49)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN9</i>	106,47 (89,14-127,15 <sup>a</sup> )	104,58 (101,30-107,97)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN10</i>	104,31 (89,00-122,25)	105,16 (93,23-118,62)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN11</i>	104,61 (89,84-121,82)	106,20 (98,10-114,98)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN12</i>	107,34 (91,88-125,40 <sup>a</sup> )	102,20 (93,07-112,23)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN13</i>	102,19 (86,04-121,38)	104,62 (94,74-115,54)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN14</i>	105,10 (89,87-122,91)	88,60 (80,06-98,06)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN15</i>	104,26 (88,58-122,71)	106,60 (97,21-116,90)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN16</i>	94,31 (79,56 <sup>a</sup> -111,81)	101,74 (90,78-114,03)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN17</i>	99,37 (82,26-120,05)	108,08 (93,04-125,56 <sup>a</sup> )
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN-A</i>	100,27 (81,43-123,49)	95,54 (83,85-108,87)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN-B</i>	93,82 (78,36 <sup>a</sup> -112,33)	92,33 (85,50-99,71)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.4** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidozola dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN4* sa generičkim lekovima *GEN5* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN5</i>	97,40 (81,03-117,09)	87,11 ( <b>74,12<sup>c</sup></b> -102,37)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN6</i>	86,80 ( <b>74,63<sup>c</sup></b> -100,96)	84,21 (82,73-107,29)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN7</i>	91,81 (80,28-104,99)	97,59 (87,06-109,40)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN8</i>	90,73 ( <b>76,83<sup>b</sup></b> -107,15)	97,98 (85,89-111,77)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN9</i>	96,09 (81,25-113,65)	95,58 (87,51-104,40)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN10</i>	94,14 (80,88-109,59)	96,11 (84,11-109,82)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN11</i>	94,42 (80,69-110,48)	97,41 (85,17-110,62)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN12</i>	96,88 (82,32-114,00)	93,41 (80,84-107,92)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN13</i>	92,23 ( <b>77,99<sup>a</sup></b> -109,08)	95,62 (83,86-109,03)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN14</i>	94,86 (81,65-110,20)	80,98 ( <b>71,82<sup>c</sup></b> -91,30)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN15</i>	94,10 (80,02-110,65)	97,43 (85,52-110,98)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN16</i>	85,12 ( <b>71,90<sup>c</sup></b> -100,77)	92,99 (80,40-107,54)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN17</i>	89,69 ( <b>75,12</b> -107,09)	98,78 (84,52-115,45)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN-A</i>	90,50 ( <b>72,62<sup>c</sup></b> -112,80)	87,32 ( <b>71,43<sup>c</sup></b> -106,73)
<i>GEN4</i> vs. <i>GEN-B</i>	84,67 ( <b>69,50<sup>c</sup></b> -103,15)	84,39 ( <b>71,03<sup>c</sup></b> -100,26)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.5** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN5* sa generičkim lekovima *GEN6* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN6</i>	89,11 (73,20 <sup>c</sup> -108,49)	108,15 (91,27-128,16 <sup>b</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN7</i>	94,26 (80,86-109,87)	112,04 (98,27-127,74 <sup>b</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN8</i>	93,15 (75,98 <sup>b</sup> -114,20)	112,48 (96,09-131,66 <sup>b</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN9</i>	98,65 (79,55 <sup>a</sup> -122,34)	109,73 (100,18-120,19)
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN10</i>	96,65 (79,82 <sup>a</sup> -117,03)	110,34 (93,13-130,73 <sup>b</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN11</i>	96,94 (81,13-115,83)	111,43 (96,20-129,06 <sup>b</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN12</i>	99,46 (83,02-119,16)	107,23 (90,91-126,48 <sup>a</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN13</i>	94,69 (77,05 <sup>b</sup> -116,37)	109,77 (93,85-128,39 <sup>b</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN14</i>	97,39 (80,64-117,61)	92,96 (80,12-107,86)
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN15</i>	96,61 (79,59 <sup>a</sup> -117,26)	111,85 (96,04-130,26 <sup>b</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN16</i>	87,39 (71,37 <sup>c</sup> -107,00)	106,75 (89,54-127,27 <sup>a</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN17</i>	92,08 (73,18 <sup>c</sup> -115,86)	113,40 (92,51-139,02 <sup>c</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN-A</i>	92,92 (73,00 <sup>c</sup> -118,26)	100,24 (79,58 <sup>a</sup> -126,27 <sup>a</sup> )
<i>GEN5</i> vs. <i>GEN-B</i>	86,93 (70,85 <sup>c</sup> -106,66)	96,88 (80,62-116,41)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.6** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN6* sa generičkim lekovima *GEN7* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN7</i>	105,77 (91,71-121,98)	103,59 (91,77-116,94)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN8</i>	104,53 (88,64-123,7)	104,00 (90,92-118,96)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN9</i>	110,70 (94,66-129,46 <sup>b</sup> )	101,46 (91,66-112,30)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN10</i>	108,46 (93,79-125,42 <sup>a</sup> )	102,02 (89,94-115,71)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN11</i>	108,78 (91,93-128,71 <sup>b</sup> )	103,03 (89,45-118,67)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN12</i>	111,61 (93,46-133,28 <sup>b</sup> )	99,15 (85,00-115,65)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN13</i>	106,26 (90,03-125,41 <sup>a</sup> )	101,50 (88,76-116,06)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN14</i>	109,28 (94,67-126,15 <sup>a</sup> )	85,95 (76,43 <sup>b</sup> -96,66)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN15</i>	108,41 (91,92-127,86 <sup>b</sup> )	103,41 (90,27-118,47)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN16</i>	98,07 (82,62-116,39)	98,70 (85,24-114,29)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN17</i>	103,33 (87,80-121,60)	104,85 (91,00-120,81)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN-A</i>	104,27 (81,87-132,93 <sup>b</sup> )	92,68 (74,86 <sup>c</sup> -114,75)
<i>GEN6</i> vs. <i>GEN-B</i>	97,55 (77,81 <sup>a</sup> -122,29)	89,57 (73,76 <sup>c</sup> -108,78)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.7** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN7* sa generičkim lekovima *GEN8* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN8</i>	98,83 (85,21-114,62)	100,39 (89,85-112,17)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN9</i>	104,66 (89,54-122,34)	97,94 (91,98-104,29)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN10</i>	102,54 (89,23-117,84)	98,48 (87,29-111,10)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN11</i>	102,84 (92,26-117,19)	99,46 (89,77-110,19)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN12</i>	105,52 (92,41-120,50)	95,71 (85,28-107,41)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN13</i>	100,46 (86,48-116,72)	97,98 (87,74-109,41)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN14</i>	103,32 (90,08-118,51)	82,97 (74,67 <sup>c</sup> -92,20)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN15</i>	102,50 (88,99-118,05)	99,83 (89,70-111,10)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN16</i>	92,72 (80,00-107,46)	95,28 (84,17-107,85)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN17</i>	97,69 (82,71-115,38)	101,22 (87,54-117,04)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN-A</i>	98,58 (82,61-117,64)	89,47 (76,20 <sup>b</sup> -105,05)
<i>GEN7</i> vs. <i>GEN-B</i>	92,23 (79,30 <sup>a</sup> -107,27)	86,47 (76,21 <sup>b</sup> -98,11)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.8** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN8* sa generičkim lekovima *GEN9* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN9</i>	105,90 (88,16-127,22 <sup>a</sup> )	97,55 (89,87-105,89)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN10</i>	103,76 (87,86-122,53)	98,09 (85,62-112,38)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN11</i>	104,06 (87,46-123,81)	99,06 (87,36-112,34)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN12</i>	106,77 (89,14-127,88 <sup>b</sup> )	95,33 (82,89-109,65)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN13</i>	101,65 (84,55-122,22)	97,59 (85,72-111,11)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN14</i>	104,55 (88,72-123,20)	82,65 (73,24 <sup>c</sup> -93,26)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN15</i>	103,71 (86,76-123,97)	99,44 (87,53-112,97)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN16</i>	93,81 (77,91 <sup>a</sup> -112,97)	94,91 (82,13-109,67)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN17</i>	98,85 (81,46-119,95)	100,82 (85,82-118,45)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN-A</i>	99,75 (78,10 <sup>a</sup> -127,39 <sup>a</sup> )	89,12 (72,35 <sup>c</sup> -108,28)
<i>GEN8</i> vs. <i>GEN-B</i>	93,72 (74,88 <sup>c</sup> -116,30)	86,13 (73,25 <sup>c</sup> -101,27)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.



**Tabela 4.9** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN9* sa generičkim lekovima *GEN10* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN10</i>	97,97 (83,24-115,32)	100,55 (91,18-110,89)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN11</i>	98,26 (81,75-118,10)	101,55 (95,05-108,49)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN12</i>	100,82 (83,10-122,31)	97,72 (90,44-105,59)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN13</i>	95,99 ( <b>79,82<sup>a</sup></b> -115,43)	100,04 (92,23-108,52)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN14</i>	98,72 (84,04-115,96)	84,72 ( <b>78,00<sup>a</sup></b> -92,02)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN15</i>	97,93 (81,60-117,52)	101,93 (94,48-109,96)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN16</i>	88,59 ( <b>73,29<sup>c</sup></b> -107,07)	97,29 (88,63-106,79)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN17</i>	93,34 ( <b>77,60<sup>a</sup></b> -112,27)	103,35 (91,53-116,69)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN-A</i>	94,19 ( <b>72,33<sup>c</sup></b> -122,65)	91,35 (82,02-101,75)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN-B</i>	88,12 ( <b>69,05<sup>c</sup></b> -112,45)	88,29 (82,62-94,34)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.10** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN10* sa generičkim lekovima *GEN11* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN11</i>	100,29 (85,17-118,10)	100,99 (87,83-116,12)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN12</i>	102,9 (86,73-122,10)	97,19 (83,41-113,25)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN13</i>	97,97 (82,86-115,83)	99,49 (86,88-113,94)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN14</i>	100,76 (86,95-116,77)	84,26 (74,65 <sup>c</sup> -95,09)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN15</i>	99,95 (84,81-117,80)	101,37 (88,46-116,16)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN16</i>	90,42 (76,22 <sup>b</sup> -107,26)	96,75 (83,35-112,31)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN17</i>	95,27 (80,30-113,04)	102,78 (88,36-119,56)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN-A</i>	96,13 (76,17 <sup>b</sup> -121,34)	90,85 (73,47 <sup>c</sup> -112,35)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN-B</i>	89,94 (72,68 <sup>c</sup> -111,30)	87,80 (72,70 <sup>c</sup> -106,04)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.11** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN11* sa generičkim lekovima *GEN12* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN11</i> vs. <i>GEN12</i>	102,6 (88,00-119,63)	96,23 (84,64-109,41)
<i>GEN11</i> vs. <i>GEN13</i>	97,69 (81,93-116,46)	98,51 (86,94-111,63)
<i>GEN11</i> vs. <i>GEN14</i>	100,47 (85,51-118,04)	83,43 (73,92-94,16)
<i>GEN11</i> vs. <i>GEN15</i>	99,66 (84,49-117,55)	100,37 (89,00-113,20)
<i>GEN11</i> vs. <i>GEN16</i>	91,15 (75,87 <sup>b</sup> -107,13)	95,80 (83,20-110,32)
<i>GEN11</i> vs. <i>GEN17</i>	94,99 (78,05 <sup>a</sup> -115,60)	101,77 (85,91-120,56)
<i>GEN11</i> vs. <i>GEN-A</i>	95,85 (78,14 <sup>a</sup> -117,58)	89,96 (75,22 <sup>b</sup> -107,59)
<i>GEN11</i> vs. <i>GEN-B</i>	89,68 (75,44 <sup>b</sup> -106,60)	86,94 (75,92 <sup>b</sup> -99,56)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.12** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN12* sa generičkim lekovima *GEN13* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN12</i> vs. <i>GEN13</i>	95,21 (79,31 <sup>a</sup> -114,30)	102,37 (89,07-117,65)
<i>GEN12</i> vs. <i>GEN14</i>	97,92 (82,72-115,90)	86,69 (75,87 <sup>b</sup> -99,06)
<i>GEN12</i> vs. <i>GEN15</i>	97,13 (81,93-115,16)	104,30 (91,16-119,34)
<i>GEN12</i> vs. <i>GEN16</i>	87,87 (73,53 <sup>c</sup> -104,99)	99,55 (85,12-116,43)
<i>GEN12</i> vs. <i>GEN17</i>	92,58 (75,28 <sup>b</sup> -113,86)	105,76 (87,93-127,20)
<i>GEN12</i> vs. <i>GEN-A</i>	93,42 (76,16 <sup>b</sup> -114,60)	92,38 (74,86 <sup>c</sup> -114,00)
<i>GEN12</i> vs. <i>GEN-B</i>	87,40 (73,82 <sup>c</sup> -103,49)	90,34 (77,19 <sup>b</sup> -105,74)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.13** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN13* sa generičkim lekovima *GEN14* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN13</i> vs. <i>GEN14</i>	102,85 (87,17-121,34)	84,69 (75,08 <sup>b</sup> -95,52)
<i>GEN13</i> vs. <i>GEN15</i>	102,02 (85,21-122,16)	101,89 (89,74-115,68)
<i>GEN13</i> vs. <i>GEN16</i>	92,29 (76,50 <sup>b</sup> -111,33)	97,25 (84,21-112,31)
<i>GEN13</i> vs. <i>GEN17</i>	97,24 (80,05-118,13)	103,31 (87,96-121,33)
<i>GEN13</i> vs. <i>GEN-A</i>	98,12 (76,58 <sup>b</sup> -125,73)	91,32 (75,24 <sup>b</sup> -110,83)
<i>GEN13</i> vs. <i>GEN-B</i>	91,80 (73,42 <sup>c</sup> -114,79)	88,25 (75,15 <sup>b</sup> -103,64)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.14** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN14* sa generičkim lekovima *GEN15* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN15</i>	99,20 (84,36-116,65)	120,31 (106,72-135,64 <sup>c</sup> )
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN16</i>	89,73 (75,81 <sup>b</sup> -106,21)	114,83 (100,52-131,18 <sup>b</sup> )
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN17</i>	94,55 (79,85 <sup>a</sup> -111,95)	121,99 (105,97-140,43 <sup>c</sup> )
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN-A</i>	95,41 (75,84-120,02)	107,83 (89,90-129,76 <sup>b</sup> )
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN-B</i>	89,26 (72,35 <sup>c</sup> -110,12)	104,21 (88,76-122,36)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.15** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN15* sa generičkim lekovima *GEN16*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN15</i> vs. <i>GEN16</i>	90,46 (75,56 <sup>b</sup> -108,30)	95,45 (82,80-110,02)
<i>GEN15</i> vs. <i>GEN17</i>	95,31 (78,56 <sup>a</sup> -115,64)	101,39 (86,15-119,33)
<i>GEN15</i> vs. <i>GEN-A</i>	96,18 (76,45 <sup>b</sup> -121,00)	89,62 (74,30 <sup>c</sup> -108,11)
<i>GEN15</i> vs. <i>GEN-B</i>	89,98 (73,43 <sup>c</sup> -110,26)	86,62 (74,45 <sup>c</sup> -100,78)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.16** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN16* sa generičkim lekovima *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*; korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN16</i> vs. <i>GEN17</i>	105,37 (86,20-128,80 <sup>b</sup> )	106,23 (89,09-126,67)
<i>GEN16</i> vs. <i>GEN-A</i>	106,32 (83,60-135,22 <sup>c</sup> )	93,90 (75,50 <sup>b</sup> -116,79)
<i>GEN16</i> vs. <i>GEN-B</i>	99,47 (80,37-123,12)	90,75 (75,53 <sup>b</sup> -109,04)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.17** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN17* sa generičkim lekovima *GEN-A* i *GEN-B*, i generičkog leka *GEN-A* sa generičkim lekom *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN17</i> vs. <i>GEN-A</i>	100,91 (73,01 <sup>c</sup> -133,95 <sup>c</sup> )	88,39 (68,40 <sup>c</sup> -114,23)
<i>GEN17</i> vs. <i>GEN-B</i>	94,41 (72,58 <sup>c</sup> -122,79)	85,43 (67,67 <sup>c</sup> -107,84)
<i>GEN-A</i> vs. <i>GEN-B</i>	93,56 (75,18 <sup>b</sup> -116,42)	96,64 (77,48 <sup>b</sup> -120,55)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

Rezultati poređenja svih kombinacija parova generičkih lekova prethodno opisanom metodom prilagođenog indirektnog poređenja korišćenjem homoscedastične metode, za farmakokinetičke parametre klopidogrel karboksilne kiseline,  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ , prikazani su u Tabelama 4.18 - 4.23.

**Tabela 4.18** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN3* sa generičkim lekovima *GEN9*, *GEN10*, *GEN14*, *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN9</i>	105,15 (95,5-115,83)	104,58 (101,30-107,97)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN10</i>	106,33 (94,79-119,28)	105,20 (100,93-109,65)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN14</i>	112,00 (102,23-122,70)	107,89 (104,40-111,49)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN15</i>	113,32 (103,01-124,67)	105,66 (102,37-109,05)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN17</i>	97,06 (89,46-105,38)	100,99 (97,41-104,69)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN-A</i>	111,69 (96,94-128,69 <sup>b</sup> )	102,58 (90,06-116,84)
<i>GEN3</i> vs. <i>GEN-B</i>	100,03 (83,44-119,91)	102,27 (89,52-116,83)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.19** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN9* sa generičkim lekovima *GEN10*, *GEN14*, *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN10</i>	101,12 (87,91-116,32)	100,59 (96,44-104,93)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN14</i>	106,51 (97,42-116,45)	103,16 (100,19-106,22)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN15</i>	107,77 (97,52-119,10)	101,03 (98,05-104,10)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN17</i>	92,34 (84,86-100,47)	96,56 (93,54-99,68)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN-A</i>	106,22 (91,10-123,85)	98,08 (88,09-109,21)
<i>GEN9</i> vs. <i>GEN-B</i>	95,13 (79,77 <sup>a</sup> -113,44)	97,78 (87,64-109,11)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

**Tabela 4.20** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN10* sa generičkim lekovima *GEN14*, *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN14</i>	105,33 (92,37-120,11)	102,55 (98,05-107,26)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN15</i>	106,58 (93,71-121,21)	100,44 (96,87-104,13)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN17</i>	91,31 (81,63-102,14)	95,99 (91,30-100,93)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN-A</i>	105,04 (87,31-126,37 <sup>a</sup> )	97,50 (79,37 <sup>a</sup> -119,78)
<i>GEN10</i> vs. <i>GEN-B</i>	94,07 (72,17-122,62)	97,21 (78,70 <sup>a</sup> -120,07)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

**Tabela 4.21** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN14* sa generičkim lekovima *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN15</i>	101,18 (92,06-111,21)	97,94 (94,94-101,03)
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN17</i>	86,59 (80,04-93,90)	93,60 (90,65-96,66)
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN-A</i>	99,73 (86,29-115,26)	95,08 (85,59-105,63)
<i>GEN14</i> vs. <i>GEN-B</i>	89,31 (75,57 <sup>b</sup> -105,55)	94,79 (85,17-105,50)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.22** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN15* sa generičkim lekovima *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN15</i> vs. <i>GEN17</i>	85,68 (78,61 <sup>a</sup> -93,38)	95,58 (92,36-98,90)
<i>GEN15</i> vs. <i>GEN-A</i>	98,56 (84,68-114,71)	97,08 (85,53-110,19)
<i>GEN15</i> vs. <i>GEN-B</i>	88,27 (73,18 <sup>c</sup> -106,46)	96,79 (85,01-110,19)

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>a</sup> 90% *CI* marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.23** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN17* sa generičkim lekovima *GEN-A* i *GEN-B*, i generičkog leka *GEN-A* sa generičkim lekom *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

Poređeni generički lekovi	$C_{max}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]	$AUC_{0-t}$ <i>PE</i> (90% <i>CI</i> ) [%]
<i>GEN17</i> vs. <i>GEN-A</i>	115,04 (101,03-130,99)	101,58 (90,88-113,53)
<i>GEN17</i> vs. <i>GEN-B</i>	103,02 (87,98-120,64)	101,27 (90,44-113,39)
<i>GEN-A</i> vs. <i>GEN-B</i>	89,56 (66,92 <sup>c</sup> -119,85)	99,70 (75,24 <sup>b</sup> -132,10 <sup>b</sup> )

*GEN* - generički lek;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije; *PE* - *point estimate*; *CI* - interval poverenja.

<sup>b</sup> 90% *CI* unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

<sup>c</sup> 90% *CI* izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

Rezultati procene biološke ekvivalentnosti između parova generičkih lekova dobijeni ovim indirektnim poređenjem, prikazani su u tabelama koje slede.

Za klopidogrel je poređena 171 kombinacija parova generičkih lekova, od čega je 130 procenjeno kao međusobno biološki ekvivalentno, dok se za 41 par ne može smatrati da su međusobno biološki ekvivalentni (Tabela 4.24).

Za klopidogrel karboksilnu kiselinu je poređeno 28 kombinacija parova generičkih lekova, od čega je 26 procenjeno kao međusobno biološki ekvivalentno, dok se za preostala 2 para ne može smatrati da su međusobno biološki ekvivalentni (Tabela 4.25).



**Tabela 4.24** Rezultati procene biološke ekvivalentnosti dobijeni prilagođenim indirektnim poređenjem između svih kombinacija parova generičkih lekova (*GEN1 - GEN17, GEN-A i GEN-B*) za klopidogrel

	<i>GEN1</i>	<i>GEN2</i>	<i>GEN3</i>	<i>GEN4</i>	<i>GEN5</i>	<i>GEN6</i>	<i>GEN7</i>	<i>GEN8</i>	<i>GEN9</i>	<i>GEN10</i>	<i>GEN11</i>	<i>GEN12</i>	<i>GEN13</i>	<i>GEN14</i>	<i>GEN15</i>	<i>GEN16</i>	<i>GEN17</i>	<i>GEN-A</i>	<i>GEN-B</i>
<i>GEN1</i>		***	+	+	+	+	+	+	+	***	+	+	+	-	***	+	+	-	-
<i>GEN2</i>			***	-	+	+	***	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>GEN3</i>				+	+	+	+	+	***	+	+	***	+	+	+	***	+	+	***
<i>GEN4</i>					-	-	+	+	+	+	+	+	***	-	+	-	+	-	-
<i>GEN5</i>						-	+	+	***	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>GEN6</i>							+	+	+	***	+	+	***	+	+	+	+	-	-
<i>GEN7</i>								+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
<i>GEN8</i>									***	+	+	+	+	-	+	***	+	-	-
<i>GEN9</i>										+	+	+	***	+	+	-	***	-	-
<i>GEN10</i>											+	+	+	-	+	+	+	-	-
<i>GEN11</i>												+	+	+	+	+	***	+	+
<i>GEN12</i>													***	+	+	-	+	-	-
<i>GEN13</i>														+	+	+	+	+	-
<i>GEN14</i>															-	+	-	+	-
<i>GEN15</i>																+	***	-	-
<i>GEN16</i>																	+	-	+
<i>GEN17</i>																		-	-
<i>GEN-A</i>																			+

+ 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  je unutar raspona 80,00-125,00%.

+\* 90% *CI* za  $C_{max}$  i/ili  $AUC_{0-t}$  je unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

+\*\* 90% *CI* za  $C_{max}$  i/ili  $AUC_{0-t}$  je marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

- 90% *CI* za  $C_{max}$  i/ili  $AUC_{0-t}$  je izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

**Tabela 4.25** Rezultati procene biološke ekvivalentnosti dobijeni prilagođenim indirektnim poređenjem između parova generičkih lekova (*GEN3*, *GEN9*, *GEN10*, *GEN14*, *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*), za klopidogrel karboksilnu kiselinu

	<i>GEN3</i>	<i>GEN9</i>	<i>GEN10</i>	<i>GEN14</i>	<i>GEN15</i>	<i>GEN17</i>	<i>GEN-A</i>	<i>GEN-B</i>
<i>GEN3</i>		+	+	+	+	+	+*	+
<i>GEN9</i>			+	+	+	+	+	+**
<i>GEN10</i>				+	+	+	+**	+**
<i>GEN14</i>					+	+	+	+*
<i>GEN15</i>						+**	+	-
<i>GEN17</i>							+	+
<i>GEN-A</i>								-

+ 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  je unutar raspona 80,00-125,00%.

+\* 90% *CI* za  $C_{max}$  i/ili  $AUC_{0-t}$  je unutar proširenog raspona 75,00-133,00%.

+\*\* 90% *CI* za  $C_{max}$  i/ili  $AUC_{0-t}$  je marginalno izvan raspona 80,00-125,00%.

- 90% *CI* za  $C_{max}$  i/ili  $AUC_{0-t}$  je izvan proširenog raspona 75,00-133,00%.

## 4.2 Direktno poređenje farmakokinetičkih parametara procenjenih neprostornom analizom

Primarni podaci iz Studija A i B koji uključuju koncentracije klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u plazmi ispitanika, analizirani su neprostornom farmakokinetičkom analizom sa ciljem dobijanja odgovarajućih farmakokinetičkih parametara.

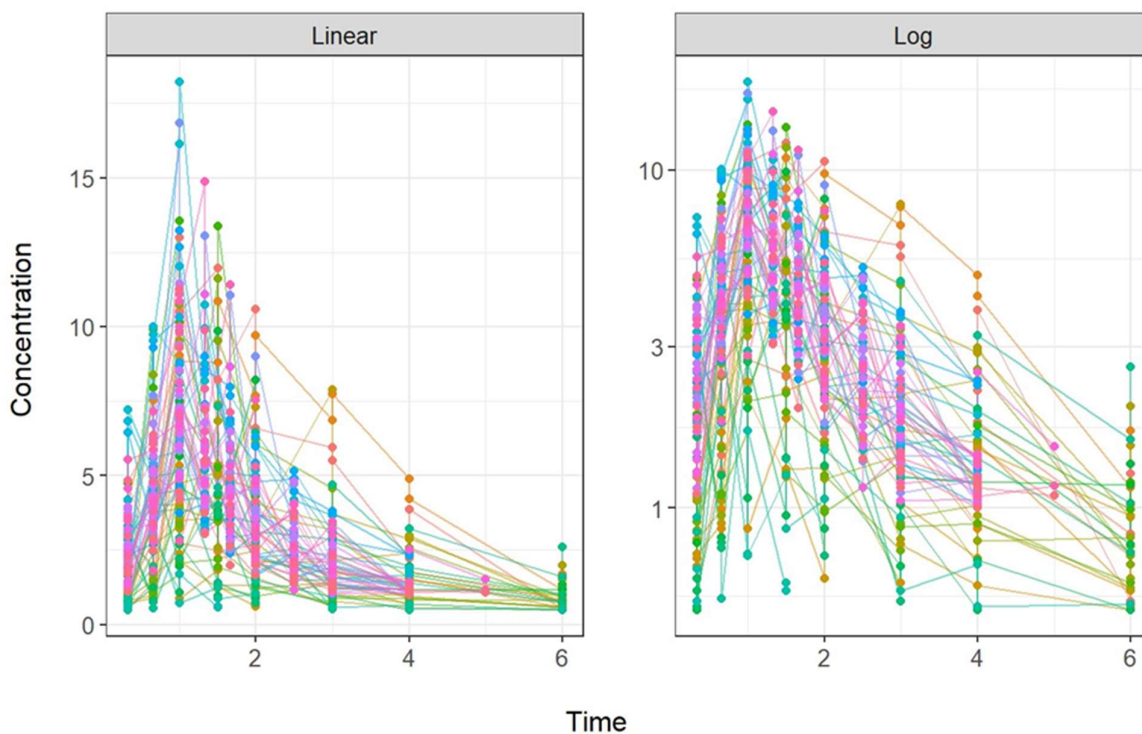
Rezultati ove analize koji obuhvataju sve ispitanike iz Studije A i Studije B zbirno, dati su u Tabeli 4.26. Grafički su prikazane pojedinačne vrednosti koncentracija klopidogrela u funkciji vremena svih ispitanika iz Studija A i B u linearnom i semi-logaritamskom sistemu (Slika 4.1). Pojedinačne vrednosti koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena, svih ispitanika iz Studija A i B u linearnom i semi-logaritamskom koordinatnom sistemu prikazane su na Slici 4.2.

**Tabela 4.26** Rezultati neprostorne analize za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu zbirno za Studiju A i Studiju B

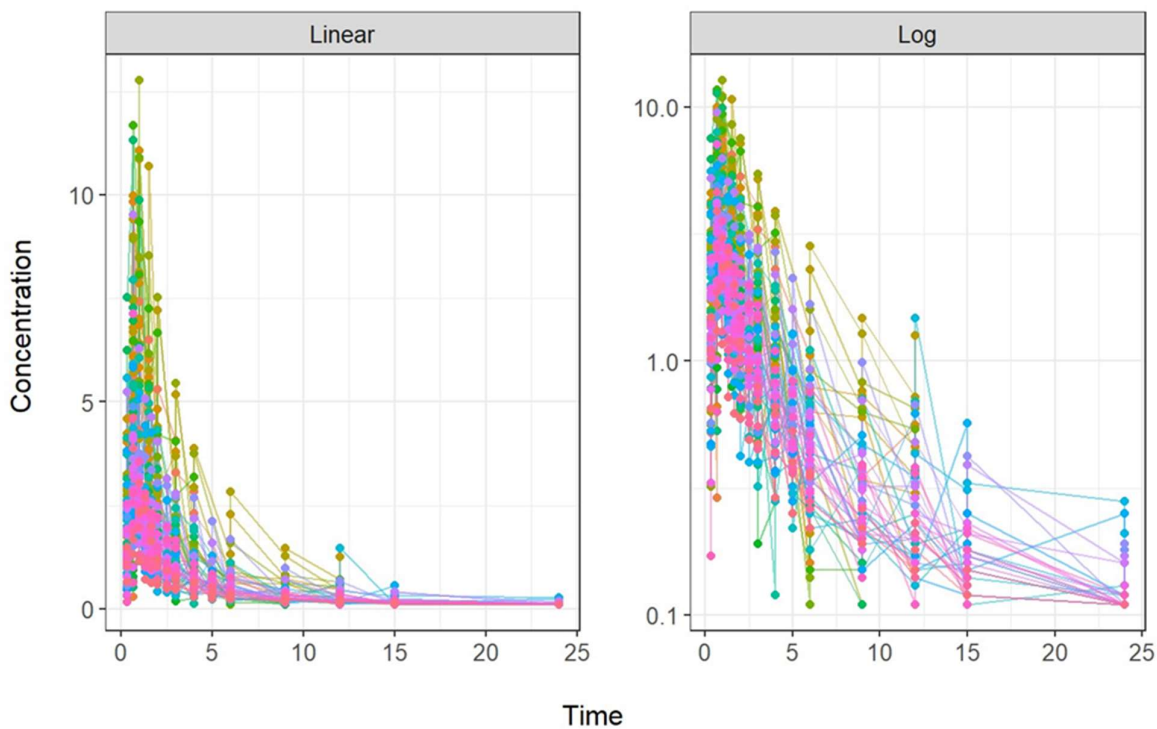
<b>Studija A + Studija B</b>		
<b>Klopidogrel</b>		
<b>Farmakokinetički parametar [jdnica]</b>	<b>Srednja vrednost ± SD</b>	<b>Raspon</b>
$C_{max}$ [ng/mL]	7,2 ± 3,6	1,2 - 18,2
$AUC_{0-t}$ [ng·h/mL]	16,1 ± 8,5	2,4 - 48,0
$AUC_{0-inf}$ [ng·h/mL]	16,7 ± 8,8	2,5 - 51,0
$T_{max}$ [h]	1,0*	0,7 - 3,0
$T_{1/2el}$ [h]	2,5 ± 2,9 1,0*	0,5 - 16,8
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	0,53 ± 0,29	0,04 - 1,27
$MRT_{0-t}$ [h]	3,0 ± 2,0	0,9 - 12,2
$CL/F$ [L/h]	12800,0 ± 9900,0	3100,0 - 61600,0
$V_d/F$ [L]	35800,0 ± 30900,0	7010,0 - 139800,0
<b>Klopidogrel karboksilna kiselina</b>		
<b>Farmakokinetički parametar [jdnica]</b>	<b>Srednja vrednost ± SD</b>	<b>Raspon</b>
$C_{max}$ [µg/mL]	4,9 ± 2,6	1,7 - 12,8
$AUC_{0-t}$ [µg·h/mL]	12,7 ± 7,9	3,3 - 52,7
$AUC_{0-inf}$ [µg·h/mL]	14,9 ± 9,1	3,6 - 65,7
$T_{max}$ [h]	0,7*	0,7 - 1,5
$T_{1/2el}$ [h]	9,9 ± 12,6 7,1*	0,6 - 81,0
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	0,29 ± 0,33 0,10*	0,008 - 1,17
$MRT_{0-t}$ [h]	4,4 ± 2,0	1,1 - 7,3

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod  $C-t$  krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod  $C-t$  krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije;  $K_{el}$  - konstanta brzine eliminacije;  $MRT_{0-t}$  - srednje vreme zadržavanja;  $CL/F$  – prividni peroralni klirens;  $V_d/F$  – prividni peroralni volumen distribucije;  $SD$  - standardna devijacija.

\* Medijana.



**Slika 4.1** Pojedinačne vrednosti koncentracija klopidorela u funkciji vremena, za sve ispitanike iz Studija A i B, u linearnom (*Linear*) i semi-logaritamskom (*Log*) prikazu. Koncentracija je izražena kao ng/mL, a vreme kao h.



**Slika 4.2** Pojedinačne vrednosti koncentracija klopidorel karboksilne kiseline u funkciji vremena, za sve ispitanike iz Studija A i B, u linearnom (*Linear*) i semi-logaritamskom (*Log*) prikazu. Koncentracija je izražena kao  $\mu\text{g/mL}$ , a vreme kao h.

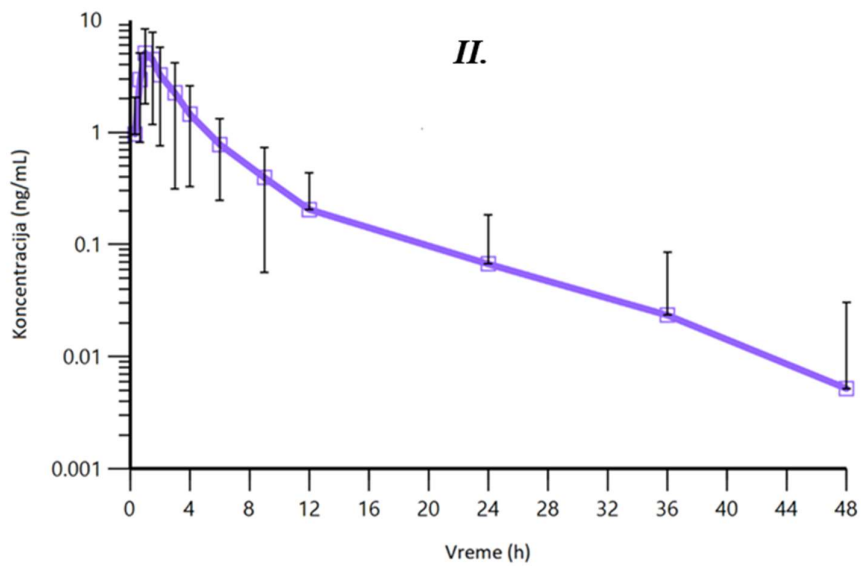
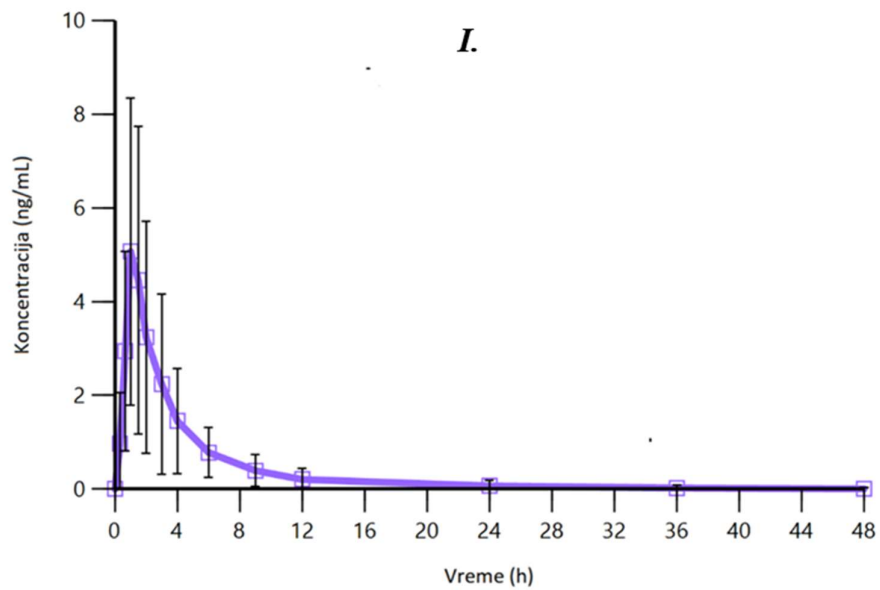
Koncentracije klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline analizirane su neprostornom farmakokinetičkom analizom takođe i za svaku studiju zasebno. Rezultati neprostorne analize koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline za Studiju A dati su u Tabeli 4.27. Srednje vrednosti koncentracija klopidogrela u funkciji vremena za Studiju A prikazane su grafički u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) koordinatnom sistemu na Slici 4.3, a klopidogrel karboksilne kiseline na Slici 4.4.

**Tabela 4.27** Rezultati neprostorne analize za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu za Studiju A

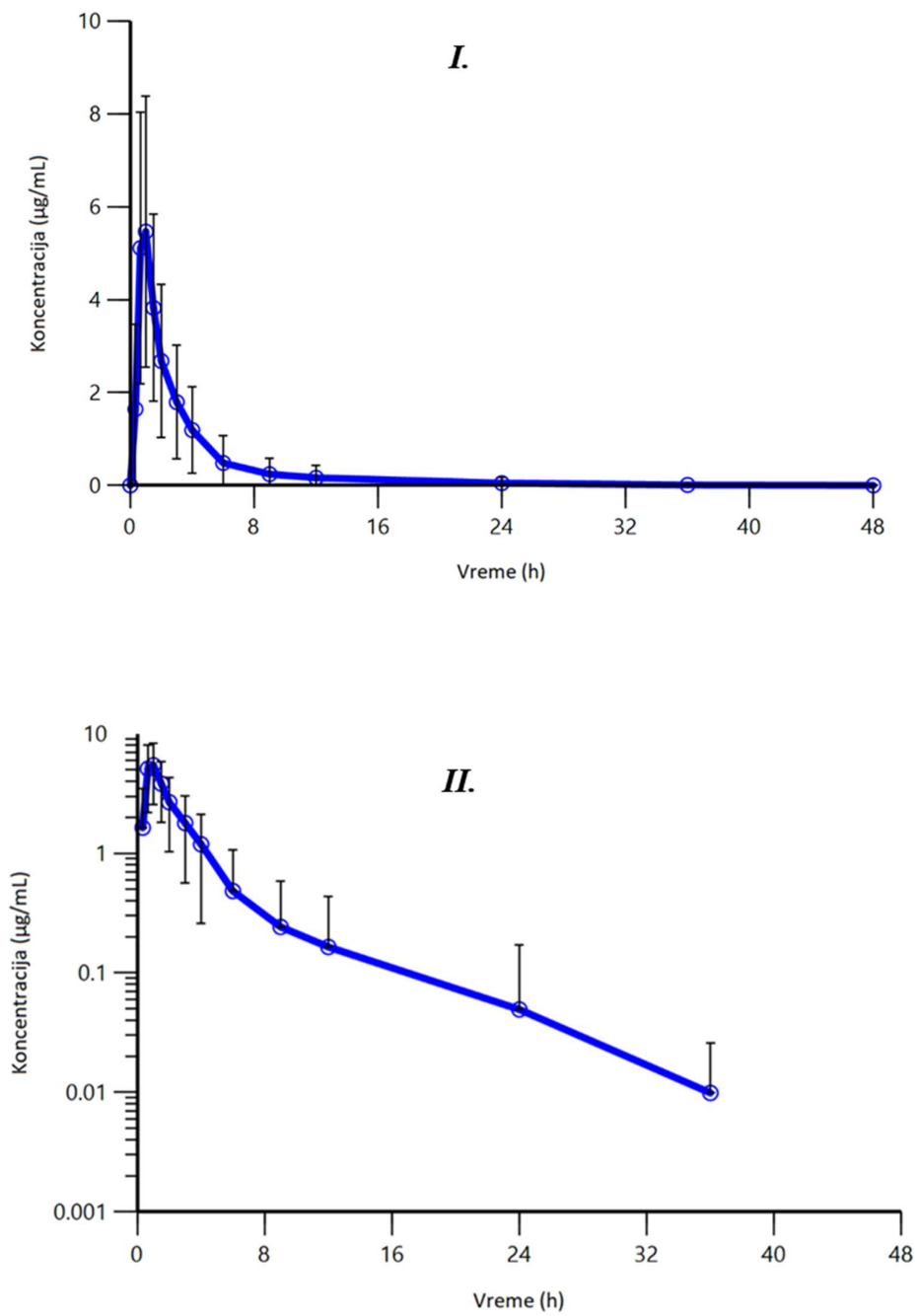
<b>Studija A</b>		
<b>Klopidogrel</b>		
<b>Farmakokinetički parametar [jedinica]</b>	<b>Srednja vrednost ± SD</b>	<b>Raspon</b>
$C_{max}$ [ng/mL]	6,0 ± 3,3	1,3 - 13,6
$AUC_{0-t}$ [ng·h/mL]	17,2 ± 11,4	2,4 - 48,0
$AUC_{0-inf}$ [ng·h/mL]	17,9 ± 11,9	2,5 - 51,0
$T_{max}$ [h]	1,0*	0,7 - 3,0
$T_{1/2el}$ [h]	4,2 ± 3,5	0,5 - 16,8
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	0,29 ± 0,23	0,04 - 1,27
$MRT_{0-t}$ [h]	4,1 ± 2,3	1,0 - 12,2
$CL/F$ [L/h]	15200,0 ± 13600,0	3100,0 - 61600,0
$V_d/F$ [L]	58400,0 ± 31100,0	9700,0 - 139800,0
<b>Klopidogrel karboksilna kiselina</b>		
<b>Farmakokinetički parametri [jedinice]</b>	<b>Srednja vrednost ± SD</b>	<b>Raspon</b>
$C_{max}$ [µg/mL]	6,4 ± 2,8	1,8 - 12,8
$AUC_{0-t}$ [µg·h/mL]	14,6 ± 10,1	3,3 - 52,9
$AUC_{0-inf}$ [µg·h/mL]	15,9 ± 11,9	3,6 - 65,7
$T_{max}$ [h]	1,0*	0,7 - 1,5
$T_{1/2el}$ [h]	2,5 ± 2,8 1,46*	0,6 - 13,2
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	0,53 ± 0,33	0,05 - 1,17
$MRT_{0-t}$ [h]	2,5 ± 1,3	1,1 - 6,3

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod  $C-t$  krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod  $C-t$  krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije;  $K_{el}$  - konstanta brzine eliminacije;  $MRT_{0-t}$  - srednje vreme zadržavanja;  $CL/F$  – prividni peroralni klirens;  $V_d/F$  – prividni peroralni volumen distribucije;  $SD$  - standardna devijacija.

\* Medijana.



**Slika 4.3** Srednje vrednosti koncentracija klopidorela u funkciji vremena, za Studiju A, u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) prikazu.



**Slika 4.4** Srednje vrednosti koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena za Studiju A u linearnom (I) i semi-logaritamskom (II) prikazu.

Rezultati neprostorne analize koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline za Studiju B dati su u Tabeli 4.28. Srednje vrednosti koncentracija klopidogrela u funkciji vremena za Studiju B prikazane su grafički u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) koordinatnom sistemu (Slika 4.5). Srednje vrednosti koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena za Studiju B prikazane su grafički u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) sistemu na Slici 4.6.

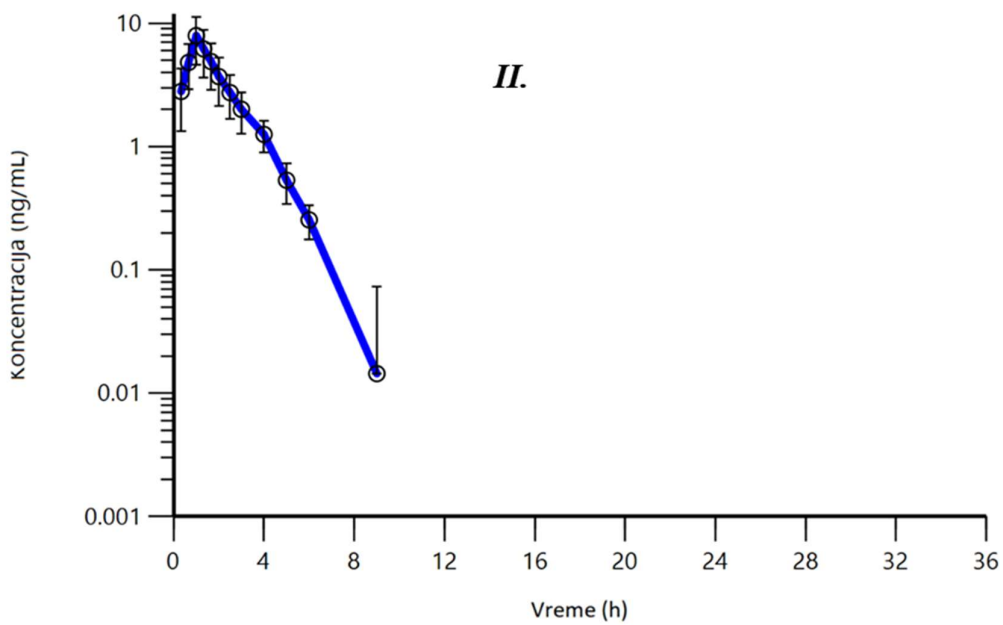
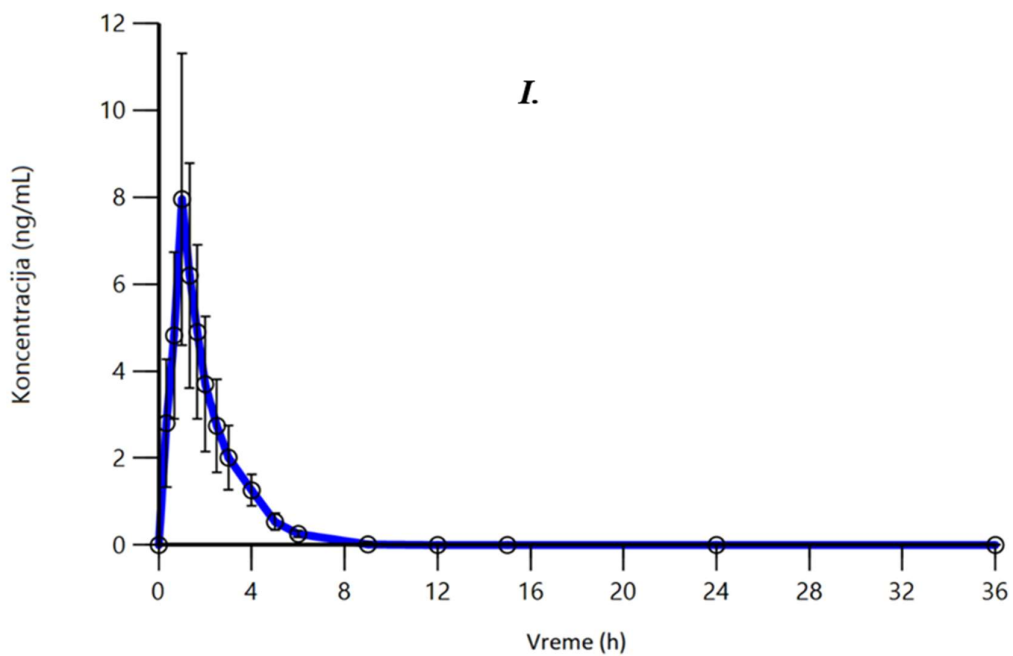
**Tabela 4.28** Rezultati neprostorne analize za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu za Studiju B

<b>Studija B</b>		
<b>Klopidogrel</b>		
<b>Farmakokinetički parametar [jedinica]</b>	<b>Srednja vrednost ± SD</b>	<b>Raspon</b>
$C_{max}$ [ng/mL]	8,3 ± 3,5	3,7 - 18,2
$AUC_{0-t}$ [ng·h/mL]	15,2 ± 4,3	8,4 - 25,6
$AUC_{0-inf}$ [ng·h/mL]	15,5 ± 4,3	8,8 - 25,1
$T_{max}$ [h]	1,0*	1,0 - 1,7
$T_{1/2el}$ [h]	1,0 ± 2,8	0,7 - 2,3
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	0,75 ± 0,12	0,30 - 0,94
$MRT_{0-t}$ [h]	1,9 ± 0,2	1,4 - 2,8
$CL/F$ [L/h]	10600,0 ± 2900,0	5900,0 - 17800,0
$V_d/F$ [L]	15000,0 ± 6500,0	7000,0 - 44800,0
<b>Klopidogrel karboksilna kiselina</b>		
<b>Farmakokinetički parametri [jedinice]</b>	<b>Srednja vrednost ± SD</b>	<b>Raspon</b>
$C_{max}$ [µg/mL]	3,4 ± 1,4	1,7 - 9,5
$AUC_{0-t}$ [µg·h/mL]	10,9 ± 4,5	5,2 - 27,3
$AUC_{0-inf}$ [µg·h/mL]	13,9 ± 5,2	7,2 - 33,6
$T_{max}$ [h]	0,7*	0,7 - 1,3
$T_{1/2el}$ [h]	16,8 ± 14,2	4,5 - 81,0
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	0,06 ± 0,03	0,008 - 0,15
$MRT_{0-t}$ [h]	6,1 ± 0,6	3,9 - 7,3

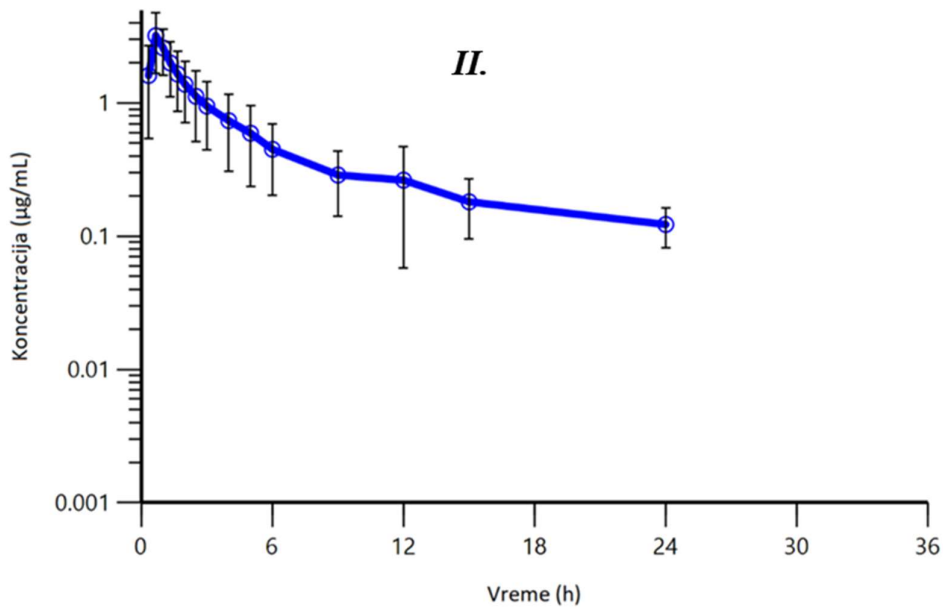
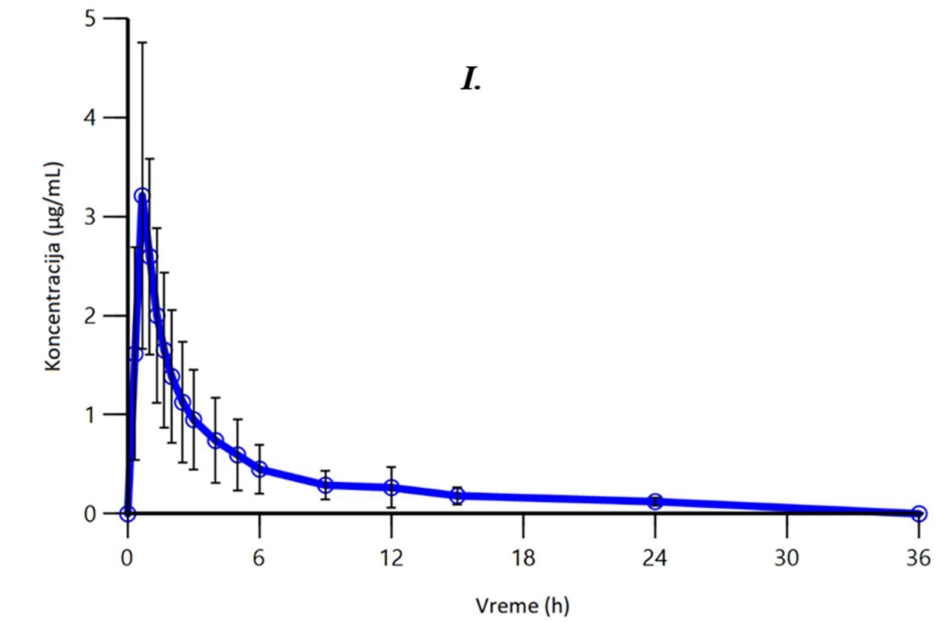
$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod  $C-t$  krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod  $C-t$  krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije;  $K_{el}$  - konstanta brzine eliminacije;  $MRT_{0-t}$  - srednje vreme zadržavanja;  $CL/F$  - prividni peroralni klirens;  $V_d/F$  - prividni peroralni volumen distribucije;  $SD$  - standardna devijacija.

\* Medijana.





**Slika 4.5** Srednje vrednosti koncentracija klopidogrela u funkciji vremena za Studiju B u linearnom (I) i semi-logaritamskom (II) prikazu.



**Slika 4.6** Srednje vrednosti koncentracija klopidorel karboksilne kiseline u funkciji vremena za Studiju B u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) prikazu.

Rezultati statističke analize farmakokinetičkih parametara u cilju procene PE i 90% CI

Biološka ekvivalentnost generičkog i referentnog leka u Studiji A, kao i generičkog i referentnog leka u Studiji B, procenjena je za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu na osnovu relevantnih farmakokinetičkih parametara brzine i stepena resorpcije ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ ) i dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 4.29.

**Tabela 4.29** Rezultati ispitivanja biološke ekvivalentnosti generičkog i referentnog leka u Studijma A i B za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu

Oznaka studije	n	Analit	$C_{max}$		$AUC_{0-t}$	
			PE 90% CI [%]	CV [%]	PE 90% CI [%]	CV [%]
Studija A (GEN-A vs. R)	24	CLO	101,13 (87,52-116,85)	29,8	107,25 (92,15-124,83)	33,9
		CLO-CA	91,58 (81,09-103,44)	24,9	99,89 (85,87-116,21)	31,2
Studija B (GEN-B vs. R)	26	CLO	108,09 (99,03-117,98)	18,6	110,98 (102,47-120,19)	17,5
		CLO-CA	102,26 (85,26-122,66)	39,7	100,20 (86,12-116,58)	32,7

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka; GEN-A - generički lek ispitivan u Studiji A; GEN-B - generički lek ispitivan u Studiji B; R - referentni lek; n - broj ispitanika u studiji; CLO - klopidogrel; CLO-CA - klopidogrel karboksilna kiselina;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod C-t krive do poslednje izmerene koncentracije; PE - point estimate; CI - interval poverenja; CV - intraindividualni koeficijent varijacije.

### Rezultati direktnog poređenja farmakokinetičkih parametara između grupa podataka

Rezultati direktnog poređenja srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline između Studije A i Studije B dati su u Tabeli 4.30. Parametari  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $T_{1/2el}$ ,  $K_{el}$ ,  $MRT_{0-t}$ ,  $CL/F$  i  $V_d/F$  poređeni su Student  $t$ -testom, dok je  $T_{max}$  poređen *Wilcoxon* testom.

**Tabela 4.30** Direktno poređenje farmakokinetičkih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline između Studije A i Studije B

Studija A vs. Studija B		
Farmakokinetički parametar [jedinica]	Student $t$ -test / <i>Wilcoxon</i> test (statistička značajnost)	
	Klopidogrel	Klopidogrel karboksilna kiselina
$C_{max}$ [ng/mL]	<0,001 (s)	<0,001 (s)
$AUC_{0-t}$ [ng·h/mL]	0,461 (ns)	0,087 (ns)
$AUC_{0-inf}$ [ng·h/mL]	0,581 (ns)	0,766 (ns)
$T_{1/2el}$ [h]	<0,001 (s)	<0,001 (s)
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	<0,001 (s)	<0,001 (s)
$MRT_{0-t}$ [h]	<0,001 (s)	<0,001 (s)
$CL/F$ [L/h]	0,461 (ns)	/
$V_d/F$ [L]	<0,001 (s)	/
$T_{max}$ [h]*	0,053 (ns)	<0,001 (s)

$C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod  $C$ - $t$  krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod  $C$ - $t$  krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije;  $K_{el}$  - konstanta brzine eliminacije;  $MRT_{0-t}$  - srednje vreme zadržavanja;  $CL/F$  – prividni peroralni klirens;  $V_d/F$  – prividni peroralni volumen distribucije.

\* za poređenje  $T_{max}$  primenjen je *Wilcoxon* test.

s - razlika je statistički značajna.

ns - razlika nije statistički značajna.

Rezultati direktnog poređenja farmakokinetičkih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline između generičkog leka iz Studije A (*GEN-A*) sa generičkim lekom iz Studije B (*GEN-B*) dati su u Tabeli 4.31. Parametri  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $T_{1/2el}$ ,  $K_{el}$ ,  $MRT_{0-t}$ ,  $CL/F$  i  $V_d/F$  poređeni su Student *t*-testom, dok je  $T_{max}$  poređen *Wilcoxon* testom.

**Tabela 4.31** Direktno poređenje farmakokinetičkih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline između generičkih lekova *GEN-A* i *GEN-B*

<i>GEN-A vs. GEN-B</i>		
Farmakokinetički parametar [jedinica]	Student <i>t</i> -test / <i>Wilcoxon</i> test (statistička značajnost)	
	Klopidogrel	Klopidogrel karboksilna kiselina
$C_{max}$ [ng/mL]	<0,001 (s)	<0,001 (s)
$AUC_{0-t}$ [ng·h/mL]	0,544 (ns)	0,201 (ns)
$AUC_{0-inf}$ [ng·h/mL]	0,740 (ns)	0,678 (ns)
$T_{1/2el}$ [h]	<0,001 (s)	<0,001 (s)
$K_{el}$ [h <sup>-1</sup> ]	<0,001 (s)	<0,001 (s)
$MRT_{0-t}$ [h]	<0,001 (s)	<0,001 (s)
$CL/F$ [L/h]	0,544 (ns)	/
$V_d/F$ [L]	<0,001 (s)	/
$T_{max}$ [h]*	<0,05 (s)	<0,01 (s)

*GEN-A* - generički lek iz Studije A; *GEN-B* - generički lek iz Studije B;  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija leka;  $AUC_{0-t}$  - površina ispod *C-t* krive do poslednje izmerene koncentracije;  $AUC_{0-inf}$  - površina ispod *C-t* krive do beskonačnosti;  $T_{max}$  - vreme do postizanja  $C_{max}$ ;  $T_{1/2el}$  - poluvreme eliminacije;  $K_{el}$  - konstanta brzine eliminacije;  $MRT_{0-t}$  - srednje vreme zadržavanja;  $CL/F$  – prividni peroralni klirens;  $V_d/F$  – prividni peroralni volumen distribucije.

\* za poređenje  $T_{max}$  primenjen je *Wilcoxon* test.

s - razlika je statistički značajna.

ns - razlika nije statistički značajna.

### 4.3 Rezultati populacione farmakokinetičke analize

#### 4.3.1 Deskriptivna analiza podataka

Populacionom farmakokinetičkom analizom analizirani su podaci iz Studija A i B, koje su uključile ukupno 50 ispitanika. Demografske karakteristike i biohemijski parametri ovih ispitanika prikazane su u Tabeli 4.32. Nije bilo statistički značajnih razlika u karakteristikama ispitanika između studija.

**Tabela 4.32** Demografske karakteristike i biohemijski parametri ispitanika iz obe studije

Karakteristika [jedinica]		Broj [%] / Srednja vrednost ± SD (raspon)
Pol	[muški]	29 (58,00)
	[ženski]	21 (42,00)
Starost [godine]		31,94 ± 8,51 (19-54)
Telesna masa [kg]		74,1 ± 13,56 (47-100)
Visina [cm]		177,26 ± 9,06 (155-194)
Indeks telesne mase [kg/m <sup>2</sup> ]		23,40 ± 2,66 (19,10-29,30)
Bilirubin [μmol/L]		9,1 ± 4,43 (3-25)
Serumski kreatinin [μmol/L]		81,5 ± 17,70 (53-114)
Alanin transaminaza (ALT) [U/L]		26,2 ± 9,85 (11-52)
Aspartat transaminaza (AST) [U/L]		23,7 ± 4,80 (16-35)

*SD* – Standardna devijacija.

Analizirana je 841 koncentracija klopidogrela i 1149 koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline koje su bile iznad *LLOQ*, dok su *BLLOQ* koncentracije isključene iz analize. Većina isključenih *BLLOQ* koncentracija (87,48%) izmerena je u/posle 6 h za klopidogrel, a 78,50% njih u/posle 12 h za klopidogrel karboksilnu kiselinu. Maksimalne koncentracije u plazmi bile su u proseku 7,2 ng/mL i 4,9 μg/mL za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu, redom.

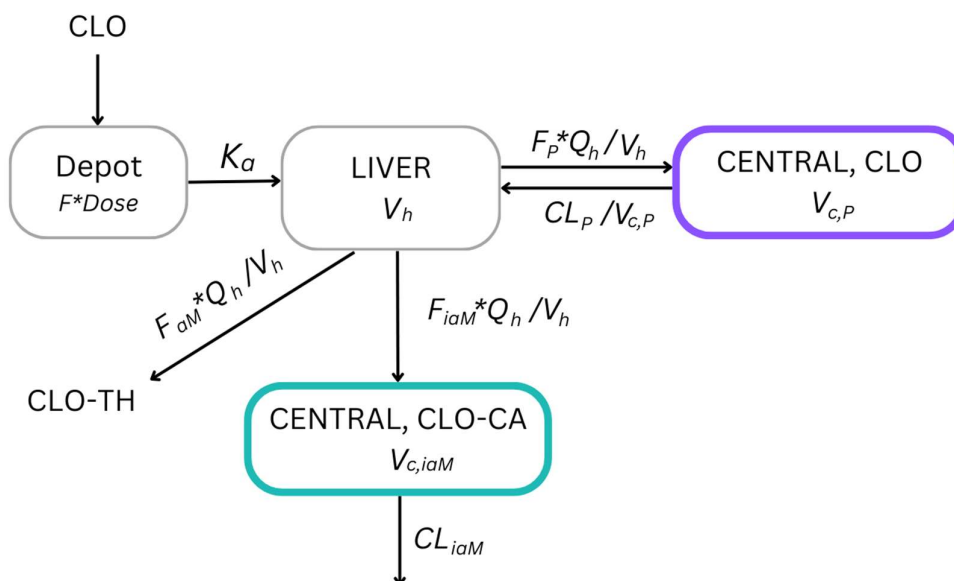
### 4.3.2 Građenje populacionog združenog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline

U nastavku su date karakteristike i vrednosti procenjenih parametara ključnih modela koji su bili prekretnica u donošenju odluka tokom procesa građenja združenog populacionog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, od definisanja strukturnog i odgovarajućeg modela rezidualne greške (Modeli 1-3), ispitivanja procesa resorpcije (Modeli 4-8), alometrijskog skaliranja (Model 9), do dobijanja finalnog modela koji uključuje  $IOV$  u parametrima apsorpcije (Model 10).

#### Model 1

Razvoj modela započeo je ispitivanjem združenog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, koji je uključio i hepatski prostor, za karakterizaciju efekta prvog prolaza klopidogrela kroz jetru. Proces resorpcije modelovan je kao proces prvog reda, pri čemu nije uzeto u obzir vreme odlaganja resorpcije. Proces eliminacije takođe je modelovan kao proces prvog reda. Kako bi se osigurala stabilnost modela pojedine parametre trebalo je fiksirati. Tako je  $F_{aM}$  fiksiran na procenjenju vrednost od 12%, što je u skladu podacima iz literature (*Plavix SPC; Kazui et al, 2010; Loer et al, 2022; Jung et al, 2023*).  $F_{iaM}$  i  $F_P$  su izračunati iz modelom procenjene vrednosti  $FR_1$ , za svaku studiju zasebno. Klirens nepromenjenog leka ( $CL_P$ ) inicijalno je procenjen, a zatim je fiksiran na procenjenoj vrednosti kako bi se model stabilizovao. Za klopidogrel, kao i za klopidogrel karboksilnu kiselinu je primenjen jednodimenzionalni model. Relativna biološka raspoloživost generičkog preparata u odnosu na referentni je procenjivana posebno za Studiju A i B. Interindividualna varijabilnost ( $IV$ ), uz korišćenje eksponencijalnog modela, inkorporirana je na parametre  $K_a$ ,  $FR_1$ ,  $V_{c,P}$  i  $V_{c,iaM}$ , kao i na relativnu biološku raspoloživost koja je razdvojena po studijama ( $F_{stA}$  i  $F_{stB}$ ). Rezidualna greška (intraindividualna varijabilnost) opisana je proporcionalnim modelom i razdvojena je po studijama.

Model 1 šematski je prikazan na Slici 4.7.



**Slika 4.7** Šematski prikaz početnog združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela ( $CLO$ ) i klopidogrel karboksilne kiseline ( $CLO-CA$ ) (Model 1).  $CLO-TH$  - klopidogrel tiol;  $CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{aM}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iaM}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatskog prostora.

U Modelu 1 dobijene su vrednosti  $OFV$  (1877,139),  $AIC$  (1907,755) i  $BIC$  (1991,077). Procenjeni strukturni parametri klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u Modelu 1 dati su u Tabeli 4.33, a procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške ovog modela data je u Tabeli 4.34.

**Tabela 4.33** Procena strukturnih parametara početnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 1)

Parametar [jedinica]	Procenjena vrednost	95% CI
$CL_P$ [L/h]	89,5 ( <i>fix</i> )	-
$V_{cP}$ [L]	252	221 - 283
$K_a$ [h <sup>-1</sup> ]	4,6	3,988 - 5,212
$F_{gen\_stA}$	1,04	0,963 - 1,117
$F_{gen\_stB}$	1,05	0,950 - 1,150
$FR_I$	101	84,908 - 117,092
$CL_{iaM}$ [L/h]	9,64	8,597 - 10,683
$V_{c,iaM}$ [L]	44,5	36,13 - 52,87
$Q_h$ [L/h]	50 ( <i>fix</i> )	-
$V_h$ [L]	1,5 ( <i>fix</i> )	-

$CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $CI$  - interval poverenja; *fix* - fiksirana vrednost;  $FR_I$  - fracioni parameter za inaktivni metabolit;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$  - relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom, za Studiju A i Studiju B, redom;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka.

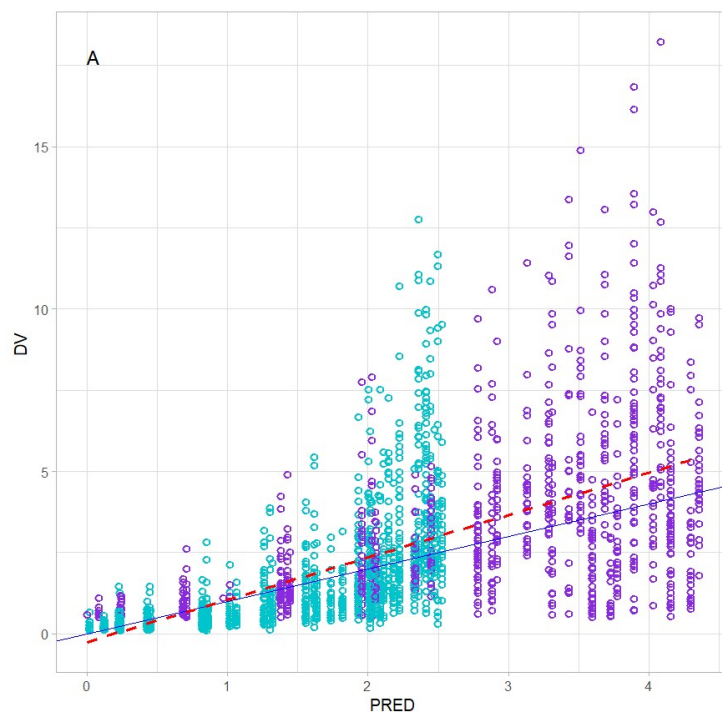
**Tabela 4.34** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške početnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 1)

Varijabilnost $IIV$	Procenjena vrednost CV [%]	RSE [%]
$IIV (V_{c,P})$	40,5	11,9
$IIV (V_{c,iaM})$	58,2	9,2
$IIV (F_{stA})$	64,0	12,3
$IIV (F_{stB})$	26,9	16,1
$IIV (FR_I)$	59,7	11,5
Rezidualna greška	Procenjena vrednost [%]	RSE [%]
$W_p (stA)$	0,233	6,7
$W_p (stB)$	0,258	5,7

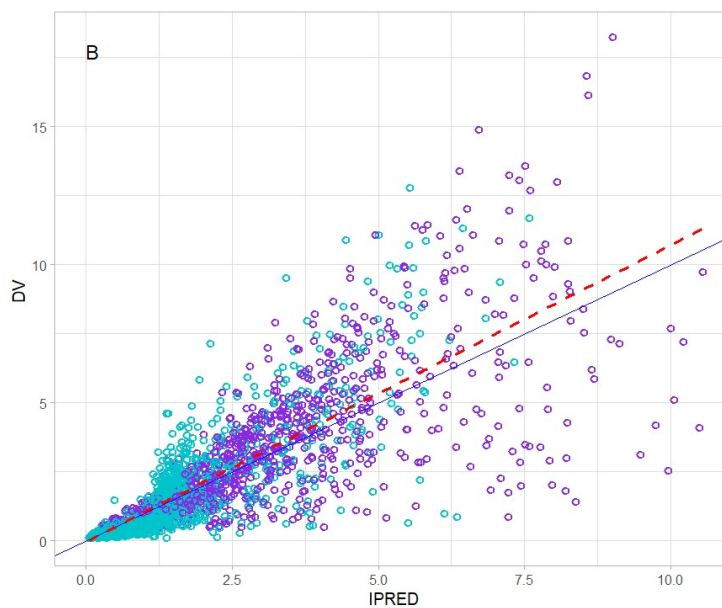
$CV$  - koeficijent varijacije;  $F_{stA}$  i  $F_{stB}$  - biološka raspoloživost za Studiju A i Studiju B, redom;  $FR_I$  - fracioni parameter za inaktivni metabolit;  $IIV$  - interindividualna varijabilnost parametra;  $RSE$  - relativna standardna greška;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $W_p$  - proporcionalna rezidualna greška za odgovarajuću studiju.



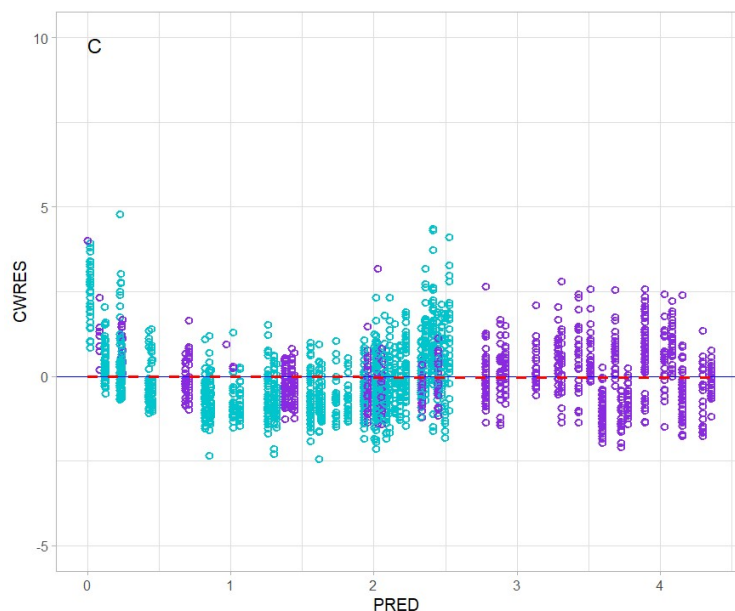
Dijagnostički *GOF* grafici za Model 1 prikazani su na Slikama 4.8, 4.9, 4.10 i 4.11.



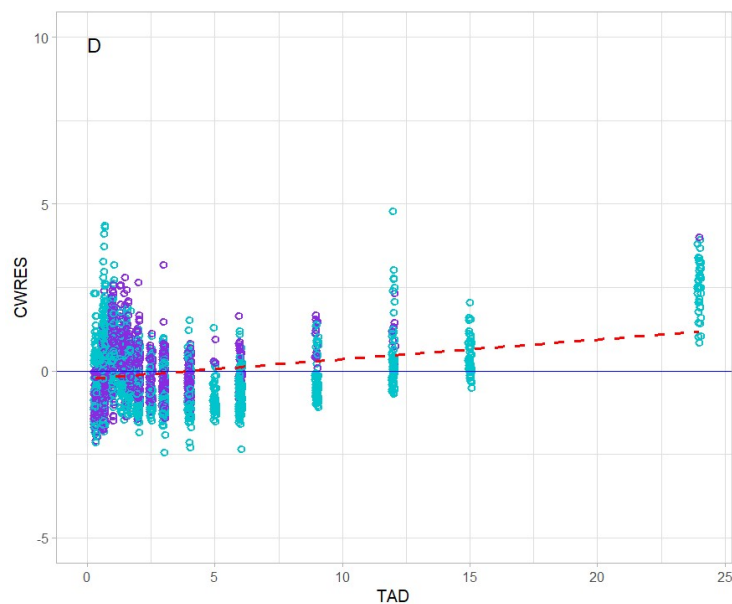
**Slika 4.8** Odnos izmerenih vrednosti (*DV*) i populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*) za Model 1. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.



**Slika 4.9** Odnos izmerenih vrednosti (*DV*) i individualnih modelom predviđenih vrednosti (*IPRED*) za Model 1. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.



**Slika 4.10** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*) za Model 1. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.

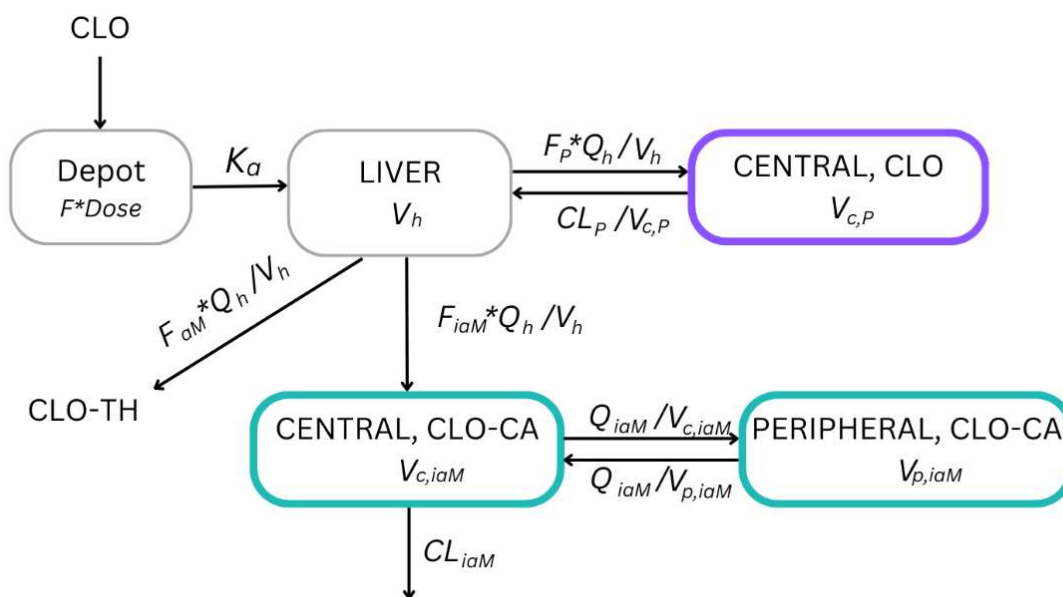


**Slika 4.11** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i vremena posle doze (*TAD*) za Model 1. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.

### Model 2a

U modelu 2a testiran je dvoprostorni model za klopidogrel karboksilnu kiselinu, dok su ostale karakteristike modela iste kao u Modelu 1, pri čemu su dobijene znatno niže vrednosti  $OFV$ ,  $AIC$  i  $BIC$  nego kod Modela 1.

Model 2a šematski je prikazan na Slici 4.12.



**Slika 4.12** Šematski prikaz združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela ( $CLO$ ) i klopidogrel karboksilne kiseline ( $CLO-CA$ ) sa dvoprostornim modelom za  $CLO-CA$  (Model 2a).  $CLO-TH$  - klopiogrel tiol;  $CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{aM}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iaM}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.

Procenjeni strukturni parametri klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u Modelu 2a dati su u Tabeli 4.35.

**Tabela 4.35** Procena strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 2a)

Parametar [jedinica]	Procenjena vrednost	95% CI
$CL_P$ [L/h]	89,5 ( <i>fix</i> )	-
$V_{cP}$ [L]	215	183 - 247
$K_a$ [h <sup>-1</sup> ]	2,32	2,026 - 2,614
$F_{gen\_stA}$	1,05	0,963 - 1,137
$F_{gen\_stB}$	1,06	0,943 - 1,177
$FR_I$	109,0	91,497 - 126,503
$CL_{iaM}$ [L/h]	9,41	7,893 - 10,927
$V_{c,iaM}$ [L]	25,4	21,01 - 29,79
$Q_{iaM}$ [L/h]	10,5	7,442 - 13,558
$V_{p,iaM}$ [L]	65,7	52,921 - 78,479
$Q_h$ [L/h]	50 ( <i>fix</i> )	-
$V_h$ [L]	1,5 ( <i>fix</i> )	-

$CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $CI$  - interval poverenja; *fix* - fiksirana vrednost;  $FR_I$  - frakcioni parameter za inaktivni metabolit;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$  - relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom, za Studiju A i Studiju B, redom;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka.

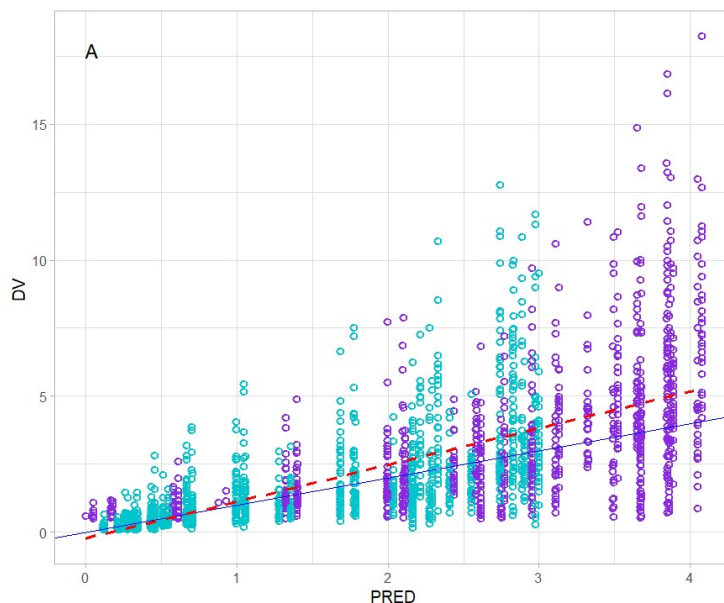
Procene varijabilnosti parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline ovog modela dati su u Tabeli 4.36.

**Tabela 4.36** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 2a)

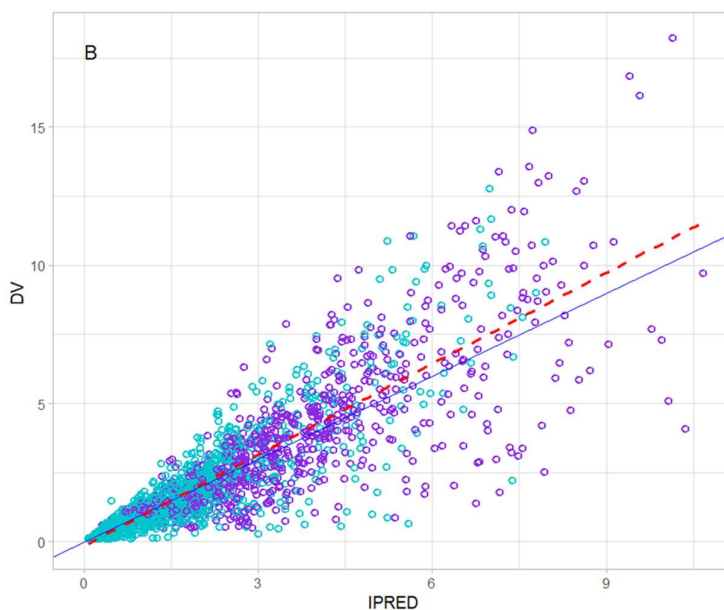
Varijabilnost IIV	Procenjena vrednost CV [%]	RSE [%]
IIV ( $V_{c,P}$ )	46,4	10,0
IIV ( $V_{c,iaM}$ )	31,8	15,9
IIV ( $F_{stA}$ )	56,9	14,0
IIV ( $F_{stB}$ )	32,9	14,1
IIV ( $FR_I$ )	57,7	9,0
Rezidualna greška	Procenjena vrednost [%]	RSE [%]
$W_p$ ( <i>stA</i> )	0.204	6,5
$W_p$ ( <i>stB</i> )	0.122	10,1

$CV$  - koeficijent varijacije;  $F_{stA}$  i  $F_{stB}$  - biološka raspoloživost za Studiju A i Studiju B, redom;  $FR_I$  - frakcioni parameter za inaktivni metabolit; IIV - interindividualna varijabilnost parametra; RSE - relativna standardna greška;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $W_p$  - proporcionalna rezidualna greška za odgovarajuću studiju.

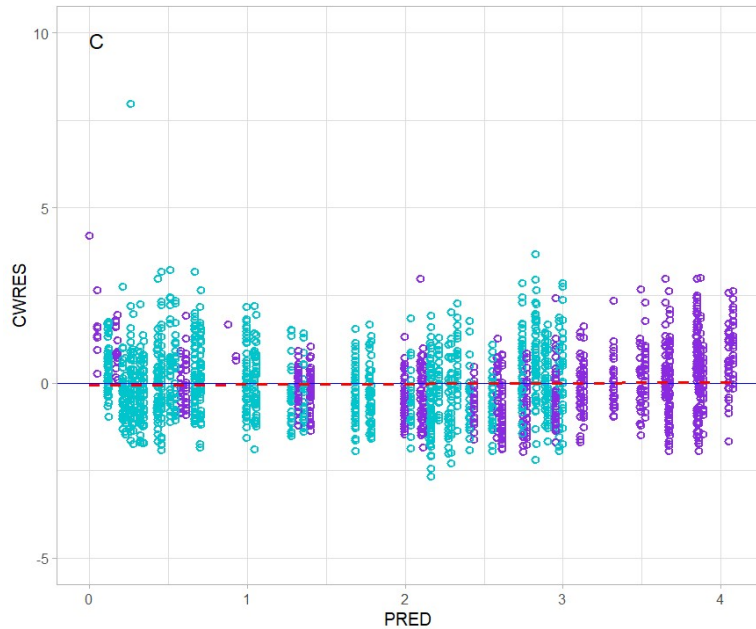
Adekvatnost ovog modela procenjena je na osnovu vrednosti *OFV* (670,384), *AIC* (704,384) i *BIC* (799,514) i dijagnostičkih *GOF* grafika koji, su prikazani na Slikama 4.13, 4.14, 4.15 i 4.16. Podaci za izmerene i modelom predviđene koncentracije klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline na graficima su prikazani zajedno, za klopidogrel u ljubičastoj, a za klopidogrel karboksilnu kiselinu u plavoj boji, pri čemu su koncentracije klopidogrela izražene u ng/mL, a klopidogrel karboksilne kiseline u µg/mL.



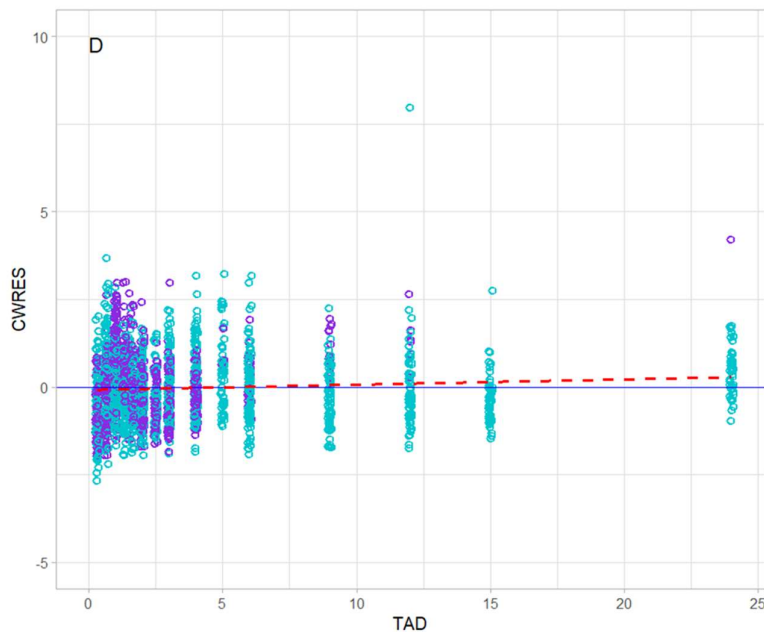
**Slika 4.13** Odnos izmerenih vrednosti (*DV*) i populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*) za Model 2a. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.



**Slika 4.14** Odnos izmerenih vrednosti (*DV*) i individualnih modelom predviđenih vrednosti (*IPRED*) za Model 2a. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.



**Slika 4.15** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*) za Model 2a. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.



**Slika 4.16** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i vremena posle doze (*TAD*) za Model 2a. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.

### Modeli 2b i 2c

U Modelima 2b i 2c ispitani su drugi tipovi modela rezidualne greške. U Modelu 2b rezidualna greška opisana je aditivnim modelom, dok su ostale karakteristike modela iste kao u Modelu 2a. Dobijena je vrednost  $OFV$  od 3075,636, što je znatno više u odnosu na Model 2a sa proporcionalnom greškom (razlika  $OFV$  je bila 2405,252).

Korišćenjem kombinovane (aditivne i proporcionalne) greške u Modelu 2c, uz iste ostale karakteristike kao u Modelu 2a, dobijena je niža vrednost  $OFV$  (660,845), kao i niža vrednost  $AIC$  (698,845) u odnosu na model sa proporcionalnom greškom (Model 2a), ali je vrednost  $BIC$  bila viša u odnosu na Model 2a, iznosila je 805,167. Pri tome je procena aditivnog dela greške bila jednaka 0, te se ovaj model u suštini svodi na proporcionalni model. Parametri ove dve verzije modela (Model 2b i Model 2c) dati su u Tabeli 4.37, a procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške ovih modela u Tabeli 4.38.

**Tabela 4.37** Procena strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 2b i Model 2c)

Parametar [jedinica]	Aditivna greška (Model 2b)		Kombinovana greška (Model 2c)	
	Procenjena vrednost	95% <i>CI</i>	Procenjena vrednost	95% <i>CI</i>
$CL_P$ [L/h]	89,5 ( <i>fix</i> )	-	89,5 ( <i>fix</i> )	-
$V_{cP}$ [L]	102	89,7 - 114,3	201	173,2 - 228,8
$K_a$ [ $h^{-1}$ ]	1,05	0,992 - 1,108	2,22	1,912 - 2,528
$F_{gen\_stA}$	1,02	0,917 - 1,123	1,05	0,965 - 1,135
$F_{gen\_stB}$	1,09	0,982 - 1,198	1,06	0,943 - 1,177
$FR_I$	139	110,58 - 167,42	113	96,18 - 129,82
$CL_{iaM}$ [L/h]	10,5	8,899 - 12,101	9,43	7,958 - 10,902
$V_{c,iaM}$ [L]	13,3	11,124 - 15,476	24,6	19,994 - 29,206
$Q_{iaM}$ [L/h]	13,1	11,022 - 15,178	10,9	7,705 - 14,095
$V_{p,iaM}$ [L]	74,8	56,612 - 94,988	64,9	52,513 - 77,287
$Q_h$ [L/h]	50 ( <i>fix</i> )	-	50 ( <i>fix</i> )	-
$V_h$ [L]	1,5 ( <i>fix</i> )	-	1,5 ( <i>fix</i> )	-

$CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $CI$  - interval poverenja; *fix* - fiksirana vrednost;  $FR_I$  - frakcioni parameter za inaktivni metabolit;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$  - relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom, za Studiju A i Studiju B, redom;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka.

**Tabela 4.38** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogetrela i klopidogetrel karboksilne kiseline (Model 2b i Model 2c)

Varijabilnost <i>IIV</i>	Aditivna greška (Model 2b)		Kombinovana greška (Model 2c)	
	Procenjena vrednost	95% <i>CI</i>	Procenjena vrednost	95% <i>CI</i>
<i>IIV</i> ( $V_{c,P}$ )	32,2	15,1	39,6	8,8
<i>IIV</i> ( $V_{c,iaM}$ )	25,4	24,3	32,1	15,9
<i>IIV</i> ( $F_{stA}$ )	69,9	12,5	57,4	13,7
<i>IIV</i> ( $F_{stB}$ )	21,9	22,2	32,9	13,7
<i>IIV</i> ( $FR_1$ )	66,6	10,3	58,3	8,8
Rezidualna greška	Procenjena vrednost [%]	<i>RSE</i> [%]	Procenjena vrednost [%]	<i>RSE</i> [%]
$W_p$ ( <i>stA</i> )	-	-	0,186	8,2
$W_p$ ( <i>stB</i> )	-	-	0,122	10,0
$W_a$ ( <i>stA</i> )	1,96	13,3	0,036	39,0
$W_a$ ( <i>stB</i> )	1,14	17,0	0	1251,1

*CV* - koeficijent varijacije;  $F_{stA}$  i  $F_{stB}$  - biološka raspoloživost za Studiju A i Studiju B, redom;  $FR_1$  - frakcioni parameter za inaktivni metabolit; *IIV* - interindividualna varijabilnost parametra; *RSE* - relativna standardna greška;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $W_p$  - proporcionalna rezidualna greška za odgovarajuću studiju;  $W_a$  - aditivna rezidualna greška za odgovarajuću studiju.



### Model 3

U Modelu 3 je eliminacija klopidogrel karboksilne kiseline opisana kao nelinearan proces, pri čemu ovaj model nije imao uspešnu minimizaciju uz veoma dugo vreme trajanja analize.

### **Modelovanje procesa resorpcije klopidogrela**

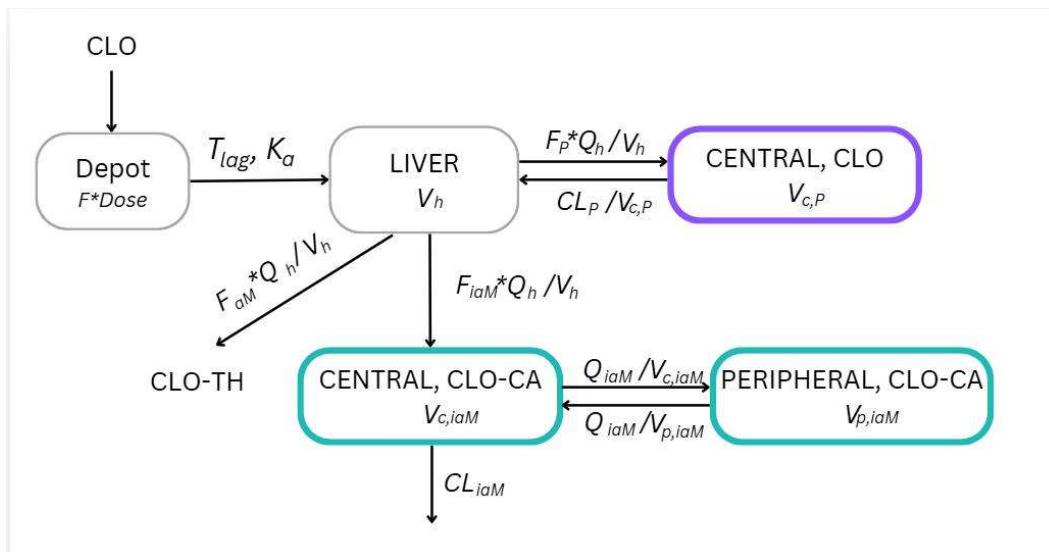
U početnom Modelu 1 resorpcija klopidogrela prvobitno je testirana kao linearan proces koji nije uključio vreme odlaganja resorpcije. Zatim je razmotreno da li postoji vreme odlaganja procesa resorpcije (Model 4), prikazan na Slici 4.17. Takođe su testirani i složeni modeli od dva ili više tranzitnih prostora (Model 5, Model 6, Model 7 i Model 8). U modelu 5 (model resorpcije prema *Savić et al. 2007*) ispitano je da li je moguće da model sam automatski proceni odgovarajući broj tranzitnih prostora (Slika 4.18), međutim, minimizacija nije bila uspešna uz veoma dugo vreme analize. U Modelima 6, 7 i 8, testiran je tranzitni model resorpcije sa 2, 3 i 4 tranzitna prostora, redom, pri čemu su najpovoljnije vrednosti *OFV*, *AIC* i *BIC* dobijene za Model 6. Navedeni modeli i dobijeni rezultati modelovanja procesa resorpcije klopidogrela prikazani su u Tabeli 4.39.

**Tabela 4.39** Prikaz testiranih modela procesa resorpcije klopidogrela u okviru razvoja finalnog modela

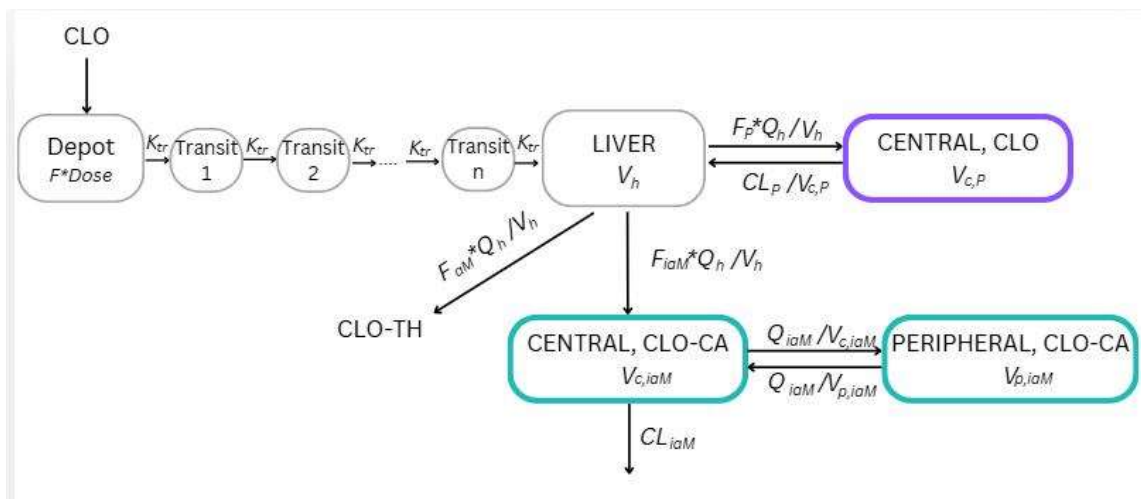
<b>Model</b>	<b><i>OFV</i></b>	<b><i>AIC</i></b>	<b><i>BIC</i></b>
Resorpcija prvog reda bez vremena odlaganja (Model 2a)	670,384	704,384	799,514
Resorpcija prvog reda sa $T_{lag}$ (Model 4)	518,484	554,484	655,210
Resorpcija prema <i>Savić et al.</i> (Model 5)	/	/	/
<b>Resorpcija prvog reda sa 2 tranzitna prostora* (Model 6)</b>	<b>514,843</b>	<b>548,483</b>	<b>643,973</b>
Resorpcija prvog reda sa 3 tranzitna prostora (Model 7)	515,847	549,847	644,977
Resorpcija prvog reda sa 4 tranzitna prostora (Model 8)	524,012	558,012	653,142

$T_{lag}$  - vreme odlaganja procesa resorpcije; *OFV* - vrednost objektivne funkcije; *AIC* - *Akaike*-ov informacijski kriterijum; *BIC* - *Bajes*-ov informacijski kriterijum.

\* Model resorpcije odabran za dalji razvoj.



**Slika 4.17** Šematski prikaz združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela (*CLO*) i klopidogrel karboksilne kiseline (*CLO-CA*) sa vremenom odlaganja procesa resorpcije (Model 4). *CLO-TH* - klopiogrel tiol;  $CL_{iam}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{am}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iam}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iam}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $T_{lag}$  - vreme odlaganja procesa resorpcije;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.



**Slika 4.18** Šematski prikaz združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela (*CLO*) i klopidogrel karboksilne kiseline (*CLO-CA*) sa tranzitnim modelom resorpcije (Model 5). *CLO-TH* - klopiogrel tiol;  $CL_{iam}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{am}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iam}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $K_{tr}$  - konstanta brzine tranzita;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iam}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.

### Model 9

U Modelu 6 kao najboljem iz prethodne faze primenjeno je alometrijsko skaliranje na vrednosti  $CL$  (alometrijski eksponent 0,75) i  $Vd$  (alometrijski eksponent 1) pri čemu je dobijen Model 9. Procenjeni strukturni parametri klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u ovom modelu dati su u Tabeli 4.40, a procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške ovog modela u Tabeli 4.41. Dobijena vrednost  $OFV$  iznosila je 515,395.

**Tabela 4.40** Procena strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 9)

Parametar [jedinica]	Procenjena vrednost	95% CI
$CL_P$ [L/h/70 kg]	89,5 ( <i>fix</i> )	-
$V_{cP}$ [L/70 kg]	224	194 - 254
$MTT$ [h]	0,406	0,382 - 0,431
$F_{gen\_stA}$	1,06	0,970 - 1,150
$F_{gen\_stB}$	1,07	0,953 - 1,187
$FR_I$	99,8	86,0 - 113,6
$CL_{iaM}$ [L/h/70 kg]	8,62	7,362 - 9,878
$V_{c,iaM}$ [L/70 kg]	24,6	20,798 - 28,402
$Q_{iaM}$ [L/h/70 kg]	9,74	7,172 - 12,308
$V_{p,iaM}$ [L/70 kg]	58,6	52,921 - 78,479
$Q_h$ [L/h]	50 ( <i>fix</i> )	-
$V_h$ [L]	1,5 ( <i>fix</i> )	-

$CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $CI$  - interval poverenja; *fix* - fiksirana vrednost;  $FR_I$  - fracioni parameter za inaktivni metabolit;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $MTT$  - srednje vreme tranzita;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$  - relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom, za Studiju A i Studiju B, redom;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka.

**Tabela 4.41** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 9)

Varijabilnost $IIV$	Procenjena vrednost $CV$ [%]	$RSE$ [%]
$IIV (V_{c,P})$	45,6	9,7
$IIV (V_{c,iaM})$	31,8	14,1
$IIV (F_{stA})$	45,4	13,1
$IIV (F_{stB})$	36,6	14,6
$IIV (FR_I)$	57,8	9,0
Rezidualna greška	Procenjena vrednost [%]	$RSE$ [%]
$W_p (stA)$	0,189	6,2
$W_p (stB)$	0,114	10,8

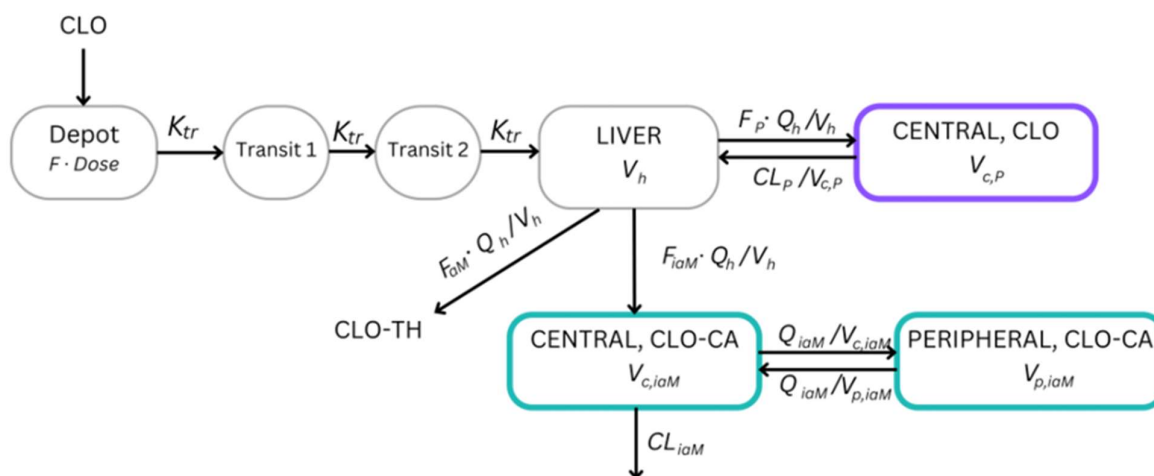
$CV$  - koeficijent varijacije;  $F_{stA}$  i  $F_{stB}$  - biološka raspoloživost za Studiju A i Studiju B, redom;  $FR_I$  - fracioni parameter za inaktivni metabolit;  $IIV$  - interindividualna varijabilnost parametara;  $RSE$  - relativna standardna greška;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $W_p$  - proporcionalna rezidualna greška za odgovarajuću studiju.

### Model 10 - finalni model

Dalji proces razvoja finalnog modela uključio je procenu parametara srednje vreme tranzita ( $MTT$ ) i frakcionog parametra za inaktivni metabolit ( $FR_I$ ) zasebno za svaku studiju. Interindividualni ( $IIV$ ) eksponencijalni model inkorporiran je u parametre  $V_{c,P}$ ,  $V_{c,iaM}$ ,  $FR_I$  i  $F$ , pri čemu je za  $FR_I$  i  $F$  bio razdvojen po studijama. Dodatno je uvedena i varijabilnost u parametrima jedne individue između primena test i referentnog leka ( $IOV$ ) koja je inkorporirana u parametre relativne biološke raspoloživosti  $F$  i  $MTT$  za svaku studiju zasebno.

Finalni združeni semi-fiziološki model za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu (Model 10) ima sledeće karakteristike: inkorporiran hepatički prostor, resorpciju prvog reda sa 2 tranzitna prostora, alometrijsko skaliranje za  $CL$  i  $V_d$ , jednodimenzionalni model za klopidogrel, dvodimenzionalni model za klopidogrel karboksilnu kiselinu, eliminaciju prvog reda, izvršeno razdvajanje po studijama za  $F$ ,  $MTT$  i  $FR_I$ . Pored toga,  $IIV$  eksponencijalni model inkorporiran u je  $V_{c,P}$ ,  $V_{c,iaM}$ , takođe i na  $FR_I$  i  $F$ , a  $IOV$  u parametre  $F$  i  $MTT$  za svaku studiju zasebno.

Ovaj model šematski je prikazan na Slici 4.19.



**Slika 4.19** Šematski prikaz finalnog združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela ( $CLO$ ) i klopidogrel karboksilne kiseline ( $CLO-CA$ ) (Model 10).  $CLO-TH$  - klopidogrel tiol;  $CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{aM}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iaM}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_p$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_{tr}$  - konstanta brzine tranzita;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.

U ovom modelu procenjeno je ukupno 24 (uključujući 11 strukturnih) parametara. Procenjene vrednosti  $MTT$  za dve studije bile su 0,470 i 0,410 h, redom. Biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom ( $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$ ) bila je 1,08 i 0,960, redom, a njihovi 95%  $CI$  uključivali su vrednost jedan. Na osnovu procenjenih parametara, za svaku od studija utvrđene su frakcije leka metabolisane do neaktivnog metabolita ( $F_{iaM\_stA}$  i  $F_{iaM\_stB}$ ), koje iznose 87,27% i 86,87%, redom. Pregled procenjenih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela dat je u Tabeli 4.42. Relativne standardne greške strukturnih parametara kretale su se do 14,9%.

**Tabela 4.42** Procena finalnih strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 10)

Parametar [jedinica]	Procenjena vrednost	95% CI
$CL_P$ [L/h/70 kg]	89,5 ( <i>fix</i> )	-
$V_{cP}$ [L/70 kg]	218	188 - 248
$MTT_{stA}$ [h]	0,47	0,425 - 0,515
$F_{gen\_stA}$	1,08	0,993 - 1,167
$FR_{I\_stA}$	119,0	84,3 - 153,7
$CL_{iaM}$ [L/h/70 kg]	8,70	7,38 - 10,0
$V_{c,iaM}$ [L/70 kg]	23,7	19,7 - 27,7
$Q_{iaM}$ [L/h/70 kg]	10,8	8,02 - 13,6
$V_{p,iaM}$ [L/70 kg]	61,3	50,3 - 72,3
$Q_h$ [L/h]	50 ( <i>fix</i> )	-
$V_h$ [L/70 kg]	1,5 ( <i>fix</i> )	-
$MTT_{stB}$ [h]	0,41	0,381 - 0,439
$F_{gen\_stB}$	0,96	0,818 - 1,102
$FR_{I\_stB}$	76,8	64,8 - 88,8

$CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $CI$  - interval poverenja; *fix* - fiksirana vrednost;  $FR_{I\_stA}$  i  $FR_{I\_stB}$  - frakcioni parametar za inaktivni metabolit za Studiju A i Studiju B, redom;  $MTT_{stA}$  i  $MTT_{stB}$  - srednje vreme tranzita za Studiju A i Studiju B, redom;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$  - relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom, za Studiju A i Studiju B, redom;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka.

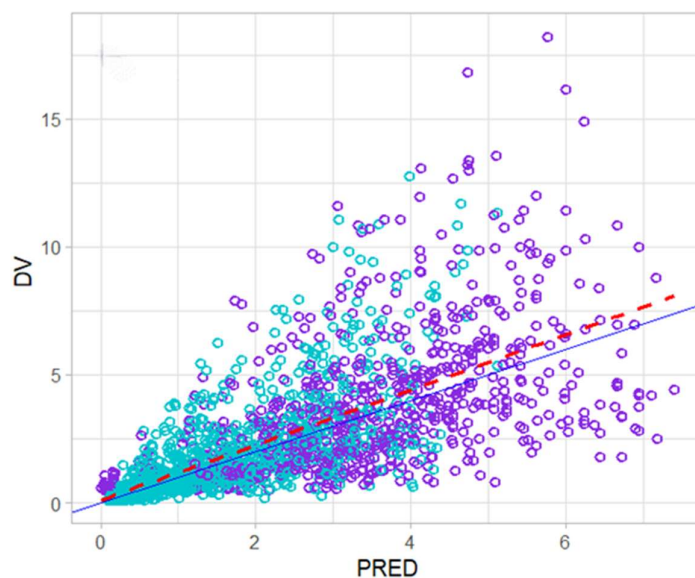
Pregled procenjene varijabilnosti parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela (Model 10) dat je u Tabeli 4.43.

**Tabela 4.43** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 10)

<b>Varijabilnost <i>IIV</i> / Varijabilnost <i>IOV</i></b>	<b>Procenjena vrednost <i>CV</i> [%]</b>	<b><i>RSE</i> [%]</b>
<i>IIV</i> ( $V_{c,P}$ )	45,82	10,4
<i>IIV</i> ( $V_{c,iaM}$ )	25,06	13,2
<i>IIV</i> ( $F_{stA}$ )	42,66	13,8
<i>IIV</i> ( $F_{stB}$ )	25,88	24,1
<i>IOV</i> ( $F_{stA}$ )	8,83	32,9
<i>IOV</i> ( $F_{stB}$ )	23,24	13,6
<i>IOV</i> ( $MTT_{stA}$ )	25,44	16,8
<i>IOV</i> ( $MTT_{stB}$ )	27,48	9,9
<i>IIV</i> ( $FR_{I_{stA}}$ )	72,80	10,5
<i>IIV</i> ( $FR_{I_{stB}}$ )	27,86	13,0
<b>Rezidualna greška</b>	<b>Procenjena vrednost [%]</b>	<b><i>RSE</i> [%]</b>
$W_p$ ( $stA$ )	0,176	6,6
$W_p$ ( $stB$ )	0,0864	11,3

*CV* - koeficijent varijacije;  $F_{stA}$  i  $F_{stB}$  - biološka raspoloživost za Studiju A i Studiju B, redom;  $FR_{I_{stA}}$  i  $FR_{I_{stB}}$  - frakcioni parametar za inaktivni metabolit za Studiju A i Studiju B, redom; *IIV* - interindividualna varijabilnost parametra; *IOV* - varijabilnost parametra jedne individue između primene test i referentnog leka, za odgovarajuću studiju;  $MTT_{stA}$  i  $MTT_{stB}$  - srednje vreme tranzita za Studiju A i Studiju B, redom; *RSE* - relativna standardna greška;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $W_p$  - proporcionalna rezidualna greška za odgovarajuću studiju.

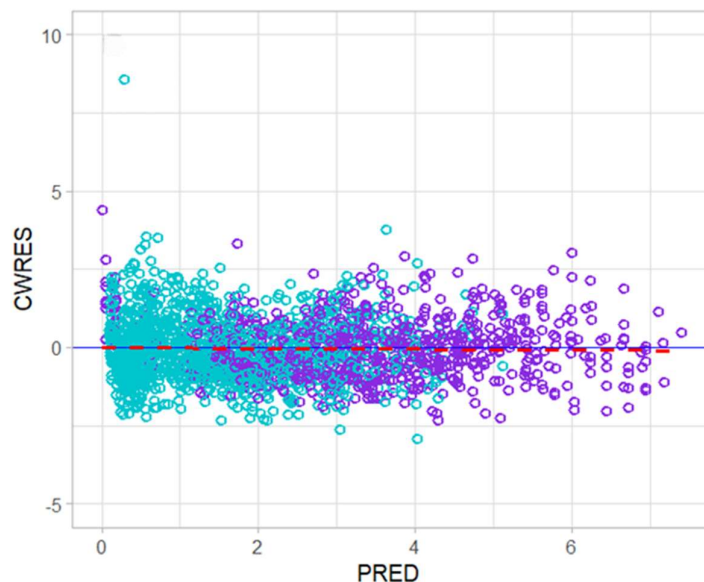
Dijagnostički *GOF* grafici finalnog združenog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 10) prikazani su na Slikama 4.20, 4.21, 4.22 i 4.23. Podaci za izmerene i modelom predviđene koncentracije klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline prikazani su zajedno, za klopidogrel u ljubičastoj, a za klopidogrel karboksilnu kiselinu u plavoj boji, pri čemu su koncentracije klopidogrela izražene u ng/mL, a klopidogrel karboksilne kiseline u µg/mL.



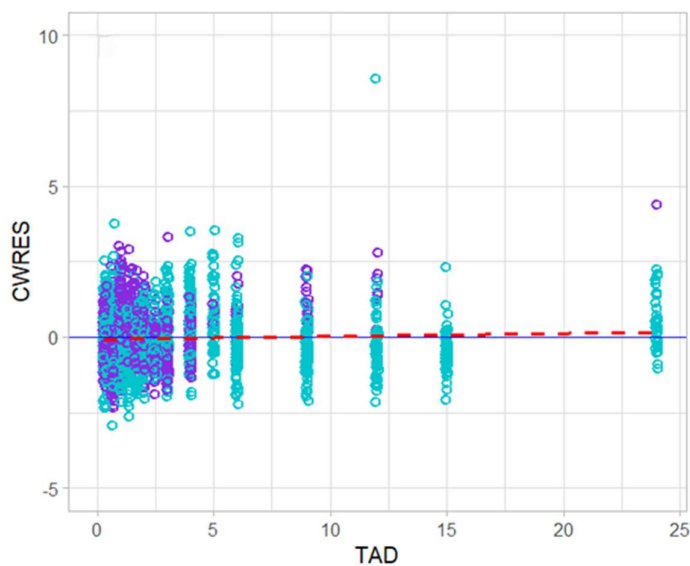
**Slika 4.20** Odnos izmerenih vrednosti (*DV*) i populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*) za finalni model (Model 10). Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.



**Slika 4.21** Odnos izmerenih vrednosti (*DV*) i individualnih modelom predviđenih vrednosti (*IPRED*) za finalni model (Model 10). Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.



**Slika 4.22** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*) za finalni model (Model 10). Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.



**Slika 4.23** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i vremena posle doze (*TAD*) za finalni model (Model 10). Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.

Karakteristike najznačajnijih modela ispitivanih tokom razvoja od inicijalnog do finalnog modela (Modeli 1-10) sumirane su u Tabeli 4.44.



**Tabela 4.44** Prikaz karakteristika ključnih testiranih modela tokom razvoja finalnog združenog modela klopidogrela klopidogrel karboksilne kiseline zaključno sa finalnim modelom

Broj modela	Klopidogrel				Klopidogrel karboksilna kiselina				OFV	AIC	BIC	
	Resorpcija	Broj prostora	Rezidualna varijabilnost	Alometrijsko skaliranje	Broj prostora	Eliminacija	Rezidualna varijabilnost	Alometrijsko skaliranje				
1	bez odlaganja	1	Proporcionalni	Ne	1	I red	Proporcionalni	Ne	1877,139	1907,755	1991,077	
2a					670,384				704,384	799,514		
2b					3075,636				3109,636	3204,766		
2c					660,845				698,845	805,167		
3	2 tranzitna prostora	1	Proporcionalni	Ne	0 red	I red	Proporcionalni	Ne	/	/	/	
4	$T_{lag}$				518,484				554,484	655,210		
6	2 tranzitna prostora				514,843				548,483	643,973		
7	3 tranzitna prostora				515,847				549,847	644,977		
8	4 tranzitna prostora				524,012				558,012	653,142		
9	2 tranzitna prostora				Da				Da	515,395	549,395	644,525
10	2 tranzitna prostora									230,281	284,281	435,370

$T_{lag}$  - vreme odlaganja procesa resorpcije; OFV - vrednost objektivne funkcije; AIC - Akaike-ov informacijski kriterijum; BIC - Bajes-ov informacijski kriterijum. IIV - opisana eksponencijalnim modelom u svim slučajevima

### 4.3.3 Ispitivanje robustnosti finalnog modela

U finalnom Modelu 10, frakcija klopidogrela metabolizovanog do aktivnog metabolita klopidogrel tiola ( $F_{aM}$ ) fiksirana je na 12% u skladu sa literaturnim podacima (*Plavix EPAR; Kazui et al, 2010; Loer et al, 2022; Jung et al, 2023*). Robustnost modela ispitana je analizom osetljivosti pri variranju vrednosti  $F_{aM}$  od 10% i 15%, uz očuvane sve ostale karakteristike Modela 10, koje su opisane u prethodnom podpoglavlju.

Procenjeni su strukturni parametri klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u modelu u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 10% (Tabela 4.45), kao i varijabilnost ovih parametara (Tabela 4.46), pri čemu su dobijene vrednosti  $OFV$  231,060,  $AIC$  285,060 i  $BIC$  436,149. U odnosu na finalni Model 10, ove vrednosti su se promenile za manje od 2 jedinice, čime je potvrđena robustnost modela.

**Tabela 4.45** Procena strukturnih parametara finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 10%

Parametar [jedinica]	Procenjena vrednost	95% CI
$CL_P$ [L/h/70 kg]	89,5 ( <i>fix</i> )	-
$V_{cP}$ [L]	218	188 - 248
$MTT_{stA}$ [h]	0,47	0,426 - 0,514
$F_{gen_{stA}}$	1,08	0,993 - 1,167
$FR_{I_{stA}}$	123,0	86,936 - 159,064
$CL_{iaM}$ [L/h/70 kg]	8,93	7,593 - 10,267
$V_{c,iaM}$ [L/70 kg]	23,7	19,7 - 27,7
$Q_{iaM}$ [L/h/70 kg]	11,1	8,238 - 13,962
$V_{p,iaM}$ [L/70 kg]	62,9	51,767 - 74,033
$Q_h$ [L/h]	50 ( <i>fix</i> )	-
$V_h$ [L/70 kg]	1,5 ( <i>fix</i> )	-
$MTT_{stB}$ [h]	0,41	0,381 - 0,439
$F_{gen_{stB}}$	0,961	0,819 - 1,103
$FR_{I_{stB}}$	78,6	66,389 - 90,811

$CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $CI$  - interval poverenja; *fix* - fiksirana vrednost;  $FR_{I_{stA}}$  i  $FR_{I_{stB}}$  - frakcioni parametar za inaktivni metabolit za Studiju A i Studiju B, redom;  $MTT_{stA}$  i  $MTT_{stB}$  - srednje vreme tranzita za Studiju A i Studiju B, redom;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $F_{gen_{stA}}$  i  $F_{gen_{stB}}$  - relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom, za Studiju A i Studiju B, redom;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka.

**Tabela 4.46** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 10%

<b>Varijabilnost IIV / Varijabilnost IOV</b>	<b>Procenjena vrednost CV [%]</b>	<b>RSE [%]</b>
<i>IIV (V<sub>c,p</sub>)</i>	45,80	10,2
<i>IIV (V<sub>c,iaM</sub>)</i>	25,00	13,2
<i>IIV (F<sub>stA</sub>)</i>	43,20	13,6
<i>IIV (F<sub>stB</sub>)</i>	26,10	23,6
<i>IOV (F<sub>stA</sub>)</i>	8,80	32,8
<i>IOV (F<sub>stB</sub>)</i>	23,20	13,7
<i>IOV (MTT<sub>stA</sub>)</i>	25,40	16,8
<i>IOV (MTT<sub>stB</sub>)</i>	27,50	9,9
<i>IIV (FR<sub>1stA</sub>)</i>	72,60	10,4
<i>IIV (FR<sub>1stB</sub>)</i>	27,80	13,0
<b>Rezidualna greška</b>	<b>Procenjena vrednost [%]</b>	<b>RSE [%]</b>
<i>W<sub>p</sub> (stA)</i>	0,176	6,6
<i>W<sub>p</sub> (stB)</i>	0,0864	11,3

*CV* - koeficijent varijacije; *F<sub>stA</sub>* i *F<sub>stB</sub>* - biološka raspoloživost za Studiju A i Studiju B, redom; *FR<sub>1stA</sub>* i *FR<sub>1stB</sub>* - frakcioni parameter za inaktivni metabolit za Studiju A i Studiju B, redom; *IIV* - interindividualna varijabilnost parametra; *IOV* - varijabilnost parametra jedne individue između primene test i referentnog leka, za odgovarajuću studiju; *MTT<sub>stA</sub>* i *MTT<sub>stB</sub>* - srednje vreme tranzita za Studiju A i Studiju B, redom; *RSE* - relativna standardna greška; *V<sub>c,iaM</sub>* - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita; *V<sub>c,p</sub>* - volumen distribucije nepromenjenog leka; *W<sub>p</sub>* - proporcionalna rezidualna greška za odgovarajuću studiju.

Procenjeni su takođe i strukturni parametri klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u modelu u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 15% (Tabela 4.47), kao i njihova varijabilnost (Tabela 4.48), pri čemu su dobijene vrednosti  $OFV$  229,181,  $AIC$  283,181 i  $BIC$  434,270. U odnosu na finalni Model 10, kao i u prethodnom slučaju u kome je  $F_{aM}$  fiksirana na 10% ove vrednosti  $OFV$ ,  $AIC$  i  $BIC$  se promenile za manje od 2 jedinice, te je robustnost modela potvrđena.

**Tabela 4.47** Procena strukturnih parametara finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 15%

Parametar [jedinice]	Procenjena vrednost	95% CI
$CL_P$ [L/h/70 kg]	89,5 ( <i>fix</i> )	-
$V_{cP}$ [L]	218	188 - 248
$MTT_{stA}$ [h]	0,47	0,425 - 0,515
$F_{gen\_stA}$	1,08	0,993 - 1,167
$FR_{I\_stA}$	112,0	79,268 - 144,732
$CL_{iaM}$ [L/h/70 kg]	8,37	7,069 - 9,671
$V_{c,iaM}$ [L/70 kg]	22,8	18,762 - 26,838
$Q_{iaM}$ [L/h/70 kg]	10,4	7,695 - 13,105
$V_{p,iaM}$ [L/70 kg]	59,0	48,259 - 69,741
$Q_h$ [L/h]	50 ( <i>fix</i> )	-
$V_h$ [L/70 kg]	1,5 ( <i>fix</i> )	-
$MTT_{stB}$ [h]	0,41	0,381 - 0,439
$F_{gen\_stB}$	0,958	0,814 - 1,102
$FR_{I\_stB}$	74,1	62,281 - 85,919

$CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $CI$  - interval poverenja; *fix* - fiksirana vrednost;  $FR_{I\_stA}$  i  $FR_{I\_stB}$  - frakcioni parameter za inaktivni metabolit za Studiju A i Studiju B, redom;  $MTT_{stA}$  i  $MTT_{stB}$  - srednje vreme tranzita za Studiju A i Studiju B, redom;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$  - relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom, za Studiju A i Studiju B, redom;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka.

**Tabela 4.48** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 15 %

<b>Varijabilnost <i>IIV</i> / Varijabilnost <i>IOV</i></b>	<b>Procenjena vrednost <i>CV</i> [%]</b>	<b><i>RSE</i> [%]</b>
<i>IIV</i> ( $V_{c,p}$ )	45,80	10,2
<i>IIV</i> ( $V_{c,iaM}$ )	25,10	13,3
<i>IIV</i> ( $F_{stA}$ )	41,80	14,0
<i>IIV</i> ( $F_{stB}$ )	25,60	24,7
<i>IOV</i> ( $F_{stA}$ )	8,80	32,9
<i>IOV</i> ( $F_{stB}$ )	23,20	13,8
<i>IOV</i> ( $MTT_{stA}$ )	25,40	16,8
<i>IOV</i> ( $MTT_{stB}$ )	27,50	9,9
<i>IIV</i> ( $FR_{1stA}$ )	73,10	10,5
<i>IIV</i> ( $FR_{1stB}$ )	27,90	13,0
<b>Rezidualna greška</b>	<b>Procenjena vrednost [%]</b>	<b><i>RSE</i> [%]</b>
$W_p$ ( $stA$ )	0,176	6,6
$W_p$ ( $stB$ )	0,0864	11,3

*CV* - koeficijent varijacije;  $F_{stA}$  i  $F_{stB}$  - biološka raspoloživost za Studiju A i Studiju B, redom;  $FR_{1stA}$  i  $FR_{1stB}$  - frakcioni parameter za inaktivni metabolit za Studiju A i Studiju B, redom; *IIV* - interindividualna varijabilnost parametra; *IOV* - varijabilnost parametra jedne individue između primene test i referentnog leka, za odgovarajuću studiju;  $MTT_{stA}$  i  $MTT_{stB}$  - srednje vreme tranzita za Studiju A i Studiju B, redom; *RSE* - relativna standardna greška;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,p}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $W_p$  - proporcionalna rezidualna greška za odgovarajuću studiju.

#### 4.3.4 Validacija finalnog modela

Adekvatnost finalnog modela i procena preciznosti parametara potvrđena je neparametarskom *SIR* tehnikom. Procenjeni tipični parametri, standardne greške i 95% intervali poverenja (*CI*) dobijeni iz originalnog skupa podataka (Tabela 4.43) bili su slični vrednostima dobijenim *SIR* tehnikom na 1000 uspešnih uzoraka i reuzoraka (Tabela 4.49).

**Tabela 4.49** Procena finalnih strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, dobijenih *SIR* tehnikom, za Model 10

Parametar [jedinica]	<i>SIR</i>	
	Medijana	2,5–97,5 Percentil
$CL_P$ [L/h/70 kg]	-	-
$V_{cP}$ [L]	217	189 - 243
$MTT_{stA}$ [h]	0,471	0,429 - 0,516
$F_{gen\_stA}$	1,080	0,995 - 1,163
$FR_{l\_stA}$	117,8	88,2 - 155,4
$CL_{iaM}$ [L/h/70 kg]	8,60	7,59 - 9,73
$V_{c,iaM}$ [L/70 kg]	23,4	20,0 - 26,9
$Q_{iaM}$ [L/h/70 kg]	10,8	8,94 - 13,0
$V_{p,iaM}$ [L/70 kg]	60,9	52,4 - 70,2
$Q_h$ [L/h]	-	-
$V_h$ [L/70 kg]	-	-
$MTT_{stB}$ [h]	0,411	0,385 - 0,438
$F_{gen\_stB}$	0,952	0,840 - 1,069
$FR_{l\_stB}$	76,0	66,3 - 85,9

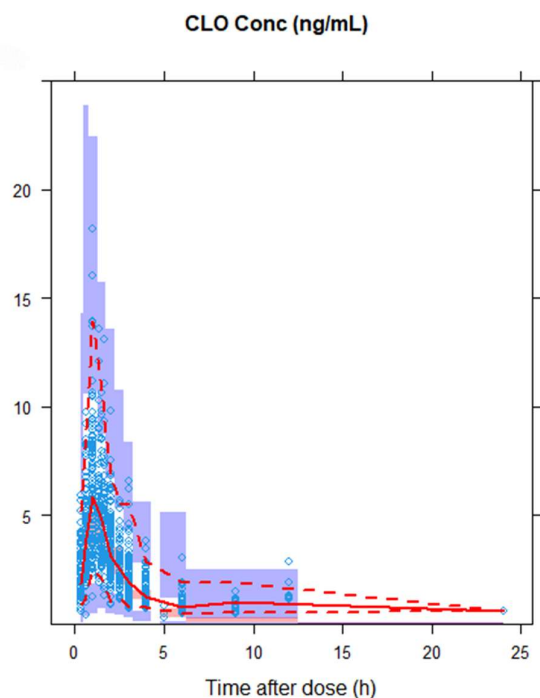
$CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka; *CI* - interval poverenja; *fix* - fiksirana vrednost;  $FR_{l\_stA}$  i  $FR_{l\_stB}$  - frakcioni parameter za inaktivni metabolit za Studiju A i Studiju B, redom;  $MTT_{stA}$  i  $MTT_{stB}$  - srednje vreme tranzita za Studiju A i Studiju B, redom;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$  - relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom, za Studiju A i Studiju B, redom;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka.

**Tabela 4.50** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, dobijenih *SIR* tehnikom, za Model 10

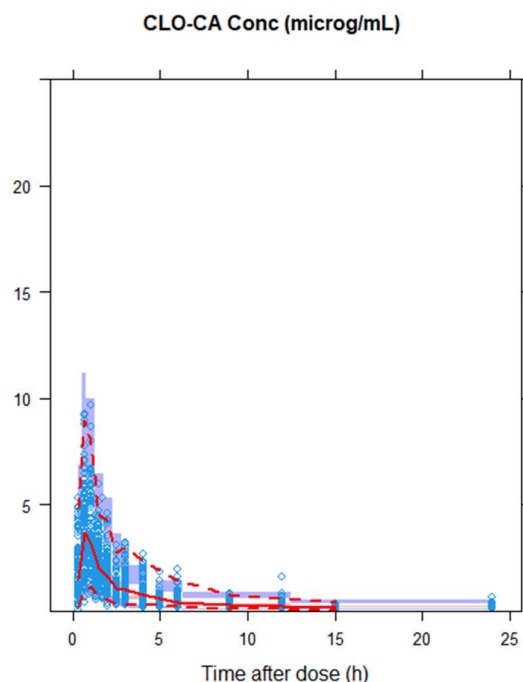
Varijabilnost <i>IIV</i> / Varijabilnost <i>IOV</i>	<i>SIR</i>	
	Medijana <i>CV</i> [%]	2,5–97,5 Percentil
<i>IIV</i> ( $V_{c,P}$ )	45,69	37,38 - 53,99
<i>IIV</i> ( $V_{c,iaM}$ )	25,30	18,54 - 30,38
<i>IIV</i> ( $F_{stA}$ )	42,40	29,99 - 51,26
<i>IIV</i> ( $F_{stB}$ )	26,31	14,16 - 35,57
<i>IOV</i> ( $F_{stA}$ )	9,29	3,03 - 13,33
<i>IOV</i> ( $F_{stB}$ )	23,76	18,21 - 28,27
<i>IOV</i> ( $MTT_{stA}$ )	25,58	16,22 - 32,97
<i>IOV</i> ( $MTT_{stB}$ )	27,46	21,86 - 32,39
<i>IIV</i> ( $FR_{l_{stA}}$ )	73,59	57,52 - 89,97
<i>IIV</i> ( $FR_{l_{stB}}$ )	28,36	20,25 - 34,18
Rezidualna greška	Medijana <i>CV</i> [%]	2,5–97,5 Percentil
$W_p$ ( $stA$ )	41,98	39,37 - 44,50
$W_p$ ( $stB$ )	29,51	27,57 - 31,62

*CV* - koeficijent varijacije;  $F_{stA}$  i  $F_{stB}$  - biološka raspoloživost za Studiju A i Studiju B, redom;  $FR_{l_{stA}}$  i  $FR_{l_{stB}}$  - frakcioni parameter za inaktivni metabolit za Studiju A i Studiju B, redom; *IIV* - interindividualna varijabilnost parametra; *IOV* - varijabilnost parametra jedne individue između primene test i referentnog leka, za odgovarajuću studiju;  $MTT_{stA}$  i  $MTT_{stB}$  - srednje vreme tranzita za Studiju A i Studiju B, redom; *SIR* - tehnika uzorkovanja i reuzorkovanja po značajnosti;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $W_p$  - proporcionalna rezidualna greška za odgovarajuću studiju.

Adekvatnost modela vizuelno je potvrđen na osnovu *VPC* grafika za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu, koji su pokazali dobru saglasnost izmerenih i simuliranih koncentracija (Slike 4.24 i 4.25).



**Slika 4.24** Vizuelna prediktivna provera finalnog modela za klopidogrel. Izmerene koncentracije označene su plavim rombovima. Puna crvena linija predstavlja medijanu, a isprekidane crvene linije 5. i 95. percentil predviđenih podataka. Osenčene crvene površine predstavljaju 95% interval poverenja (*CI*) za simulirane medijane, dok osenčene ljubičaste površine predstavljaju 95% *CI* za 5. i 95. percentil predviđenih podataka.



**Slika 4.25** Vizuelna prediktivna provera finalnog modela za klopidogrel karboksilnu kiselinu. Izmerene koncentracije označene su plavim rombovima. Puna crvena linija predstavlja medijanu, a isprekidane crvene linije 5. i 95. percentil predviđenih podataka. Osenčene crvene površine predstavljaju 95% interval poverenja (*CI*) za simulirane medijane, dok osenčene ljubičaste površine predstavljaju 95% *CI* za 5. i 95. percentil predviđenih podataka.



## 5 DISKUSIJA

Klopidogrel je jedan od najčešće primenjivanih antitrombocitnih lekova koji je na tržištu više od 25 godina. Iako nije novi lek, i dalje je veoma značajan u antiagregacionoj terapiji. U eri novih antiagregacionih lekova (npr. prasugrel, tikagrelor), klopidogrel se i dalje široko koristi, budući da, u poređenju sa novim lekovima, pokazuje povoljniji bezbednosni profil (manji rizik od krvarenja), kao i da je zbog dostupnosti brojnih generičkih formulacija, njegova cena niža (*Tsoumani et al, 2015*). Tokom dugotrajnog perioda primene klopidogrela, sprovedena su brojna istraživanja u naučne i regulatorne svrhe, koja obiluju značajnim podacima u vezi sa ovim lekom. Razvoj nauke i tehnike omogućio je da na raspolaganju imamo nove metode poređenja i nove tehnike modelovanja, te postojeći primarni podaci iz *in vivo* studija, kao i oni sekundarni koji su dostupni u literaturi, mogu da budu iskorišćeni za dobijanje dodatnih korisnih informacija o leku.

Klopidogrel ima varijabilnu farmakokinetiku, uz takođe varijabilan odgovor pacijenata na terapiju ovim lekom. To je lek kod koga mala promena biološke raspoloživosti može da dovede do značajnih promena u efikasnosti i/ili bezbednosti, odnosno do smanjene efikasnosti, i/ili pojave učestalijih/ozbiljnijih neželjenih efekata. Tako, smanjena biološka raspoloživost može da dovede do neadekvatne prevencije aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja, dok povećana biološka raspoloživost potencijalno može prouzrokovati krvarenja (*Plavix EPAR*). Naime, zabeleženi su slučajevi kod kojih je primena generičkih lekova klopidogrela umesto referentnog, dovela da pojave subakutne tromboze stenta (*Kovacic et al, 2014*), kao i do smanjenja ADP-indukovane agregacije trombocita (*Syvolap et al, 2014*), što je moglo biti prouzrokovano malim razlikama u biološkoj raspoloživosti primenjenih formulacija. Potencijalno ozbiljne kliničke posledice mogu nastati pri zameni generičkog i referentnog leka, kao i pri zameni dva generička leka klopidogrela. Iz tih razloga, može se postaviti pitanje da li zdravstveni stručnjaci i pacijenti treba da budu zabrinuti pri zameni generičkih lekova klopidogrela za koje je biološka ekvivalentnost potvrđena sa referentnim lekom u originalnim studijama biološke ekvivalentnosti. Stoga je jedan od ciljeva ovog istraživanja bio da se ispita biološka ekvivalentnost između pojedinih generičkih lekova klopidogrela na tržištu Republike Srbije i Evropske unije.

Pri međusobnoj zameni generičkih lekova, metoda prilagođenog indirektnog poređenja može da posluži kao koristan alat za procenu biološke ekvivalentnosti i zamenjivosti između generičkih lekova, koji će u konkretnim slučajevima potvrditi da zamena ne predstavlja potencijalni rizik za pacijenta (*Gwaza et al, 2012; Gwaza et al, 2014; Gwaza et al, 2015; Gwaza et al, 2017; Herranz et al, 2013; Yu et al, 2015*). Ova metoda korišćena je i za poređenje originalnih lekova sa različitim tržišta za koje je prethodno potvrđeno da su biološki ekvivalentni sa istim generičkim lekom (*Wang & Hsu, 2017*). Metoda prilagođenog indirektnog poređenja opisana je u Poglavlju 3.2.1. U ovom istraživanju, metodom prilagođenog indirektnog poređenja obrađeni su podaci iz studija biološke ekvivalentnosti za 19 generičkih lekova klopidogrela. Prema našim saznanjima, ovo je prva studija koja poredi generičke lekove klopidogrela. Metoda prilagođenog indirektnog poređenja koristi sažete rezultate studija biološke ekvivalentnosti koji su javno dostupni, te je stoga najjednostavnija i najprikladnija metoda u slučajevima kada je potrebno indirektno uporediti dve intervencije (*Stocker et al, 2009*). U sprovedenom ispitivanju, podaci koji su korišćeni u prilagođenom indirektnom poređenju za 17 generičkih lekova klopidogrela (*GEN1 - GEN17*) potiču iz javno dostupnih Izveštaja procene originalnih studija biološke ekvivalentnosti i prikazani su u Tabeli 3.1. Za preostala dva generička leka (*GEN-A* i *GEN-B*), podaci potrebni za prilagođeno indirektno poređenje potiču iz dve studije biološke ekvivalentnosti (Studija A i Studija B) opisane u Poglavlju 3.1.2, a dobijeni su neprostornom analizom na način opisan u Poglavlju 3.2.2 i prikazani su u Tabeli 4.29. Na osnovu dobijenih rezultata omogućeno je identifikovanje generičkih lekova klopidogrela kod kojih je potreban oprez pri međusobnoj zameni u kliničkoj praksi.

Sa aspekta dobijanja najpouzdanijih informacija o eventualnim razlikama u biološkoj raspoloživosti između generičkih lekova, sprovođenje direktnog (*in vivo*) poređenja biološke ekvivalentnosti između ovih lekova svakako bi se moglo smatrati poželjnim (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003; Pokrajac*

et al, 2023; Miljković & Vučićević 2011), međutim, to nije ostvarivo iz više razloga. Pre svega, opterećivanje zdravih ispitanika u slučajevima kada to nije neophodno, kao što je ovaj, nije prihvatljivo iz etičkih razloga (*Declaration of Helsinki*). Pored toga, generički lekovi ne dospevaju na tržište simultano, te bi za svaki novi lek bilo potrebno sve više i više poređenja. Tako bi za prvi generički lek bila potrebna samo studija biološke ekvivalentnosti sa referentnim lekom, a za svaki sledeći, pored studije sa referentnim lekom, takođe bi se zahtevale i studije sa svim generičkim lekovima koji su prethodno registrovani. Ovaj scenario nije ostvariv u praksi, niti predstavlja regulatorni zahtev za registraciju leka (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*). Primena prilagođenog indirektnog poređenja omogućava prevazilaženje prethodno navedenih ograničenja direktnog poređenja biološke ekvivalentnosti između generičkih lekova, budući da pruža mogućnost njihovog poređenja na osnovu sekundarnih podataka već sprovedenih studija biološke ekvivalentnosti.

Validnost metode prilagođenog indirektnog poređenja zasniva se na pretpostavci da će variranje dobijenih rezultata kod ispitanika koji su primili referentni lek uzeti u obzir i razlike između studija u pogledu metodologije (npr. bioanalitičkih metoda, vremena uzorkovanja), kao i osnovnih karakteristika ispitanika (npr. metabolički status, rasa, pol, doza) (*Glenny et al, 2005; Bucher et al, 1997*). Ova pretpostavka je primenjiva na istraživanje u okviru ove doktorske disertacije, budući da studije biološke ekvivalentnosti koje se porede procenjuju isti efekat, kao i da između ovih studija ne postoje značajne razlike u dizajnu koje bi mogle uticati na efekat formulacije. Štaviše, poznato je da razlike između formulacija u studijama biološke ekvivalentnosti ne zavise od faktora kao što su pol ili rasa zdravih dobrovoljaca, kao i da nema interakcija između ispitanika i formulacije, drugim rečima, veličina razlika u formulaciji ne zavisi od karakteristika koje definišu subpopulacije ispitanika (*Gwaza et al, 2015*).

Najvažnije ograničenje prilagođenog indirektnog poređenja je nepreciznost procene, budući da se varijabilnost izvornih studija biološke ekvivalentnosti kombinuje kako bi se dobila objedinjena (engl. *pooled*) procena za izračunavanje 90% *CI* prilagođenog indirektnog poređenja između generičkih lekova (*Gwaza et al, 2012, Herranz et al, 2013*).

Svih 19 studija koje su korišćene u ovom ispitivanju imale su isti dvostruko ukršteni dizajn i isti cilj da potvrde biološku ekvivalentnost za iste farmakokinetičke parametre,  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela, odnosno klopidogrel karboksilne kiseline, u plazmi, posle primene pojedinačne doze leka zdravim ispitanicima u uslovima gladovanja. Takođe, biološka ekvivalentnost svih generičkih lekova u ovim studijama potvrđena je istim referentnim lekom *Plavix* film tablete 75 mg. Imajući u vidu navedeno, bili su ispunjeni potrebni uslovi za primenu metode prilagođenog indirektnog poređenja, kao što je predloženo u *Gwaza i saradnici (2012)*.

U našem ispitivanju, svaki generički lek poređen je pojedinačno sa svim ostalim generičkim lekovima u pogledu biološke ekvivalentnosti za klopidogrel. U 8, od ukupno 19 studija, pored rezultata za klopidogrel, bili su dostupni i rezultati za klopidogrel karboksilnu kiselinu, te je ovih 8 generičkih lekova (*GEN3, GEN9, GEN10, GEN14, GEN15, GEN17, GEN-A* i *GEN-B*) međusobno poređeno takođe i u pogledu biološke ekvivalentnosti za klopidogrel karboksilnu kiselinu. Ovim indirektnim poređenjem, utvrđene su kombinacije generičkih lekova klopidogrela koje se mogu smatrati potencijalno međusobno zamenjivim u kliničkoj praksi, za klopidogrel (Tabele 4.24) i klopidogrel karboksilnu kiselinu (Tabela 4.25). Praćenje koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u studijama biološke ekvivalentnosti nije regulatorni zahtev, od 2008. godine u *SAD (Product-Specific Guidances, 2024)*, odnosno od 2009. godine u *EU (Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A, 2009)*, te su nam samo u pojedinim studijama bili dostupni podaci o koncentracijama ovog metabolita. Kako su koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline u plazmi znatno više u odnosu na klopidogrel, bilo je moguće njihovo praćenje tokom dužeg vremenskog perioda, uz veći broj koncentracija i bolju mogućnost karakterizacije farmakokinetičkih procesa ovog metabolita, u odnosu na sam klopidogrel. Budući da se u procesu registracije generičkih lekova klopidogrela zaključak o biološkoj ekvivalentnosti između generičkog i referentnog leka, prema aktuelnim regulatornim zahtevima, zasniva na rezultatima klopidogrela, dok podaci o klopidogrel

karboksilnoj kiselini služe kao podrška ovim rezultatima (*Clopidogrel Teva; EPAR, Zyllt EPAR; Perclocl PAR*), isti stav je zauzet i u ovom istraživanju.

Rezultati prilagođenog indirektnog poređenja koji su unutar konvencionalnog raspona 80,00-125,00%, smatrani su prihvatljivim u smislu potvrde biološke ekvivalentnosti, ali takođe i rezultati koji su bili unutar proširenog raspona 75,00-133,00%. Ovaj prošireni raspon preporučen u okviru *draft* verzije smernice EMA za biološku ekvivalentnost (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2008*), za primenu u direktnim poređenjima generičkog sa referentnim lekom, i primenjivan je u periodu pre stupanja na snagu aktuelne smernice EMA (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010*). Preporuka se odnosila na 90% *CI* za  $C_{max}$  lekova sa varijabilnom farmakokinetikom pod uslovom da je obrazloženo i procenjeno da ovo proširenje nema klinički značaj. Primena raspona 75,00-133,00% predložena je i prihvaćena takođe i od strane drugih autora upravo za indirektna poređenja biološke ekvivalentnosti između generičkih lekova (*Gwaza et al, 2012; Gwaza et al, 2014; Gwaza et al, 2015; Gwaza et al, 2017*). U istraživanjima navedenih autora pokazano je da je primena ovog proširenog raspona prihvatljiva pri proceni međusobne biološke ekvivalentnosti generičkih lekova, te da se dva generička leka za koje se prilagođenim indirektnim poređenjem dobiju vrednosti 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  unutar raspona 75,00-133,00%, mogu međusobno zameniti bez značajnog rizika u pogledu mogućih promena u kvalitetu terapije sa aspekta medicinskih stručnjaka ili pacijenata. Štaviše, u svom istraživanju, *Gwaza* i saradnici (*2014*) su rezultate koji su bili unutar raspona 70,00-143,00%, takođe smatrali ohrabrujućim ishodom. Razlog za to je činjenica da su ovi rezultati dobijeni indirektnim poređenjem koje je sprovedeno *post-hoc* i nije prethodno planirano, odnosno, originalne *in vivo* studije biološke ekvivalentnosti dizajnirane su tako da imaju dovoljnu snagu za potvrdu biološke ekvivalentnosti generičkog sa referentnim lekom u direktnim ispitivanjima, ali ne i za naknadno indirektno poređenje generičkih lekova između studija (*Gwaza et al, 2014; Gwaza et al, 2015*). Kao što je već napomenuto u Poglavlju 1.3, prema stavu EMA, za klopidogrel se u direktnim poređenjima ne preporučuje proširenje raspona 90% *CI* za  $C_{max}$  uprkos njegovoj varijabilnoj farmakokinetici, jer se ne može isključiti uticaj ovog proširenja na efikasnost i/ili bezbednost leka u kliničkoj praksi (*Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A, 2009*). Imajući u vidu navedeno, u ovom indirektnom ispitivanju generičkih lekova kopidogrela, raspon 70,00-143,00% nije primenjen, budući da je smatran nedovoljno restriktivnim. Primenjen je raspon 75,00-133,00%, u skladu sa (*Gwaza et al, 2012; Gwaza et al, 2014; Gwaza et al, 2015; Gwaza et al, 2017*) te je za sve rezultate izvan ovog raspona smatrano da ukazuju na odsustvo biološke ekvivalentnosti između generičkih lekova.

Za izračunavanje 90% *CI* korišćena je homoscedastična metoda, koje se preporučuje i najčešće primenjuje pri indirektnim poređenjima studija biološke ekvivalentnosti (*Gwaza et al 2012*). Na osnovu intraindividualnih *CV* studija koje su uključene u indirektno poređenje (Tabele 3.1 i 4.29) može se zaključiti da su u većini slučajeva njihove varijanse heterogene, te da je najispravnije koristiti heteroscedastičnu metodu. Međutim, odabrana je homoscedastična metoda koja se smatra najkonzervativnijom i najnepovoljnijom za potvrdu biološke ekvivalentnosti između ispitivanih lekova, budući da, u odnosu na druge metode, daje najšire raspone 90% *CI*. U prilog ove odluke govore i rezultati ispitivanja koji pokazuju da se korišćenjem obe metode dobijaju veoma slične vrednosti 90% *CI* (*Gwaza et al, 2012, Herranz et al, 2013*), te se umesto heteroscedastične može se primeniti homoscedastična metoda, kao što je već napomenuto u Poglavlju 3.2.1.

Najbolji način da se osigura zamenjivost između generičkih lekova u praksi je da se postavi strogi kriterijum za 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  u originalnim *in vivo* studijama biološke ekvivalentnosti između generičkog i referentnog leka (*Gwaza et al, 2015*). Tako se u direktnom poređenju generičkih sa referentnim lekom primenjuje raspon 80,00-125,00% za 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ , čime se osigurava pre svega zamenjivost generičkog i referentnog leka u praksi. Na taj način istovremeno se omogućava da u indirektnom poređenju 90% *CI* generičkih lekova bude unutar raspona 75,00-133,00%, na osnovu čega se može smatrati da između njih nema značajnih razlika u biološkoj raspoloživosti, te se i ovi lekovi mogu bezbedno međusobno zamenjivati u praksi (*Gwaza et al, 2015*). Po našem mišljenju, raspon 75,00-133,00% je prihvatljiv pristup za indirektna poređenja, ako se uzme u obzir da je preciznost prilagođenog indirektnog poređenja manja u odnosu na direktna poređenja

(Song, 2009; Bucher et al, 1997), te 90% CI dobijeni indirektnim poređenjem generičkih lekova imaju tendenciju da budu širi od onih koji bi bili dobijeni ukoliko bi generički lekovi bili upoređeni u *in vivo* studiji biološke ekvivalentnosti (Glenny et al, 2005; Karalis et al, 2013). U prilog tome govori i kriterijum prihvatljivosti pri direktnom poređenju generičkih sa referentnim lekom koji se primenjuje u Kanadi, gde se za  $C_{max}$  zahteva da samo vrednost  $PE$  bude unutar raspona 85,00-125,00%, dok 90% CI može da bude i izvan ovog raspona (Health Canada Guidance, 2018). Ovaj kriterijum u skladu je sa činjenicom da je varijabilnost  $C_{max}$  obično viša, a klinički značaj ovog parametra manji u odnosu na  $AUC_{0-t}$  (Gwaza et al, 2012). Dakle, budući da se navedeni kriterijum uspešno primenjuje u zemlji sa strogom regulatornom praksom i dugom istorijom primene generičkih lekova, to ujedno potvrđuje navedenu činjenicu.

U sprovedenom prilagođenom indirektnom poređenju između parova generičkih lekova, vrednosti 90% CI za  $C_{max}$ , tako i za  $AUC_{0-t}$  klopidogrela bile su, u najvećem broju slučajeva unutar granica proširenog raspona 75,00-133,00%. Pri tome, 90% CI za  $C_{max}$  klopidogrela bio je u granicama 75,00-133,00% u 147 od ukupno 171 poređenja (86%). Od navedenih 147 poređenja, kod 108 poređenja (73,5%) 90% CI bio je unutar ili neznatno izvan raspona 80,00-125,00%. Kod 24 poređenja, odnosno u 14% od ukupnog broja poređenja, dobijene vrednosti bile su izvan raspona 75,00-133,00% (Tabele 4.1 - 4.17). Sve vrednosti  $PE$  za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela bile su unutar raspona 80,00-125,00%. Za  $AUC_{0-t}$  klopidogrela u 148 od ukupno 171 poređenja (86,5%), 90% CI bio je unutar raspona 75,00-133,00%, dok je kod 23 poređenja (13,5% od ukupnog broja) bio izvan ovog raspona. Od navedenih 148 poređenja za  $AUC_{0-t}$  koja su se uklopila u granice 75,00-133,00%, kod njih 120 je 90% CI bio unutar ili neznatno izvan granica 80,00-125,00% (Tabele 4.1 - 4.17). Dobijeni rezultati za  $C_{max}$  klopidogrela pokazuju veću varijabilnost i šire 90% CI, a time i veći broj poređenja koja odstupaju od konvencionalnog raspona 80,00-125,00% u odnosu na  $AUC_{0-t}$  klopidogrela, što je u skladu sa rezultatima indirektnih poređenja sprovedenim sa drugim generičkim lekovima (Gwaza et al; 2014, Gwaza et al, 2017; Herranz et al, 2013; Maliepaard et al, 2011).

Kada se sumiraju dobijeni rezultati ispitivanja biološke ekvivalentnosti između svih kombinacija parova generičkih lekova, uzimajući pri tome u obzir da je za potvrdu biološke ekvivalentnosti 2 generička leka potrebno da budu ispunjeni odgovarajući kriterijumi za oba parametra (90% CI unutar 75,00-133,00% za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ ), dolazi se do zaključka da je biološka ekvivalentnost za klopidogrel potvrđena za 130 parova, odnosno 76% svih poređenja generičkih lekova (Tabela 4.24), te se oni mogu smatrati potencijalno međusobno zamenjivim. Tako su lekovi *GEN3* i *GEN11* biološki ekvivalentni sa svim preostalim ispitivanim lekovima, dok je za *GEN7* i *GEN13* biološka ekvivalentnost potvrđena u svim poređenjima, osim u jednom (*GEN7* nije biološki ekvivalentan sa *GEN14*, a *GEN13* sa *GEN-B*) (Tabele 4.1 - 4.17). Kod leka *GEN-A* biološka ekvivalentnost je potvrđena sa 7, a kod leka *GEN-B* sa 6 drugih lekova, odnosno, ova dva leka nisu biološki ekvivalentna sa većinom ispitanih generičkih lekova. Između ovih ekstrema mogu se svrstati sledeći generički lekovi (*GEN1*, *GEN2*, *GEN4*, *GEN5*, *GEN6*, *GEN8*, *GEN9*, *GEN10*, *GEN12*, *GEN14*, *GEN15*, *GEN16* i *GEN17*) (Tabele 4.1 - 4.17), budući da su biološki ekvivalentni sa većinom ostalih generičkih lekova.

Rizik prilikom zamene generičkih lekova za koje je ovim indirektnim poređenjem potvrđena biološka ekvivalentnost na osnovu 90% CI za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  u granicama 75,00-133,00%, može se smatrati minimalnim (Gwaza et al, 2015), dok je u ostalim slučajevima ovaj rizik veći. Veći oprez je potreban prilikom zamene onih generičkih lekova pri čijem poređenju nije ispunjen navedeni kriterijum za  $AUC_{0-t}$  budući da je klinički značaj ovog parametra veći u odnosu na  $C_{max}$  (Gwaza et al, 2012; Health Canada Guidance). Takvi su sledeći parovi ispitivanih generičkih lekova: *GEN1* vs. *GEN14*, *GEN1* vs. *GEN-A*, *GEN1* vs. *GEN-B*, *GEN4* vs. *GEN5*, *GEN4* vs. *GEN14*, *GEN6* vs. *GEN-A*, *GEN6* vs. *GEN-B*, *GEN7* vs. *GEN14*, *G8* vs. *G14*, *GEN8* vs. *GEN-A*, *GEN8* vs. *GEN-B*, *GEN10* vs. *GEN14*, *GEN10* vs. *GEN-A*, *GEN10* vs. *GEN-B*, *GEN12* vs. *GEN-A*, *GEN14* vs. *GEN15*, *GEN14* vs. *GEN17*, *GEN15* vs. *GEN-A*, *GEN15* vs. *GEN-B*, *GEN17* vs. *GEN-A* i *GEN17* vs. *GEN-B* (Tabele 4.1 - 4.17).

Ukoliko se radi o obrnutom slučaju, odnosno kada je ispunjen kriterijum za  $AUC_{0-t}$ , ali ne i za  $C_{max}$ , rizik pri zameni takođe postoji budući da biološka ekvivalentnost nije potvrđena, ali se ovaj

rizik može smatrati manjim u odnosu na prethodno navedene parove generičkih lekova, kada se uzme u obzir već pomenuta razlika u kliničkom značaju  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela. Ovo se odnosi na sledeće parove ispitivanih generičkih lekova: *GEN2* vs. *GEN4*, *GEN2* vs. *GEN9*, *GEN2* vs. *GEN12*, *GEN4* vs. *GEN6*, *GEN4* vs. *GEN16*, *GEN5* vs. *GEN6*, *GEN5* vs. *GEN16*, *GEN5* vs. *GEN17*, *GEN5* vs. *GENA*, *GEN5* vs. *GENB*, *GEN9* vs. *GEN16*, *GEN9* vs. *GEN-A*, *GEN12* vs. *GEN16*, *GEN12* vs. *GEN-B* i *GEN13* vs. *GEN-B* (Tabele 4.1 - 4.17).

Kod pojedinih parova generičkih lekova odsustvo biološke ekvivalentnosti je posledica odstupanja oba parametra  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  od definisanog raspona: *GEN-A* vs. *GEN4*, *GEN-A* vs. *GEN17*, *GEN-B* vs. *GEN4*, *GEN-B* vs. *GEN8*, *GEN-B* vs. *GEN10*, *GEN-B* vs. *GEN15*, *GEN-B* vs. *GEN17* i *GEN5* vs. *GEN16* (Tabele 4.1 - 4.17).

Oprez je takođe potreban prilikom zamene generičkih lekova klopidogrela kod kojih je 90% *CI* za  $C_{max}$  i/ili  $AUC_{0-t}$  izvan granica 70,00-143,00%, budući da se ne može isključiti klinički značaj ovako širokog raspona 90% *CI* (*Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A*, 2009). Parovi generičkih lekova kod kojih su dobijeni rezultati bili izvan navedenih granica su *GEN4* vs. *GEN-B*, *GEN9* vs. *GEN-B*, *GEN17* vs. *GEN-A* i *GEN17* vs. *GEN-B* (Tabele 4.4, 4.9 i 4.17, redom.).

Pacijenti koji su na nivou izoenzima *CYP2C19* spori ili umereni metabolizeri klopidogrela, već imaju povećan rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja zbog smanjene efikasnosti klopidogrela (*Plavix SPC, Ancrenaz et al*, 2010). Sporim metabolizerima se ne preporučuje terapija klopidogrelom, međutim umerenim metabolizerima mogu se primeniti više doze klopidogrela (Slika 1.3), te bi u ovom slučaju zamena generičkih lekova za koje je primenjenom indirektnom metodom potvrđeno odsustvo biološke ekvivalentnosti, mogla dodatno da poveća postojeće rizike od neželjenih efekata tokom terapije klopidogrelom.

Pri poređenju biološke ekvivalentnosti klopidogrel karboksilne kiseline između generičkih lekova, svi rezultati 90% *CI* za  $AUC_{0-t}$  bili su unutar raspona 75,00-133,00%, kao i velika većina rezultata za  $C_{max}$  (92,8%, odnosno 26 od 28 poređenja). Pri tome je 85,7% rezultata za  $C_{max}$  i 93,4% za  $AUC_{0-t}$ , bilo unutar ili neznatno izvan strožijeg raspona 80,00-125,00% (Tabele 4.18 - 4.23). Samo dva poređenja (7,1%) bila su izvan raspona 75,00-133,00%, i to za 90% *CI* za  $C_{max}$  između lekova *GEN-B* vs. *GEN-15* i *GEN-B* vs. *GEN-A*, pri čemu je pri poređenju *GEN-B* vs. *GEN-A* rezultat bio izvan raspona 70,00-143,00% (Tabele 4.22 i 4.23, redom). Odsustvo biološke ekvivalentnosti za klopidogrel karboksilnu kiselinu kod ova dva para generičkih lekova doprinosi ukupnom riziku pri njihovoj potencijalnoj zameni, s' tim da se ovi rezultati mogu smatrati suportivnim. Pri tumačenju dobijenih rezultata treba imati u vidu da 90% *CI* indirektnog poređenja imaju tendenciju da budu širi u odnosu na *CI* koji bi bili dobijeni pri direktnom poređenju lekova u *in vivo* studiji biološke ekvivalentnosti (*Glenny et al*, 2005; *Karalis et al*, 2013). Generički lekovi čiji rezultati 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  odstupaju od raspona 80,00-125,00%, a nalaze se unutar raspona 75,00-133,00% ne predstavljaju rizik za pacijente, te se mogu smatrati potencijalno međusobno zamenjivim u kliničkoj praksi (*Gwaza et al*, 2015). Manja odstupanja izvan raspona 75,00-133,00%, takođe se mogu smatrati prihvatljivim za parove generičkih lekova kod kojih samo 90% *CI* za  $C_{max}$  odstupa od ovog kriterijuma, ali ne i u slučajevima kada odstupa 90% *CI* za  $AUC_{0-t}$  klopidogrela, budući da se  $C_{max}$  smatra manje klinički relevantnim u odnosu na *AUC* (*Gwaza et al*, 2012; *Health Canada Guidance*, 2018).

Za lekove sa varijabilnom farmakokinetikom, kakav je klopidogrel, dobijeni i prethodno opisani rezultati su očekivani. Uzimajući u obzir nepreciznost procene, koje je osnovno ograničenje primenjene indirektno metode (*Gwaza et al*, 2012; *Herranz et al*, 2013), kao i snagu originalnih studija biološke ekvivalentnosti koja može da bude nedovoljna za potvrdu biološke ekvivalentnosti u naknadno sprovedenim indirektnim poređenjima (*Gwaza et al*, 2015), ne može se očekivati da 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  bude u potpunosti u skladu sa konvencionalnim rasponom prihvatljivosti od 80,00-125,00%.

Mogućnost prilagođenog indirektnog poređenja da pokaže zamenjivost između generičkih lekova zavisi ne samo od stvarne razlike između ovih lekova, već i od snage i rezultata dobijenih u originalnim studijama biološke ekvivalentnosti u kojima je svaki generički lek poređen sa referentnim lekom. Sa druge strane, iako se originalne studije biološke ekvivalentnosti razlikuju međusobno u

pogledu karakteristika ispitnika, dužine praćenja leka u krvi, učestalosti uzorkovanja, osetljivosti bioanalitičke metode, ne očekuje se da one utiču na rezultate indirektnog poređenja između generičkih lekova, budući da se ova indirektna poređenja vrše u relativnim odnosima, kao što je već napomenuto u Poglavlju 3.2.1, te su tako rezultati indirektnog poređenja prilagođeni, a navedene razlike između originalnih studija prevaziđene (Gwaza et al, 2012; Gwaza et al, 2014; Gwaza et al, 2015; Gwaza et al, 2017; Herranz et al, 2013). Međutim, ukoliko se poredi generički lekovi kod kojih u originalnim studijama biološke ekvivalentnosti *PE* znatno odstupaju od vrednosti 1, i/ili je 90% *CI* veoma širok, kao i ukoliko je broj ispitanika mali, te je snaga studije nedovoljna i ne podržava naknadno sprovođenje indirektnog poređenja, mogućnost prilagođenog indirektnog poređenja da pokaže zamenjivost između generičkih lekova je smanjena (Gwaza 2014; Gwaza et al, 2015). U našem istraživanju, pojedini generički lekovi koji potiču iz originalnih studija sa gore opisanim karakteristikama, imali su nepovoljnije rezultate indirektnog poređenja u odnosu na preostale generičke lekove, kako za klopidogrel tako i za klopidogrel karboksilnu kiselinu, što je u skladu sa rezultatima istraživanja Gwaza i saradnika (2014; 2015). Za klopidogrel su to lekovi *GEN4*, *GEN5*, *GEN14*, *GEN16*, *GEN-A* i *GEN-B*, a za klopidogrel karboksilnu kiselinu lekovi *GEN15*, *GEN-B* i *GEN-A* (Tabela 3.1). Kod navedenih lekova broj rezultata 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  izvan granica 75,00-133,00% bio je veći u odnosu na preostale generičke lekove, uz pojedina odstupanja takođe i izvan granica 70,00-143,00%.

U slučaju procene biološke ekvivalentnosti između generičkih lekova kod kojih nema značajnog odstupanja 90% *CI* za  $AUC_{0-t}$ , već odstupaju samo 90% *CI* za  $C_{max}$ , mogao bi se primeniti kriterijum koji je važeći u Kanadi za direktna poređenja generičkih i referentnih lekova (*Health Canada Guidance*, 2018). U tom slučaju, za  $C_{max}$  bi bilo potrebno da samo *PE*, a ne i 90% *CI*, bude unutar raspona 85,00-125,00%, dok bi za  $AUC_{0-t}$  važio već ustanovljeni kriterijum (90% *CI* unutar 75,00-133,00%). Primenom ovog pristupa na rezultate ovog istraživanja, u grupu onih za koje je potvrđena biološka ekvivalentnost i smatraju se potencijalno međusobno zamenjivim, moglo bi se svrstati još 13 parova generičkih lekova za klopidogrel to su *GEN2* vs. *GEN4*, *GEN2* vs. *GEN9*, *GEN2* vs. *GEN12*, *GEN4* vs. *GEN6*, *GEN4* vs. *GEN16*, *GEN5* vs. *GEN6*, *GEN5* vs. *GEN16*, *GEN5* vs. *GEN-A*, *GEN5* vs. *GEN-B*, *GEN9* vs. *GEN16*, *GEN9* vs. *GEN-A*, *GEN12* vs. *GEN16* i *GEN12* vs. *GEN-B* (Tabele 4.1 - 4.17). Tako bi za klopidogrel broj parova generičkih lekova koji se mogu smatrati biološki ekvivalentnim i potencijalno međusobno zamenjivim iznosio 160, odnosno 93,6% od ukupnog broja parova. Za klopidogrel karboksilnu kiselinu bi to značilo da je biološka ekvivalentnost potvrđena u svim ispitivanim kombinacijama generičkih lekova, budući da bi parovi *GEN-B* vs. *GEN15* i *GEN-B* vs. *GEN-A* poređeni na ovaj način takođe mogli da se smatraju biološki ekvivalentnim (Tabele 4.22 i 4.23).

Dobijeni rezultati omogućavaju identifikovanje generičkih lekova klopidogrela kod kojih je potreban oprez pri međusobnoj zameni u kliničkoj praksi. Zaključci ovog ispitivanja primenjivi su, kako na tržište Republike Srbije, tako i na pojedine zemlje *EU* u kojima su ispitivani generički lekovi registrovani. Od 19 ispitivanih generičkih lekova klopidogrela, 6 je odobreno u Republici Srbiji: lekovi *GEN-A* i *GEN-B* odobreni su samo u Republici Srbiji, dok su *GEN1*, *GEN10*, *GEN15* i *GEN17* odobreni takođe i u pojedinim zemljama *EU*. Lekovi *GEN-A* i *GEN-B* međusobno su potencijalno zamenjivi, ali ne i sa preostala 4 navedena leka. Lekovi *GEN1*, *GEN10*, *GEN15* i *GEN17* su međusobno potencijalno zamenjivi u svim kombinacijama.

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja, zabrinutost pri zameni generičkih lekova klopidogrela može se odbaciti za većinu ispitivanih parova generičkih lekova klopidogrela, dok su u pojedinim slučajevima identifikovani oni lekovi kod kojih zamena potencijalno može da poveća rizik od neželjenih događaja, te se stoga ne preporučuje (Tabela 4.24).

Koncentracije klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u plazmi ispitanika u Studijama A i B analizirane su neprostornom farmakokinetičkom analizom i dobijeni su odgovarajući farmakokinetički parametri koji su dati u Tabelama 4.26, 4.27 i 4.28. Ovi parametri poređeni su sa prosečnim očekivanim vrednostima dostupnim u literaturi. Takođe je ispitano da li postoje razlike između ovih studija u pogledu vrednosti farmakokinetičkih parametara, pre svega onih koji su ključni

za procenu biološke raspoloživosti ( $C_{max}$  i  $AUC$ ), ali i ostalih dostupnih farmakokinetičkih parametara. Imajući u vidu da u ovom istraživanju nisu bile dostupne koncentracije klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline posle *i.v* primene klopidogrela,  $CL$  i  $Vd$  mogli su da budu procenjeni kao prividni peroralni klirens ( $CL/F$ ) i prividni peroralni volumen distribucije ( $Vd/F$ ). Za izračunavanje parametra  $AUC$  odabrana je log-linearna metoda trapeza koja je linearna tokom faze resorpcije (engl. *lin-up*), a monoeksponencijalna u fazi eliminacije leka (engl. *log-down*), budući da na najtačniji način opisuje stvarno kretanje koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u plazmi (Pokrajac et al, 2023).

Treba istaći da su Studija A i Studija B nezavisne studije sprovedene u različito vreme, na različitim ispitanicima i uz različita vremena i dužinu uzorkovanja, što može da doprinese razlikama u dobijenim farmakokinetičkim parametrima između samih studija. Iz navedenih razloga, poređenje između ovih studija nije bilo moguće primenom direktnog pristupa preporučenog regulatornim smernicama za ispitivanje biološke ekvivalentnosti (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003*) opisanog u Poglavlju broj 3.2.2 budući da on podrazumeva standardizovane i istovetne uslove sprovođenja studija, koji minimiziraju potencijalne faktore varijabilnosti u najvećoj mogućoj meri. Zbog toga je primenjen pristup koji je pogodan za direktno poređenje srednjih vrednosti između dve grupe nezavisnih podataka (Poglavlje 3.2.2). Naime, farmakokinetički parametri čije su vrednosti kontinualne, poređeni su Student *t*-testom koji zahteva normalnu (tzv. *Gauss*-ovu) raspodelu podataka, te su analizirane logaritmovane vrednosti parametara. Vrednosti parametra  $T_{max}$  definisane su vremenima uzorkovanja, odnosno, one su diskretne i ne prate *Gauss*-ovu raspodelu, te je za njihovo poređenje primenjen neparametarski *Wilcoxon* test.

U ovim studijama nisu bili dostupni podaci o genetskom statusu enzima *CES1*, odgovornog za konverziju približno 85% klopidogrela do klopidogrel karboksilne kiseline. Poznato je da mutacija nukleotida *G143E* dovodi posledično do smanjenja katalitičke aktivnosti *CES1* koje može da iznosi i do 83% (Zhu et al, 2008), a promene aktivnosti ovog enzima mogu da utiču na odnos doze, koncentracije i efekta klopidogrela (Zhu et al; 2008, Lewis et al, 2013; Jiang et al, 2016). Iako učestalost ove mutacije nije velika, iznosi približno 4% populacije bele rase (Zhu et al, 2008), u Studijama A i B ne može se isključiti mogućnost smanjene aktivnosti *CES1* kod pojedinih ispitanika i nižih koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u odnosu na preostale ispitanike, te ovo može da prouzrokuje razlike u koncentracijama ne samo klopidogrel karboksilne kiseline, već i klopidogrela.

Iako se klopidogrel uobičajeno primenjuje u pojedinačnoj dozi od 75 mg (*Plavix SPC*), u obe studije primenjena je pojedinačna doza od 150 mg klopidogrela (dve tablete generičkog, odnosno referentnog leka) kako bi se postigle koncentracije u plazmi koje mogu sa dovoljnom tačnošću i preciznošću da se kvantifikuju primenjenom bioanalitičkom metodom. Stoga, ne iznenađuje da dobijene vrednosti  $C_{max}$  klopidogrela, u svakoj studiji pojedinačno, kao i prosečne vrednosti za obe studije (Tabele 4.26, 4.27 i 4.28) prevazilaze vrednosti koje su očekivane posle *p.o.* primene doze od 75 mg klopidogrela (Tabela 1.1). Šta više, dobijene  $C_{max}$  klopidogrela su iznad navedenih za pojedinačnu *p.o.* dozu od 300 mg (Tabela 1.1), što se može objasniti visokom interindividualnom varijabilnošću ovog farmakokinetičkog parametra (*Clopidogrel Teva EPAR; Clopidogrel Helm PAR*). Uzimajući u obzir razlike u uslovima sprovođenja studija i visoku varijabilnost  $C_{max}$  nije neočekivan rezultat koji pokazuje da je razlika  $C_{max}$  klopidogrela između Studije A i Studije B bila statistički značajna (Tabela 4.30).

Poznato je da je  $AUC$  parametar koji manje varira u odnosu na  $C_{max}$  (Gwaza et al, 2012; *Health Canada Guidance*), što se rezultatima analiziranih studija potvrdilo i za klopidogrel. Dobijene vrednosti  $AUC_{0-t}$  i  $AUC_{0-inf}$  klopidogrela (Tabele 4.26, 4.27 i 4.28) bile su u rasponu očekivanih vrednosti, odnosno, nalazile su se između vrednosti dobijenih posle primene *p.o.* doza od 75 mg i 300 mg (Tabela 1.1). Takođe, razlike ovih parametara između Studija A i B nisu bile statistički značajne (Tabela 4.30).

Vrednosti  $T_{max}$  klopidogrela u obe analizirane studije pojedinačno, kao i zbirno za obe studije (Tabele 4.26, 4.27 i 4.28), bile su u skladu sa očekivanim vrednostima navedenim u literaturi (Tabela

1.1) i ukazuju na brzu resorpciju klopidogrela (*Plavix SPC*). Dobijeni rezultati  $T_{1/2el}$  klopidogrela (Tabele 4.26, 4.27 i 4.28) odgovaraju vrednostima iz literature (Tabela 1.1) kao i brzom opadanju njegovih koncentracija u plazmi, uočenom u Studijama A i B (Slike 4.4 i 4.5 redom).  $T_{1/2el}$  klopidogrela u Studiji B bilo je kraće u odnosu na Studiju A, pri čemu je ova razlika dostigla statističku značajnost (Tabela 4.30), što može da se pripiše razlikama u uslovima sprovođenja studija, kao i mogućoj umanjenoj aktivnosti *CES1* kod pojedinih ispitanika, zbog genetskog polimorfizma ovog enzima (*Zhu et al, 2008; Lewis et al, 2013; Jiang et al, 2016*). U skladu sa dobijenim kratkim  $T_{1/2el}$  klopidogrela, većina koncentracija klopidogrela u plazmi bile su *BLLOQ* već posle 12 sati, iz čega se može zaključiti da je period uzorkovanja bio duži od potrebnog, kao i da je isključivanje velikog broja koncentracija klopidogrela tokom populacione farmakokinetičke analize opravdano.

U literaturi nema mnogo podataka o vrednostima  $CL/F$  klopidogrela (Tabela 1.1). Dobijene vrednosti  $CL/F$  u Studijama A i B (Tabele 4.26, 4.27 i 4.28) nešto su niže od objavljenih za primenjene doze od 75 mg i 300 mg, (Tabela 1.1), pri čemu razlike srednjih vrednosti ovog parametra između studija nisu statistički značajne (Tabela 4.30). Izračunavanjem vrednosti  $CL/F$  iz dostupnih literaturnih podataka (*El Ahmadi et al, 2009; Agregex PAR*), na osnovu primenjene doze i srednjih vrednosti  $AUC$  prema jednačini 3-12 (Poglavlje 3.2.2), dobija se veoma širok raspon približnih vrednosti koji iznosi 6000 – 44000 L/h, a koji obuhvata i vrednosti dobijene u Studijama A i B. Treba imati na umu da su vrednosti  $CL/F$  u velikoj meri zavisne od vrednosti biološke raspoloživosti ( $F$ ) dobijene u konkretnoj studiji, što otežava poređenje između različitih studija.

Slično kao u slučaju  $CL/F$ , nije dostupno mnogo objavljenih podataka o parametru  $Vd/F$  klopidogrela. Na  $Vd/F$  takođe značajno utiče vrednost biološke raspoloživosti koja može da bude veoma varijabilna kod različitih ispitanika. Dobijene vrednosti  $Vd/F$  u Studijama A i B (Tabele 4.27 i 4.28) razlikuju se kako u odnosu na literaturne vrednosti date u Tabeli 1.1 (*Karaźniewicz-Łada et al, 2014*), tako i između studija A i B, što je pokazano takođe i direktnim poređenjem Student-*t* testom, pri čemu je dobijena statistička značajnost (Tabela 4.30). Međutim, prosečna vrednost  $Vd/F$  klopidogrela iz obe studije (Tabela 4.26) približna je objavljenim vrednostima datima u Tabeli 1.1 (*Karaźniewicz-Łada et al, 2014*). Koristeći literaturne podatke (*Collet et al, 2015*), izračunavanjem na osnovu primenjene doze klopidogrela od 300 mg i srednjih vrednosti  $AUC$  i  $K_{el}$  prema jednačinama 3-12 i 3-13 (Poglavlje 3.2.2), vidi se da vrednosti  $Vd/F$  klopidogrela mogu da budu izuzetno visoke, približno 120000 L, što je u velikoj meri određeno i vrednošću biološke raspoloživosti dobijene u konkretnoj studiji.

Farmakokinetički parametri  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  i  $AUC_{0-inf}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijeni u svakoj studiji pojedinačno, kao i njihove prosečne vrednosti iz obe studije (Tabele 4.26, 4.27 i 4.28), odgovaraju očekivanim vrednostima, budući da se nalaze unutar raspona vrednosti za *p.o.* doze 75 mg i 300 mg objavljenih u literaturi (Tabela 1.2). Pri tome, između Studija A i B nije bilo statistički značajnih razlika u parametarima  $AUC_{0-t}$  i  $AUC_{0-inf}$ , dok su razlike u  $C_{max}$  statistički značajne (Tabela 4.30), slično rezultatima dobijenim za klopidogrel. Kratko  $T_{max}$  koje je dobijeno za klopidogrel karboksilnu kiselinu je takođe očekivano i ukazuje na brzu konverziju klopidogrela do ovog metabolita (*Plavix SPC*). U Studiji A, eliminacija klopidogrel karboksilne kiseline bila je brža, dok je u Studiji B bila sporija od očekivane, a razlika između prosečnih vrednosti  $T_{1/2el}$  bila je statistički značajna (Tabela 4.30). Međutim, prosečno  $T_{1/2el}$  ovog metabolita dobijeno iz zbirnih rezultata obe studije (Tabela 4.26) u skladu je sa očekivanim vrednostima (Tabela 1.2) te se na osnovu njega zaključuje da je praćenje klopidogrel karboksilne kiseline u plazmi ispitanika u Studijama A i B, bilo dovoljno dugo i omogućilo je kompletan uvid u fazu njegove eliminacije.

Na osnovu rezultata  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  dobijenih neprostornom analizom ispitana je biološka ekvivalentnost generičkog i referentnog leka u Studiji A, kao i generičkog i referentnog leka u Studiji B, u skladu sa aktuelnim preporukama smernice za ispitivanje biološke ekvivalentnosti (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010*). Budući da su dobijene vrednosti 90% *CI* farmakokinetičkih parametara  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  bile unutar raspona 80,00-125,00% (Tabela 4.29) u svakoj od studija, potvrđena je biološka ekvivalentnost generičkog sa referentnim lekom. Rezultati koji takođe govore u prilog biološke ekvivalentnosti generičkog sa referentnim lekom, kako u Studiji A, tako i u Studiji B dobijeni su i u finalnom združenom populacionom farmakokinetičkom modelu



klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, u kome je relativna biološka raspoloživost generičkog u poređenju sa referentnim lekom u Studiji A procenjena na vrednost 1,08, a u Studiji B na 0,96 (Tabela 4.42).

Jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je takođe i poređenje farmakokinetičkih parametara generičkog leka iz Studije A (*GEN-A*) sa generičkim lekom iz Studije B (*GEN-B*), kako bi se, pre svega, procenila njihova međusobna biološka ekvivalentnost. Parametri leka *GEN-A* direktno su poređeni sa lekom *GEN-B* korišćenjem Student *t*-testa, osim  $T_{max}$  koje je poređeno *Wilcoxon*-testom. Dobijeni rezultati ukazuju da razlika između ova dva generička leka nije bila statistički značajna za  $AUC_{0-t}$  i  $AUC_{0-inf}$ , ali jeste za  $C_{max}$  i  $T_{max}$ , kako klopidogrela, tako i klopidogrel karboksilne kiseline (Tabela 4.31). Dobijeni rezultati ukazuju na sličnost ova dva generička leka u pogledu stepena resorpcije klopidogrela i njegove konverzije do klopidogrel karboksilne kiseline, ali ne i u pogledu brzine ovih procesa. Slični rezultati za klopidogrel dobijeni su prilagođenim indirektnim poređenjem lekova *GEN-A* i *GEN-B*, budući da je ekvivalentnost potvrđena za  $AUC_{0-t}$  i  $C_{max}$  (Tabela 4.17), dok je za klopidogrel karboksilnu kiselinu ekvivalentnost potvrđena samo za  $AUC_{0-t}$  (Tabela 4.23).

Uzimajući u obzir dobijene rezultate direktnog i indirektnog poređenja farmakokinetičkih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne, zatim klinički značaj  $AUC$  koji je veći u odnosu na  $C_{max}$  (Gwaza et al, 2012; Health Canada Guidance, 2018), kao i činjenicu da se pri ispitivanju biološke ekvivalentnosti dva leka zaključak donosi na osnovu rezultata klopidogrela, dok podaci o klopidogrel karboksilnoj kiselini služe kao podrška ovim rezultatima (*Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A*, 2009; *Clopidogrel Teva EPAR*; *Zyllt EPAR*; *Perclod PAR*), može se zaključiti da između lekova *GEN-A* i *GEN-B* nema značajne razlike u biološkoj raspoloživosti, te da su oni potencijalno međusobno zamenjivi u kliničkoj praksi.

Proces resorpcije klopidogrela je složen i uključuje više koraka koji mogu da utiču na njegovu biološku raspoloživost, počevši od uticaja efluks transportera u zidu creva, do obimnog presistenskog metabolizma. Budući da je klopidogrel prolek, a aktivan je njegov metabolit klopidogrel tiol koji nastaje presistemskim metabolizmom, faktori koji utiču na različite komponente procesa resorpcije mogu značajno da utiču i na efikasnost i bezbednost ovog leka (*Stillhart et al*, 2020).

U postupku dobijanja ili izmene dozvole za stavljanje leka u promet regulatorne agencije prihvataju rezultate dobijene populacionom farmakokinetičkom analizom u svrhu potvrde efikasnosti i bezbednosti leka (*Population Pharmacokinetics Guidance 2022*; *Guideline on population pharmacokinetic analyses*, 2008). Tako se populaciona farmakokinetička analiza koristi u fazi razvoja leka, u planiranju studija, za individualizaciju terapije, pri izboru inicijalnog režima doziranja leka, podešavanja režima doziranja leka u određenoj subpopulaciji (starije osobe, deca, osobe sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega itd.), pri uvođenju nove indikacije ili formulacije. Takođe, podaci dobijeni ovom analizom inkorporiraju se i u farmakokinetička poglavlja *SPC*-a, dokumenta koji daje detaljne informacije o leku (*Population Pharmacokinetics Guidance 2022*, *Guideline on population pharmacokinetic analyses*, 2008). Pored navedenog, populacioni farmakokinetički pristup koji se zasniva na dokazima dobijenim nelinearnim modelovanjem kombinovanih efekata, prihvatljiv je kao alternativa proceni biološke ekvivalentnosti u složenim slučajevima u kojima neprostorna farmakokinetička analiza nije primenjiva (*Population Pharmacokinetics Guidance 2022*; *Zhao et al 2019*; *Seng Yue et al*, 2019). Takvi su, na primer, injekcioni lekovi sa produženim oslobađanjem aktivne supstance, studije sa malim brojem ispitanika ili lekovi kod kojih je moguće samo oskudno uzorkovanje (*Population Pharmacokinetics Guidance 2022*; *Chen et al*, 2024). Sve navedeno dodatno ukazuje na značaj razvoja odgovarajućih populacionih farmakokinetičkih modela za klopidogrel koji uključuju presistemski metabolizam ovog leka, a koriste podatke o koncentracijama kako nepromenjenog leka, tako i njegovih metabolita.

Budući da su za potrebe ovog istraživanja bili dostupni primarni podaci o koncentracijama klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline iz studija biološke ekvivalentnosti, jedan od ciljeva je bio razvoj združenog populacionog farmakokinetičkog modela koji omogućava sveobuhvatnu farmako-statističku karakterizaciju procesa resorpcije i efekta prvog prolaza klopidogrela kroz jetru, kao i njegove konverzije do klopidogrel karboksilne kiseline i dalje eliminacije ovog metabolita. Za

razvoj modela primenom nelineranog modelovanja kombinovanih efekata korišćeni su primarni podaci iz dve studije biološke ekvivalentnosti, pri čemu su u ovim studijama bili dostupni podaci o koncentracijama klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline nakon primene odgovarajućih generičkih lekova i istog referentnog leka.

Neprostonna analiza se uobičajeno smatra zlatnim standardom u ispitivanjima biološke raspoloživosti i ekvivalentnosti lekova, uprkos svojim ograničenjima (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003; Pokrajac et al, 2023; Miljković & Vučićević*). Međutim, mogućnosti koje pruža pristup NLME su veoma velike u pogledu razgraničavanja i kvantifikovanja različitih nivoa varijabilnosti (*Owen & Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević et al, 2009; Topić Vučenović et al, 2021; Roganović et al, 2021*), što se takođe može primeniti i na parametre relativne biološke raspoloživosti, uz razdvajanje po različitim studijama, ciklusima primene i formulacijama lekova. Takođe, za razliku od neprostonne analize, nelinearnim modelovanjem kombinovanih efekata mogu se analizirati podaci poreklom iz studija koje se međusobno razlikuju po dizajnu, broju ispitanika, vremenima uzorkovanja, bioanalitičkim metodama i sl. Iz tih razloga, upravo za klopidogrel, čija je farmakokinetika visoko varijabilna, kako na interindividualnom, tako i na intraindividualnom nivou (*Jiang et al, 2015; Zhang et al, 2017; Clopidogrel Teva EPAR; Clopidogrel Helm PAR*), pristup nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata može biti veoma pogodan, pored ostalog, i za dobijanje informacija u vezi sa biološkom raspoloživošću tretmana primenjenih u studijama.

U studijama je uzorkovanje krvi bilo učestalo, naročito tokom faze resorpcije, te su za analizu bili dostupni bogati podaci o koncentracijama klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline. Od 1556 uzoraka krvi prikupljenih u skladu sa protokolima navedenih studija, u farmakokinetičkom modelovanju korišćena je ukupno 841 koncentracija klopidogrela (54,04%) i 1149 koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline (73,84%) većih od LLOQ. Na osnovu naše neprostonne farmakokinetičke analize, medijana terminalnog  $T_{1/2el}$  klopidogrela iznosila je 1,0 sati (raspon 0,5 - 16,8 sati) (Tabela 4.26), te je posledično bilo očekivano da će se klopidogrel u potpunosti eliminisati posle približno 10-12 sati, ukazujući na mogućnost da je period uzorkovanja, koji je u Studiji A iznosio 48 sati, a u Studiji B 36 sati, bio duži od potrebnog za karakterizaciju farmakokinetike klopidogrela. Zaista, većina BLLOQ koncentracija klopidogrela zabeležena je najmanje 12 sati posle primene leka, što je uporedivo sa rezultatima koje su dobili Jung i saradnici (2023), gde su BLLOQ vrednosti za klopidogrel takođe izostavljene, a činile su 27% ukupnog broja koncentracija, uz uzorkovanje krvi tokom 24 sata. S obzirom na osetljivost korišćenih bioanalitičkih metoda u Studiji A i Studiji B, nije iznenađujuće da su brojne koncentracije klopidogrela bile ispod vrednosti LLOQ. Analogna razmatranja primenjena su na BLLOQ koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline, opravdavajući isključivnje BLLOQ vrednosti iz analize. Koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline bile su mnogostruko više od koncentracija klopidogrela (Tabele 4.26, 4.27 i 4.28), što je u skladu sa literaturnim podacima (*Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A, 2009; Karazniewicz-Lada et al, 2014*). Pri tome je, na osnovu rezultata naše neprostonne farmakokinetičke analize, medijana terminalnog  $T_{1/2el}$  klopidogrel karboksilne kiseline iznosila 7,1 sat (raspon 0,6 - 81,0 sati) (Tabela 4.26), te je ovaj metabolit bio prisutan u plazmi znatno duže, uz posledično manji broj koncentracija koje su bile BLLOQ.

Za sveobuhvatno razumevanje kompletnog farmakokinetičkog profila klopidogrela, ključno je okarakterisati ne samo njegov aktivni metabolit klopidogrel tiol, kako je dokumentovano u literaturi (*Lee et al, 2012; Ernst et al, 2008; Danielak et al, 2017; Zhang et al, 2022; Jiang et al, 2016*), već i neaktivni metabolit klopidogrel karboksilnu kiselinu. Naime, klopidogrel se brzo metaboliše, te je klopidogrel karboksilna kiselina prisutna u plazmi u koncentracijama približno 2000 puta većim u odnosu na klopidogrel (*Plavix SPC; Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A, 2009*). Upravo su koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline u prethodnom periodu bile regulatorno prihvaćene i primenjivane kao osnova za ispitivanje farmakokinetike klopidogrela u studijama biološke ekvivalentnosti (*Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Q&A, 2009; Kim et al, 2009; El Ahmady et al 2009; Filipe et al, 2009*). Štaviše, pokazano je da postoji linearna korelacija između koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (*Taubert et al, 2006*), kao i da

je poznavanje koncentracija klopido-rel karboksilne kiseline u plazmi klinički značajan podatak za prepoznavanje loše komplijanse i varijabilnog metabolizma kod pacijenata koji su na terapiji klopido-grelom (Mani et al, 2008). Sve navedeno ukazuje da koncentracije klopido-grel karboksilne kiseline u plazmi oslikavaju kliničku efikasnost klopido-grela, te je opravdan razvoj združenog modela koji, uz podatke o samom klopido-grelu, uključuje takođe i podatke o ovom metabolitu.

Razvoj modela započet je izborom strukturnog modela koji će najbolje opisati koncentracije klopido-grela i klopido-grel karboksilne kiseline. Najpre je testiran najjednostavniji strukturni model, u kome je za klopido-grel i klopido-grel karboksilnu kiselinu primenjen jednodimenzionalni model, označen kao Model 1 i prikazan šematski na Slici 4.7. Budući da je klopido-grel prolek koji ima izražen presistemski metabolizam u jetri, pri čemu efekat prvog prolaza kroz jetru iznosi više od 90% (Jiang et al, 2015; Sangkuhl et al, 2010), u cilju karakterizacije ovog efekta od samog početka u model je uključen hepatički prostor i ovaj princip je zadržan kroz sve faze razvoja, do finalnog modela. Pri tome je pretpostavljeno da se klopido-grel u potpunosti eliminiše metabolizmom u jetri, te je smatrano da nema dalje eliminacije resorbovanog klopido-grela izvan hepatičkog prostora, što je pristup koji je već opisan u literaturi (Jung et al, 2023). Na ovaj način cilj je bio da se što bliže opiše proces koji se dešava na nivou presistemskog metabolizma klopido-grela i da se u empirijski populacioni farmakokinetički model inkorporiraju fiziološki procesi.

Fiziološki parametri koji se tiču prokrvljenosti ( $Q_h$ ) i zapremine ( $V_h$ ) jetre (Jiang et al, 2016) takođe su uzeti u obzir od početnog Modela 1 do finalnog modela, stoga, ovi modeli mehanistički opisuju procese na nivou jetre, te mogu preciznije da se označe kao semi-fiziološki populacioni farmakokinetički modeli (Anderson & Holford, 2009). Integrisani semi-fiziološki modeli slične strukture, koji takođe uzimaju u obzir efekat prvog prolaza leka kroz jetru već su objavljeni, kako za klopido-grel (Jung et al, 2023; Jiang et al, 2016; Yu et al, 2015), tako i za druge lekove (Gibjansky et al, 2015). Budući da vrednosti parametara prate log-normalnu distribuciju, u Modelu 1, kao i u svim ostalim modelima, interindividualna varijabilnost ( $IV$ ) opisana je eksponencijalnim modelom i inkorporirana na pojedinim parametrima. Ovaj model je najčešće primenjivani za procenu  $IV$ , budući da omogućava dobijanje pozitivnih vrednosti individualnih parametara, a korišćen je takođe i u populacionim farmakokinetičkim modelima za klopido-grel drugih autora (Yousef et al, 2013; Jiang et al, 2016; Jung et al, 2023; Danielak et al, 2017).

Sa ciljem pojednostavlivanja procesa razvoja modela i omogućavanja preciznijeg određivanja zahtevanih parametara, često se pristupa fiksiranju vrednosti pojedinih parametara, pri čemu se ta vrednost određuje u skladu sa preliminarnom procenjenom vrednošću dobijenom korišćenjem samog modela ili prema literaturnim podacima. Tako je u istraživanju u okviru ove doktorske disertacije vrednost  $CL$  nepromenjenog klopido-grela ( $CL_p$ ) procenjena modelom na 89,5 L/h, a zatim fiksirana na tu vrednost i tako primenjena u svim naknadnim koracima tokom modelovanja, čime je povećana stabilnost modela. Pored toga, frakcija klopido-grela metabolizovanog do klopido-grel tiola ( $F_{AM}$ ) fiksirana je na vrednost od 12% prema literaturnim podacima (Plavix EPAR; Kazui et al, 2010; Loer et al, 2022; Jung et al, 2023), budući da je cilj bio procena frakcije klopido-grela metabolizovanog do klopido-grel karboksilne kiseline ( $F_{IAM}$ ), kao i preostale frakcije nepromenjenog leka ( $F_P$ ). Fiksiranjem navedenih parametara na prethodno obrazložene vrednosti omogućena je dodatna stabilizacija modela.

Iako su, u cilju razvoja jedinstvenog modela za klopido-grel i klopido-grel karboksilnu kiselinu, kombinovani podaci dveju studija, određeni parametri procenjeni su zasebno za svaku studiju. Već u početnoj fazi razvoja modela uočeno je da ovaj pristup dovodi do nižih vrednosti  $OFV$ ,  $AIC$  i  $BIC$  tj. takvi modeli su bolje opisivali podatke, što se može obrazložiti različitim uslovima istraživanja u kojima su podaci dobijeni. Međutim, populacija ispitanika koja je primila referentni i generički lek u okviru svake od studija bila je ista, budući da su studije sprovedene po dvostruko ukrštenom dizajnu, te se  $IV$  za biološku raspoloživost u okviru jedne studije može smatrati zajedničkom za referentni i generički lek. Imajući u vidu navedeno, u početnom Modelu 1, a zatim i u modelima koji su sledili, relativna biološka raspoloživost generičkog leka u odnosu na referentni ( $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$ ) bila je razdvojena po studijama. Pri tome je  $IV$  za biološku raspoloživost bila takođe razdvojena po studijama, ali je u okviru svake studije bila zajednička za referentni i generički lek. Razdvajanjem

parametara  $F_{gen}$  po studijama, dobijeni su podaci o biološkoj ekvivalentnosti generičkog u poređenju sa referentnim lekom u okviru svake studije, čime je dodatno omogućeno poređenje rezultata dobijenih pristupom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata sa rezultatima dobijenim neprostornom farmakokinetičkom analizom.

Pored prethodno navedenih karakteristika koje su bile zajedničke za sve modele, Model 1 je uključio linearanu resorpciju, bez odlaganja početka resorpcije, kao i linearanu eliminaciju, budući da su to najjednostavniji modeli za opisivanje ovih farmakokinetičkih procesa. U Modelu 1 interindividualna varijabilnost, opisana eksponencijalnim modelom, inkorporirana je na sledećim parametrima: volumen distribucije nepromenjenog leka ( $V_{c,p}$ ), volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita ( $V_{c,iam}$ ), biološka raspoloživost razdvojena po studijama ( $F_{stA}$  i  $F_{stB}$ ) i frakcioni parameter za inaktivni metabolit ( $FR_I$ ) (Tabela 4.34). Primena *III* na ostale parametre nije bila zavodoljavajuća, budući da je dovela do neprecizne procene i destabilizacije modela. Rezidualna greška je u ovom prvom prikazanom modelu (Model 1) predstavljena proporcionalnim modelom, kao i u populacionim farmakokinetičkim modelima za klopidogrel opisanim u literaturi pojedinih autora (Yousef et al 2013; Jung et al, 2023; Danielak et al, 2017; Zhang et al, 2022).

Na svim dijagnostičkim *GOF* graficima ovog modela (Slike 4.8 - 4.11) uočava se odsustvo simetrije podatka za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu oko linije identiteta/nulte linije, što je naročito izraženo na graficima *CWRES vs. PRED* (Slika 4.10) i *CWRES vs. TAD* (Slika 4.11). Rasipanje vrednosti oko linije identiteta na graficima *DV vs. PRED* i *DV vs. IPRED* (Slike 4.7 i 4.8) oslikava veliku rezidualnu (neobjašnjenu) varijabilnost. Dodatno se na grafiku *CWRES vs. PRED* (Slika 4.10) za klopidogrel karboksilnu kiselinu uočava trend rasporeda podataka u obliku slova U, gde je većina *CWRES* podataka pozitivna pri niskim i visokim predviđenim vrednostima, a negativna u rasponu srednjih predviđenih vrednosti. Ova odstupanja ukazuju na neadekvatnost modela, a raspored podataka u obliku slova U za klopidogrel karboksilnu kiselinu ukazuje na potrebu uvođenja dodatnog prostora u model (Owen & Fiedler-Kelly, 2014). Na grafičkom prikazu pojedinačnih vrednosti koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena prikazanih zbirno za Studiju A i Studiju B u semi-logaritamskom koordinatnom sistemu (Slika 4.2) uočava se bieksponecijalno opadanje koncentracija posle  $C_{max}$ , što ukazuje da se ove koncentracije mogu bolje opisati dvoprostornim, nego jednoprostornim modelom. Sličan trend opadanja koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena uočava se, takođe, i zasebno za Studiju A i Studiju B (Slike 4.3 i 4.4). Dvoprostorni model za klopidogrel karboksilnu kiselinu u skladu je i sa rezultatima drugih istraživanja (Yousef et al, 2013; Lee et al, 2012; Jung et al, 2023). Za razliku od klopidogrel karboksilne kiseline, prema grafičkom prikazu koncentracija klopidogrela u funkciji vremena (Slike 4.1, 4.3 i 4.4) može se zaključiti da je za klopidogrel pogodan odabrani jednoprostorni model. Sa time su u skladu i preliminarni rezultati isipivanja tokom ranih faza razvoja modela, u kojima su se pri korišćenju dvoprostornog modela za klopidogrel javili problemi sa identifikacijom parametara (ovi podaci nisu prikazani), te je mogućnost modelovanja klopidogrela kroz dvoprostorni model smatrana neodgovarajućom. Iako su u literaturi dostupni kako dvoprostorni (Jung et al, 2023; Zhang et al, 2022), tako i jednoprostorni modeli za klopidogrel (Jiang et al, 2016), na osnovu prethodno navedenih podataka u daljem modelovanju klopidogrel je bio opisan jednoprostornim modelom.

Pri proceni adekvatnosti Modela 1 dobijene su vrednosti *OFV* 1877,139, *AIC* 1907,755 i *BIC* 1991,077 (Tabela 4.44). *OFV* vrednost omogućava poređenje između hijerarhijskih modela, na osnovu procene koliko dobro model opisuje originalne podatke. Pri tome, najniža *OFV* za dati model i set podataka odgovara najmanjem odstupanju predviđanja modela od posmatranih podataka, odnosno najboljem slaganju modela sa podacima. Pri poređenju između dva modela, niže *OFV* ukazuju na bolje performanse modela (Mould & Upton, 2012; Owen & Fiedler-Kelly, 2014). *AIC* i *BIC* vrednosti služe kao alternativa *OFV* za poređenje kako hijerarhijskih, tako i nehijerarhijskih modela, uzimajući pri tome u obzir i kompleksnost modela. Kao i u slučaju *OFV*, pri poređenju modela niže vrednosti *AIC* i *BIC* ukazuju na bolje performanse modela, pri čemu se već i razlika od 2 jedinice smatra značajnom (Mould & Upton, 2013).

Budući da je zaključeno je da Model 1 ne opisuje adekvatno podatke i farmakokinetiku klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, u sledećem koraku ovaj model je modifikovan, tako što je testiran dvoprostorni model za klopidogrel karboksilnu kiselinu, uz nepromenjene ostale karakteristike, čime je dobijen Model 2a (Slika 4.12). Novi model imao je znatno niže vrednosti *OFV*, *AIC* i *BIC* (670,384, 704,384 i 799,514, redom) u odnosu na prethodni (Tabela 4.44), što ukazuje na bolje slaganje predviđenih i izmerenih koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline. Takođe, za većinu procenjenih parametara raspon 95% *CI* bio je uži u odnosu na Model 1. Dijagnostički *GOF* grafici Modela 2a (Slike 4.13 - 4.16) takođe pokazuju poboljšanje u pogledu rasporeda i simetrije podataka, koje je naročito uočljivo za podatke klopidogrel karboksilne kiseline na graficima *DV vs. IPRED*, *CWRES vs. PRED* i *CWRES vs. TAD* (Slike 4.14, 4.15 i 4.16, redom). Procenjene vrednosti rezidualne greške u Modelu 2a (Tabela 4.36) takođe ukazuju na poboljšanje performansi modela, budući da su niže u odnosu na Model 1 (Tabela 4.34). Dobijeni rezultati ukazuju na ispravan izbor dvoprostornog modela za klopidogrel karboksilnu kiselinu i na zadovoljavajuće slaganje izmerenih i modelom predviđenih koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline. Iako odsustvo sistematskog odstupanja podataka na grafcu *CWRES vs. PRED* za Model 2a (Slika 4.15) ukazuje da je primenjeni proporcionalni model rezidualne greške odgovarajući (*Nguyen et al, 2017*), u sledećem koraku želeli smo da ispitamo da li rezidualna varijabilnost može bolje da se opiše drugačijim vrstama modela kako bi među njima bio odabran najbolji. Pri tome su zadržane sve već opisane karakteristike Modela 2a, a menjan je model rezidualne greške, te je model sa aditivnom rezidualnom greškom označen kao Model 2b, a model sa kombinovanom (aditivnom i proporcionalnom) rezidualnom greškom kao Model 2c. Oba ova modela pokazala su se kao manje pogodna u odnosu na Model 2a sa proporcionalnom greškom. Tako je u Modelu 2b dobijena znatno viša vrednost *OFV* (3075,636) u odnosu na Model 2a (Tabela 4.44), dok su u Modelu 2c vrednosti *OFV* i *AIC* bile niže, dok je istovremeno vrednost *BIC* bila viša u odnosu na Model 2a (Tabela 4.44). Štaviše, Model 2c se u suštini svodi se proporcionalni model, budući da je procena aditivnog dela greške bila jednaka 0. Kod Modela 2 (verzije 2a, 2b i 2c), testirani su različiti modeli za rezidualnu grešku, pri čemu se pokazalo da proporcionalni model daje najbolje rezultate. Taj model je, pored kombinovanog, optimalan kada postoji širok opseg vrednosti koncentracija, kao što je slučaj u analizi klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u kome podaci pokrivaju ceo *C-t* profil. Shodno tome, proporcionalni model rezidualne greške primenjivan je u daljem nastavku procesa modelovanja.

Svi prethodno opisani modeli uključivali su proces eliminacije klopidogrel karboksilne kiseline kao linearan proces, te je u Modelu 3 ispitana mogućnost nelinearne eliminacije ovog metabolita, u skladu sa istraživanjem *Zhang* i saradnika (2022). Model 3 razvijen je po uzoru na Model 2a, pri čemu osim ove izmene koja se tiče nelinearne eliminacije, preostale karakteristike nisu menjane. Ovaj model, pored dugog vremena trajanja analize, nije imao uspešnu minimizaciju, te nije mogao da proceni parametre.

Za karakterizaciju procesa resorpcije klopidogrela u literaturi su dostupni različiti modeli koji uključuju linearnu resorpciju sa/bez vremena odlaganja resorpcije (*Jung et al, 2023; Yousef et al, 2013; Danielak et al, 2017*), kao i sa tranzitnim prostorima (*Lee et al, 2012; Zhang et al, 2022; Jiang et al, 2016*). U sledećoj fazi modelovanja bliže je ispitivan proces resorpcije klopidogrela, a kao osnova uzet je Model 2a, za koji je prethodno procenjeno da najbolje opisuje originalne podatke. Testirane su različite vrste modela za resorpciju i poređene njihove vrednosti *OFV*, *AIC* i *BIC* koje su i prikazane u Tabeli 4.39. Kao što je već napomenuto, u Modelu 1, a zatim i u Modelima 2a, 2b, 2c i 3, ispitana je resorpcija klopidogrela kao linearan proces, bez odlaganja resorpcije. Uključivanjem vremena odlaganja procesa resorpcije ( $T_{lag}$ ) u Model 2a, dobijen je Model 4 kojim je ostvaren značajan pad vrednosti *OFV*, *AIC* i *BIC*. Ovaj model prikazan šematski na Slici 4.17. Model resorpcije klopidogrela sa  $T_{lag}$  koristili su takođe i autori *Yousef* i saradnici (2012) i *Jung* i saradnici (2023). Zatim su ispitani različiti modeli resorpcije koji uključuju tranzitne prostore. Prvo je ispitana mogućnost automatske procene odgovarajućeg broja tranzitnih prostora, tako što je Model 2a modifikovan prema istraživanju *Savić* i saradnika (2007), čime je dobijen Model 5 (Slika 4.18). Model je uključio odloženu resorpciju *Erlang*-ovog tipa (*Savić et al, 2007*), koja opisuje prelazak leka kroz niz prostora, iz jednog u drugi, do njegovog ulaska u sistemsku cirkulaciju, uz odgovarajuću

konstantu brzine tranzita ( $K_{tr}$ ). Optimalan broj tranzitnih prostora u ovom modelu određuje se automatski, u skladu sa istraživnjima navedenih autora. Međutim, ovaj model nije imao uspešnu minimizaciju, uz veoma dugo vreme analize, te se prešlo na sledeći model (Model 6).

Model 6 je takođe uključio resorpciju Erlang-ovog tipa, uz manuelno kodiranje dva tranzitna prostora. Po svojoj strukturi Model 6 odgovara modelu prikazanom na Slici 4.19, a po svojim vrednostima  $OFV$ ,  $AIC$  i  $BIC$  predstavlja poboljšanje u poređenju sa Modelom 4 koji uključuje  $T_{lag}$ . Poboljšanje opisa faze resorpcije Modela 6 u poređenju sa Modelom 4 može se obrazložiti kontinualnom prirodom modela sa tranzitnim prostorima, zbog koje je ovaj tip modela približniji fiziološkim procesima, budući da se brzina resorpcije povećava postepeno, a ne odjednom kao što je to slučaj kod modela sa  $T_{lag}$  (Savić et al, 2007). Iako su u literaturi dostupni modeli u kojima je resorpcija klopidogrela opisana sa 3 tranzitna prostora (Jiang et al, 2016), kao i 6 tranzitnih prostora (Zhang et al, 2022), u našem istraživanju dalje povećanje broja tranzitnih prostora sa 2 na 3, odnosno 4 (Modeli 7 i 8, redom) nije dovelo do smanjenja, već do povećanja vrednosti  $OFV$ ,  $AIC$  i  $BIC$ , te je zaključeno da je resorpcija klopidogrela na optimalan način opisana Modelom 6, koji je stoga odabran za dalji razvoj (Tabela 4.39). Model sa 2 tranzitna prostora, kao što je Model 6, takođe su za opisivnje resorpcije klopidogrela koristili i Lee i saradnici (2012). Budući da uključuje tranzitne prostore, u ovom modelu procenjen je i parametar  $MTT$  na osnovu koga je izračunata vrednost  $K_{tr}$  (Savić et al, 2007).

Budući da je u obe studije ispitivana populacija zdravih dobrovoljaca, koja je bila homogena po svojim demografskim karakteristikama i biohemijskim parametrima, nije primenjen klasični kovarijantni model, već je u Modelu 6, koji se pokazao kao najpogodniji tokom procesa modelovanja izvršeno alometrijsko skaliranje parametara. Poznato da su farmakokinetički parametri  $CL$  i  $Vd$  u alometrijskoj vezi sa telesnom masom, te je alometrijsko skaliranje uobičajen pristup kojim se uticaj telesne mase inkorporira u vrednosti ovih farmakokinetičkih parametara. Naime, relevantni farmakokinetički parametri koriguju se telesnom masom odrasle osobe od 70 kg uz alometrijski eksponent koji za  $CL$  iznosi 0,75, dok za  $Vd$  iznosi 1 (Sinha et al, 2011). Tako je u Modelu 6 izvršeno alometrijsko skaliranje sledećih parametara: klirens nepromenjenog leka ( $CL_P$ ), klirens neaktivnog metabolita ( $CL_{iaM}$ ), interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita ( $Q_{iaM}$ ), volumen distribucije nepromenjenog leka ( $V_{c,P}$ ), volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita ( $V_{c,iaM}$ ) i volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita ( $V_{p,iaM}$ ). Na taj način dobijen je Model 9 (Tabele 4.40 i 4.41), koji je uključio uticaj telesne mase na vrednosti navedenih parametara.

Kako bi se ispitalo da li je moguće dalje poboljšanje karakteristika Modela 9 izvršene su izmene u kojima su pored relativne biološke raspoloživosti ( $F$ ) i ostali parametri resorpcije ( $MTT$  i  $FR_I$ ) dati izdvojeno za svaku studiju.  $IIV$  inkorporirana je na iste parametre kao u Modelu 9, s tim što je za parametar  $FR_I$  ova varijabilnost razdvojena po studijama. Budući da je svaki ispitanik u jednom periodu primio generički, a u drugom referentni lek po dvostruko ukrštenom dizajnu, za parametre  $F$  i  $MTT$  dodatno je uvedena i varijabilnost između primene test i referentnog leka ( $IOV$ ) kod jedne individue, takođe za svaku studiju zasebno. Kao što je već ranije napomenuto, podaci su kombinovani iz studija sličnih po dizajnu, ali različitih uslova ispitivanja, čime se uvode dodatni izvori varijabilnosti parametara. Izvršenim razdvajanjem po studijama uzeti su u obzir i delom objašnjeni takođe i ovi izvori varijabilnosti, te ne čudi što su dodatne, prethodno opisane izmene u modelu, dovele do daljeg značajnog sniženja vrednosti  $OFV$ ,  $AIC$  i  $BIC$  u odnosu na Model 9. Ove vrednosti sada su iznosile 285,114 jedinica za  $OFV$ , 265,114 jedinica za  $AIC$  i 209,155 jedinica  $BIC$  (Tabela 4.44), a model koji je na ovaj način dobijen označen je kao Model 10 (Slika 4.19). Parametri ovog modela procenjeni su sa odgovarajućom preciznošću, na šta ukazuju relativno uski 95%  $CI$  (Tabela 4.43), kao i vrednosti relativnih standardnih grešaka strukturnih parametara koje su bile zadovoljavajuće (<14,9%), budući da se za fiksne parametre one smatraju prihvatljivim ukoliko iznose do 30% (Mould & Upton, 2013). Dijagnostički  $GOF$  grafici pokazali su dobro slaganje između predviđenih populacionih/individualnih i izmerenih koncentracija klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Slike 4.20 i 4.21). Uslovni populacioni ponderisani reziduali ( $CWRES$ ) bili su simetrično i nasumično raspoređeni oko nule u rasponu vrednosti populacionih predviđenih koncentracija i vremena posle doze (Slike 4.22 i 4.23), a njihove apsolutne vrednosti, sa izuzetkom

nekoliko pojedinačnih tačaka, imale su vrednost manju od 3, što se smatra pokazateljem dobrog slaganja rezultata (Owen & Fiedler-Kelly, 2014). Procenjene vrednosti rezidualne greške u finalnom modelu bile su niže u odnosu na Model 9, ukazujući takođe na bolju karakteristiku finalnog modela u pogledu opisivanja intraindividualne varijabilnosti podataka odnosno manje odstupanje modelom predviđenih od izmerenih vrednosti koncentracija. Dalje izmene u modelu nisu dovodile do značajnog poboljšanja u vrednostima  $OFV$ , preciznosti parametara, kao i  $GOF$  graficima, tako da Model 10 predstavlja i konačni odnosno finalni model analize.

Budući da je u finalnom modelu korišćena fiksirana vrednost frakcije klopidogrela metabolizovanog do klopidogrel tiola ( $F_{aM}$ ) koja je iznosila 12%, dodatno je sprovedena analiza osetljivosti pri variranju vrednosti  $F_{aM}$  od 10% (Tabele 4.45 i 4.46) i 15% (Tabele 4.47 i 4.48). Ova analiza potvrdila je robustnost modela, budući da su u oba slučaja pri testiranju osetljivosti vrednosti parametara ostale praktično nepromenjene. Dobijene vrednosti za frakcije klopidogrela metabolizovanog do klopidogrel karboksilne kiseline bile su približno 87% za obe studije, što se podudara sa literaturnim vrednostima od najmanje 85-90% (Plavix SPC; Kazui et al, 2010; Loer et al, 2022, Jung et al, 2023).

U završnoj fazi razvoja modela sprovedena je validacija, primenom naprednih tehnika interne validacije: neparametarskom  $SIR$  tehnikom na 1000 uspešnih uzoraka i reuzoraka, kao i vizuelnom procenom  $VPC$  grafika koji uključuju 1000 simulacija za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu. Smatra se da ukoliko model dobro opisuje originalne podatke, tada će i simulacije zasnovane na modelu proizvesti podatke koji su, po karakteristikama i distribuciji, slični originalnim podacima na osnovu kojih je model razvijen (Karlsson & Savić 2007). Model je validiran ukoliko su predviđanja dobijena simulacijama u skladu sa izmerenim vrednostima. U finalnom Modelu 10, tipični parametri, standardne greške i 95%  $CI$  dobijeni iz originalnih podataka bili su slični simuliranim vrednostima dobijenim  $SIR$  tehnikom (Tabele 4.49 i 4.50), čime je potvrđena adekvatnost finalnog Modela 10 i preciznost parametara ovog modela. Na dobijenim  $VPC$  graficima uočava se dobra saglasnost izmerenih i simuliranih koncentracija, budući da je većina izmerenih koncentracija unutar intervala poverenja predviđenih (osenčenih) vrednosti (Slike 4.24 i 4.25), čime je takođe potvrđena adekvatnost modela, kao i njegove dobre prediktivne performanse, kako za klopidogrel, tako i za klopidogrel karboksilnu kiselinu.

Za klopidogrel se kao najpogodniji model pokazao jednodimenzionalni model, što je u saglasnosti sa rezultatima Jianga i saradnika (2016), ali se razlikuje od dvodimenzionalnog modela koji su dobili Jung i saradnici (2023), kao i Zhang i saradnici (2022). Ova razlika se jednim delom može pripisati fiksiranju parametara korišćenih za izračunavanje frakcija metabolita u istraživanju Jung i saradnici (2023), dok su u našem istraživanju  $FR_{1\_stA}$  i  $FR_{1\_stB}$  bile direktno procenjene, kao i nelinearnom procesu eliminacije koji je primenjen u modelu Zhang i saradnika (2022). Dvodimenzionalni model je uspešno opisao koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena, u skladu sa prethodno objavljenim podacima (Yousef et al, 2013; Lee et al, 2012; Jung et al, 2023). Najbliži našem modelu, po strukturi, bio je model koji su razvili Jiang i saradnici (2016), međutim, ovi autori su ispitivali klopidogrel i aktivni metabolit klopidogrel tiol, procenjujući pri tome frakcije na način koji je u potpunosti fiziološki i koristeći *well-stirred* modele za procenu hepatičkog  $CL$ .

Vrednosti parametara klopidogrela procenjenih finalnim modelom uporedive su sa literaturnim podacima. Tako su modelom procenjene vrednosti frakcije leka metabolisanog do klopidogrel karboksilne kiseline od približno 87%, što odgovara vrednostima od približno 85-90% navedenim u literaturi (Plavix EPAR; Kazui et al, 2010; Loer et al, 2022; Jung et al, 2023). Na osnovu procenjene vrednosti ove frakcije i frakcije klopidogrela metabolisanog do aktivnog klopidogrel tiola fiksirane na 12%, posredno se zaključuje da frakcija nepromenjenog klopidogrela koja dospeva u sistemsku cirkulaciju iznosi manje od 2%, što takođe odgovara objavljenim vrednostima (Karaźniewicz-Łada et al, 2014; Sangkuhl et al, 2010; Plavix SPC). Vrednosti  $K_{tr}$  klopidogrela, izračunate na osnovu procenjenih  $MTT$  i dva tranzitna prostora, iznose  $6,38 \text{ h}^{-1}$  odnosno  $7,32 \text{ h}^{-1}$  za Studiju A i B, redom, i uporedive su sa vrednostima od  $5,97 \text{ h}^{-1}$  koje su dobili Lee i saradnici (2012).

Poznato je da je  $Vd$  klopidogrela veliki (Tabela 1.1), međutim, vrednosti posle *p.o.* primene ovog leka navedene u literaturi, korigovane su vrednošću biološke raspoloživosti ( $F$ ), te predstavljaju

prividne vrednosti ( $Vd/F$ ). Budući da samo oko 50% primenjene doze klopidogrela stigne do jetre, u kojoj se zatim dospela količina leka intenzivno metaboliše, vrednost  $F$  je veoma mala, te su vrednosti  $Vd$  suštinski mnogostruko manje u odnosu na  $Vd/F$  iz Tabele 1.1. Finalni model razvijen u ovom istraživanju je semi-fiziološki, te uzima u obzir metaboličke procese u jetri koji odražavaju vrednosti  $Vd$ , a ne prividne vrednosti parametara  $Vd/F$ . Iz tog razloga, vrednosti  $Vd$  procenjene ovim modelom, nije adekvatno porediti sa prividnim vrednostima dobijenim posle *p.o.* primene, već je ispravnije porediti ih sa vrednostima dobijenim posle *i.v.* primene klopidogrela. Tako je procenjena vrednost volumena distribucije klopidogrela ( $V_{c,p}$ ) u finalnom modelu, koja iznosi 218 L, opravdano porediti sa  $Vd$  posle *i.v.* primene klopidogrela koja je u studiji Collet i saradnika (2015) iznosila 287 L posle primene 75 mg klopidogrela, kao i 183 i 217 L nakon doza od 150 mg i 300 mg klopidogrela, redom (Tabela 1.3) (Collet et al, 2015). Ako se uzmu u obzir različiti izvori iz kojih potiču poređeni podaci, ove vrednosti mogu se smatrati uporedivim, te je vrednost  $V_{c,p}$  dobijena u ovom istraživanju unutar raspona očekivanih vrednosti za ovaj parametar. Volumen centralnog prostora klopidogrel karboksilne kiseline ( $V_{c,iam}$ ), koji je procenjen na 23,7 L u saglasnosti je sa rezultatom koji su za isti parametar dobili Lee i saradnici (2012) a koji iznosi 21 L. Relativna biološka raspoloživost za svaki generički lek u poređenju sa referentnim lekom iz odgovarajuće studije ( $F_{gen\_stA}$  i  $F_{gen\_stB}$ ), procenjena na 1,08 i 0,96, uz 95% *CI* koji uključuju vrednost 1, što govori u prilog njihove biološke ekvivalentnosti. Ovi rezultati u skladu su sa rezultatima prikazanim u Tabeli 4.29, dobijenom farmakokinetičkom i statističkom analizom opisanom u Poglavlju 3.2.2, a koja predstavlja standardnu analizu pri proceni biološke ekvivalentnosti dva leka (Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010; Bioavailability and bioequivalence guidance, 2003). Finalni model razvijen u okviru ovog istraživanja, uspešno je opisao farmakokinetička svojstva klopidogrela i njegovog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline, što je potvrđeno numeričkom i grafičkom validacijom, kao i uporedivošću procenjenih parametara sa literaturnim podacima.

Uprkos prednostima sprovedenog istraživanja, postoje izvesna ograničenja koja treba uzeti u obzir. Studije biološke ekvivalentnosti bile su nezavisne i uključivale su zdrave odrasle ispitanike, između kojih nije bilo značajnih razlika u demografskim karakteristikama i biohemijskim parametrima. Stoga, primena uobičajenog stepenovanog pristupa građenju kovarijatnog modela, nije bila opravdana, već je telesna masa alometrijski uključena u model. Poznato je da postoji uticaj različitih fenotipova izoenzima *CYP2C19* i/ili *CES1* na farmakokinetiku klopidogrela (Kazui et al, 2010; Danielak et al, 2017; Jiang et al, 2016; Djebli et al, 2015; Jiang et al, 2015; Zhu et al, 2013). Međutim, ovaj uticaj nije mogao biti ispitan, budući da korišćene studije nisu uključivale podatke o polimorfizmu. U slučaju da su podaci o polimorfizmu *CYP2C19* bili dostupni, smatramo da je malo verovatno da bi njihovo uključivanje u model dovelo do njegovog poboljšanja, budući da *CYP2C19* nema značajnu ulogu u formiranju klopidogrel karboksilne kiseline. Nasuprot tome, za stvaranje klopidogrel karboksilne kiseline odgovorna je *CES1* (Jiang et al, 2016; Zhu et al, 2013), međutim, učestalost mutacije koja dovodi do umanjene aktivnosti ovog enzima, u populaciji je mala. Iz tog razloga, čak i u slučaju da su podaci o fenotipovima *CES1* bili dostupni, moguće je da bi uticaj ove kovarijate na parametre modela ostao nezapažen. Polimorfizam *CES1* mogao bi potencijalno da bude uključen u model na osnovu informacija iz drugih modela, po istom principu na osnovu koga je uticaj telesne mase uključen u model alometrijskim skaliranjem.

Uprkos činjenici da se ispitivanja biološke ekvivalentnosti između generičkih lekova ne zahtevaju u procesu njihove registracije, sprovedeno istraživanje je značajno budući da koristi savremene metode analiziranja sekundarnih i/ili primarnih podataka dostupnih za generičke lekove klopidogrela i pruža dodatne informacije o međusobnoj zamenjivosti lekova, koje mogu sa budu od koristi u kliničkoj praksi. Ovo istraživanje predstavlja iskorak u pravcu primene alternativnih metoda u svrhu poređenja biološke raspoloživosti lekova kod kojih nije pogodan standardni pristup predviđen aktuelnom regulativom. Razvijeni semi-fiziološki populacioni farmakokinetički model daje čvrstu osnovu za potencijalna buduća poboljšanja pri građenju složenijeg modela, koji bi mogao da uključi takođe i formiranje aktivnog metabolita klopidogrel tiola, genetske varijacije i druge faktore, kao na primer istovremeno primenjene lekove koji stupaju u interakcije sa klopidogrelom, koji potiču iz podataka dobijenih u ispitivanjima na pacijentima.



## 6 ZAKLJUČCI

- Primena metode prilagođenog indirektnog poređenja omogućila je poređenje brzine i stepena resorpcije 19 generičkih lekova klopidogrela koji su dobili dozvolu za stavljanje u promet u Republici Srbiji i/ili Evropskoj uniji. Na osnovu dobijenih rezultata za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu, u 76% poređenja ispitivani generički lekovi klopidogrela mogu se smatrati međusobno biološki ekvivalentnim i potencijalno zamenjivim u kliničkoj praksi. Identifikovani su parovi generičkih lekova za koje se međusobna zamena ne preporučuje, budući da kod pacijenta može da poveća rizik od neželjenih događaja.
- Direktnim poređenjem farmakokinetičkih parametara utvrđena je sličnost generičkog leka iz Studije A sa generičkim lekom iz Studije B u pogledu stepena resorpcije klopidogrela i njegove konverzije do klopidogrel karboksilne kiseline, ali ne i u pogledu brzine ovih procesa. Imajući u vidu veći klinički značaj stepena resorpcije u odnosu na brzinu ovog procesa, može se smatrati da između ova dva leka nema statistički značajne razlike u biološkoj raspoloživosti.
- Koristeći podatke iz 2 studije biološke ekvivalentnosti (Studija A i Studija B), primenom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata razvijen je združeni semi-fiziološki populacioni farmakokinetički model klopidogrela i njegovog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline, koji ima sledeće karakteristike: resorpciju prvog reda sa 2 tranzitna prostora, inkorporiran hepatski prostor za opisivanje presistemskog metabolizma do metabolita, jednodimenzionalni model za klopidogrel, dvodimenzionalni model za klopidogrel karboksilnu kiselinu i eliminaciju ovog metabolita procesom prvog reda. Uticaj telesne mase je preko alometrijske relacije uključen u model na odgovarajuće klirens i volumene distribucije.
- Razvijeni združeni semi-fiziološki populacioni farmakokinetički model omogućio je procenu biološke ekvivalentnosti generičkog u poređenju sa referentnim lekom u okviru Studije A, kao i u okviru Studije B.
- Primenom naprednih tehnika interne validacije (vizuelna prediktivna procena i nelinearna SIR tehnika), pokazana je validnost razvijenog finalnog modela. Ovaj model daje čvrstu osnovu za potencijalna buduća poboljšanja pri građenju složenijeg modela, koji bi mogao da uključi takođe i formiranje aktivnog metabolita klopidogrel tiola, genetske varijacije i druge faktore, kao na primer istovremeno primenjene lekove koji stupaju u interakcije sa klopidogrelom, koji potiču iz podataka dobijenih u ispitivanjima na pacijentima.



## 7 LITERATURA

Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia (JAZMP): List of interchangeable medicinal products. Dostupno na: <https://www.jazmp.si/en/human-medicines/data-on-medicinal-products/list-of-interchangeable-medicinal-products/#c2678>. Pristupljeno: 20.09.2024.

Agregex PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DK/H/1624/001/DC. Dostupno na: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/dk1624/parmod5\\_dk1624agregex.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/dk1624/parmod5_dk1624agregex.pdf). Pristupljeno: 07.08.2024.

Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, Besson M, Samer C, Dayer P, Desmeules J. Impact of genetic polymorphisms and drug – drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Curr Drug Metab.* 2010; 11:667-77.

Anderson BJ, Holford NHG. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009; 24(1):25-36.

Anderson S, Hauck WW. The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996; 34(9):369-74.

Australian Government, Department of Health, PBS: A-Z medicine listing. Dostupno na: <http://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing>. Pristupljeno: 12.09.2024.

Beal S, Sheiner L, Boeckmann A, Bauer RJ. NONMEM 7.4 user's guides. Icon development solutions, Ellicott City, MD, USA, 1989-2018.

Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011; 13:143-51.

Bioanalytical method validation. Guidance for industry, Food and Drug Administration (FDA). 2018. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/70858/download>. Pristupljeno: 01.10.2024.

Bioavailability and bioequivalence. Studies for orally administered drug products - general considerations. Guidance for industry, Food and Drug Administration (FDA). Center for drug evaluation and research (CDER). 2003. Dostupno na: [chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://ipqpubs.com/wp-content/uploads/2020/12/BioStudies\\_OralDosageProducts\\_March.2003.GUIDANCE.pdf.pdf](chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://ipqpubs.com/wp-content/uploads/2020/12/BioStudies_OralDosageProducts_March.2003.GUIDANCE.pdf.pdf). Pristupljeno: 07.10.2024.

Bitkett DJ. Generics – equal or not? *Australian Prescriber* 2003; 26(4):85-7.

Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation (2nd Edition). Springer Boston; 2011.

Bonello-Palot N, Armero S, Paganelli F, Mancini J, De Labriolle A, Bonello C, Levy N, Maillard L, Barragan P, Dignat-George F, Camoin-Jau L, Bonello L. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009; 104(11):1511-5.

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6):683-91.

Chen X, Nyberg HB, Donnelly M, et al. Development and comparison of model-integrated evidence approaches for bioequivalence studies with pharmacokinetic end points. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2024; 13:1734-47.

Chow SC, Shao J. Bioequivalence review for drug interchangeability. *J Biopharm Stat.* 1999; 9(3):485-97.

Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 2014; 6.4:304-12.

Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31:53-9.

Clinical pharmacology and pharmacokinetics: Questions and answers. Bioequivalence studies for generic products containing clopidogrel. European Medicines Agency (EMA). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers>. Pristupljeno: 20.09.2024.

Clopidogrel Aurobindo PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report NL/H/2763/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=NL/H/2763/001>. Pristupljeno: 22.07.2024.

Clopidogrel Dr. Reddy PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DE/H/1731/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/1731/001>. Pristupljeno: 22.07.2024.

Clopidogrel G.L. PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DE/H/1973/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/1973/001>.

Clopidogrel HEC Pharm PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DE/H/6292/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/6292/001>. Pristupljeno: 24.07.2024.

Clopidogrel Helm PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DE/H/1745/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/1745/001>. Pristupljeno: 29.07.2024.

Clopidogrel Medreg PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report CZ/H/1057/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=CZ/H/1057/001>. Pristupljeno: 22.07.2024.

Clopidogrel PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DE/H/6825/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/6825/001>. Pristupljeno: 18.07.2024.

Clopidogrel Sandoz PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report AT/H/1449/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=AT/H/1449/001>. Pristupljeno: 22.07.2024.

Clopidogrel Teva EPAR. European Medicines Agency (EMA), Assessment report EMEA/H/C/001053. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/documents/assessment->

[report/clopidogrel-teva-hydrogen-sulphate-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](#). Pristupljeno: 29.07.2024.

Clopidogrel Torrent PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DE/H/2821/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/2821/001>. Pristupljeno: 01.08.2024.

Clopidogrel Viatris EPAR. European Medicines Agency (EMA), Assessment report EMEA/H/C/001134. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clopidogrel-viatris#assessment-history>. Pristupljeno: 01.08.2024.

Clopidogrel YES PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DE/H/1157/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/1157/001>. Pristupljeno: 03.08.2024.

Clopidogrel PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DE/H/1832/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/1832/001>). Pristupljeno: 03.08.2024.

Collet JP, Funck-Brentano C, Prats J, Salem JE, Hulot JS, Guilloux E, Hu M-Y, He K, Silvain J, Gallois V, Brugier D, Anzaha G, Galier S, Nicolas N, Montalescot G. Intravenous clopidogrel (MDCO-157) compared with oral clopidogrel: the randomized cross-over AMPHORE study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16:43-53.

Combesure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, Gris J.C, Laporte S, Fabbro-Peray P, Reny J.L. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(5):923-33.

Cuisset T, Cayla G, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Predictive value of post-treatment platelet reactivity for occurrence of postdischarge bleeding after non-ST elevation acute coronary syndrome. Shifting from antiplatelet resistance to bleeding risk assessment? *EuroIntervention*. 2009; 5(3):325-9.

Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Komosa A, Burchardt P, Lesiak M, Kruszyna Ł, Graczyk-Szuster A, Główska F. Influence of genetic co-factors on the population pharmacokinetic model for clopidogrel and its active thiol metabolite. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73(12):1623-32.

Danish Medicines Agency. Bioequivalence and labelling of medicines with regard to generic substitution. Dostupno na: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/licensing-of-medicines/marketing-authorisation/application-for-marketing-authorisation/bioequivalence-and-labelling-of-medicines-with-regard-to-generic-substitution/>. Pristupljeno: 10.10.2024.

De Miguel A, Ibanez B, Badimo'n JJ. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost*. 2008; 100:196-203.

Dean L, Kane M. Clopidogrel therapy and CYP2C19 genotype. In: *Medical genetics summaries*. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD); 2018. Dostupno na: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk84114>. Pristupljeno: 14.08.2024.

Declaration of Helsinki. World Medical Association. 2024. Dostupno na: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>. Pristupljeno: 21.10.2024.

Di Girolamo G, Czerniuk P, Bertuola R, Keller GA. Bioequivalence of two tablet formulations of clopidogrel in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study. *Clin Ther.* 2010; 32(1):161-70.

Duong JK, Nand RA, Patel A, Della Pasqua O, Gross AS. A physiologically based pharmacokinetic model of clopidogrel in populations of European and Japanese ancestry: An evaluation of CYP2C19 activity. *Pharmacol Res Perspect.* 2022; 10, e00946.

El Ahmady O, Ibrahim M, Hussein AM, Bustami RT. Bioequivalence of two oral formulations of clopidogrel tablets in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; 47:780-4.

Ernest CS, Small DS, Rohatagi S, Salazar DE, Wallentin L, Winters KJ, Wrishko RE. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2008; 35(6):593-618.

Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 2004; 38(10):1702-6.

European Medicines Agency (EMA). Medicines search. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Pristupljeno: 14.05.2024.

FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-reduced-effectiveness-plavix-clopidogrel-patients-who-are-poor>. Pristupljeno: 21.07.2024.

Fernando H, Dart AM, Peter K, Shaw JA. Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy. *Thromb Haemost.* 2011; 105:933–44.

Filipe A, Almeida S, Franco Spínola AC, Neves R, Tanguay M, Jiménez C, Shink E. Single-dose randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of clopidogrel 75 mg tablet in healthy volunteers under fasting conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; 47:187-94.

Gibiansky L, Giraudon M, Rayner CR, Brennan BJ., Subramoney V, Robson R, Kamal MA. Population pharmacokinetic analysis of oseltamivir and oseltamivir carboxylate following intravenous and oral administration to patients with and without renal impairment. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2015; 42:225-36.

Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005; 9(26):1-134.

Gobburu JV, Lawrence J. Application of resampling techniques to estimate exact significance levels for covariate selection during nonlinear mixed effects model building: Some inferences. *Pharm Res* 2002; 19:92-8.

Gremmel T, Panzer S. Clinical, genetic and confounding factors determine the dynamics of the in vitro response/non response to clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2011; 106:211-8.

Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency (EMA). EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1. 2012. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)). Pristupljeno: 02.09.2024.

Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. European Medicines Agency (EMA). CHMP/EWP/185990/06, 2008. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf). Pristupljeno: 17.08.2024.

Guideline on the investigation of bioequivalence (Draft). European Medicines Agency (EMA). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. 2008. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-bioequivalence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-bioequivalence_en.pdf). Pristupljeno: 05.10.2024.

Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency (EMA). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. 2010. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf). Pristupljeno: 05.10.2024.

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev.1. 2014. Dostupno na: (<https://www.ema.europa.eu/en/pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms-scientific-guideline>). Pristupljeno: 06.10.2024.

Gwaza L, Gordon J, Potthast H, Welink J, Leufkens H, Stahl M, et al. Influence of point estimates and study power of bioequivalence studies on establishing bioequivalence between generics by adjusted indirect comparisons. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(9):1083-9.

Gwaza L, Gordon J, Welink J, Potthast H, Hansson H, Stahl M, et al. Statistical approaches to indirectly compare bioequivalence between generics: A comparison of methodologies employing artemether/lumefantrine 20/120 mg tablets as prequalified by WHO. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(12):1611-8.

Gwaza L, Gordon J, Welink J, Potthast H, Leufkens H, Stahl M, et al. Adjusted indirect treatment comparison of the bioavailability of WHO-prequalified first-line generic antituberculosis medicines. *Clin Pharmacol Ther*. 2014; 96(5):580-8.

Gwaza L, Gordon J, Welink J, Potthast H, Leufkens H, Stahl M, et al. Interchangeability between first-line generic antiretroviral products prequalified by WHO using adjusted indirect comparisons. *Antivir Ther*. 2017; 22(2):135-44.

Heads of Medicines Agencies (HMA). Advanced search. Dostupno na: (<https://mri.cts-mrp.eu/portal/advanced-search>). Pristupljeno: 01.06.2024.

Health Canada. Guidance document, Comparative bioavailability standards: formulations used for systemic effect. Health Canada Therapeutic Products Directorate Bureau of Policy, Science and international programs 2018. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects.html>. Pristupljeno: 15.09.2024.

Health Products Regulatory Authority (HPRA): List of interchangeable medicines. Dostupno na: <http://www.hpra.ie/homepage/medicines/regulatory-information/generic-and-interchangeable-medicines/list-of-interchangeable-medicines>. Pristupljeno: 20.10.2024.

Herranz M, Morales-Alcelay S, Corredera-Hernández MT, De La Torre-Alvarado JM, Blázquez-Pérez A, Suárez-Gea ML, et al. Bioequivalence between generic tacrolimus products marketed in Spain by adjusted indirect comparison. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(5):1157-62.

Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(22):2427-34.

Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO, Conditional weighted residuals (CWRES): A model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res*. 2007; 24:2187-97.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Popis međusobno zamjenjivih lijekova. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Medusobna-zamjenjivost-lijekova/Medusobno-zamjenjivi-lijekovi/>. Pristupljeno: 03.09.2024.

Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54:147-66.

Jiang XL, Samant S, Lewis JP, Horenstein RB, Shuldiner AR, Yerges-Armstrong LM, Peletier LA, Lesko LJ, Schmidt S. Development of a physiology-directed population pharmacokinetic and pharmacodynamic model for characterizing the impact of genetic and demographic factors on clopidogrel response in healthy adults. *Eur Pharm Sci*. 2016; 82:64-78.

Jung YS, Jin BH, Park MS, Kim CO, Chae D. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of clopidogrel for dose regimen optimization based on CYP2C19 phenotypes: A proof of concept study. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2023; 13:29-40.

Karalis V, Bialer M, Macheras P. Quantitative assessment of the switchability of generic products. *Eur J Pharm Sci*. 2013; 50(3-4):476-83.

Karaźniewicz-Łada M, Danielak D, Burchardt P, Kruszyna Ł, Komosa A, Lesiak M, Główka F. Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(2):155-64.

Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:17-20.

Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab. Dispos*. 2010; 38:92-9.

Kim SD, Kang W, Lee HW, Par DJ, Ahn JH, Kim MJ, et al. Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects. *Clin Ther*. 2009; 31:793-803.

Klodigan PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DK/H/1587/001/DC. Dostupno na: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/dk1587/parmod5\\_dk1587klodigan.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/dk1587/parmod5_dk1587klodigan.pdf). Pristupljeno: 09.08.2024.

Kovačević T, Miljković B, Kovačević P, Dragić S, Momčićević D, Avram S, Jovanović M, Vučićević K. Population pharmacokinetic model of vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. *J Crit Care*. 2020; 55: 116-21.

Kovacic J, Mehran R, Sweeny J, Li J, Moreno P, Baber U, et al. Clustering of acute and subacute stent thrombosis related to the introduction of generic clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014; 19(2):201-8.



Lee J, Hwang Y, Kang W, Seong SJ, Lim MS, Lee HW, Yim DS, Sohn DR, Han S, Yoon YR. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of clopidogrel in Korean healthy volunteers and stroke patients. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52(7):985-95.

Lewis JP, Horenstein RB, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, Tanner K, Chai S, Bliden KP, Tantry US, Peer CJ, Figg, WD, Spencer SD, Pacanowski MA, Grubel PA, Shuldiner AR. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet Genom* 2013; 23:1-8.

Lindsley CW. The top prescription drugs of 2010 in the United States: antipsychotics show strong growth. *ACS Chem Neurosci*. 2011; 15:2(6):276-7.

Loer HLH, Turk D, Gomez-Mantilla JD, Selzer D, Lehr T. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of clopidogrel and its four relevant metabolites for CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, and CYP3A4 drug-drug-gene interaction predictions. *Pharmaceutics*. 2022; 14: 915.

Maliapaard M, Banishki N, Christine C, Gispén-De W, Teerenstra S, Elferink AJ. Interchangeability of generic anti-epileptic drugs: A quantitative analysis of topiramate and gabapentin. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:1007-16.

Mani H, Toennes SW, Linnemann B, Urbanek DA, Schwonberg J, Kauert GF, Lindhoff-Last E. Determination of clopidogrel main metabolite in plasma: A useful tool for monitoring therapy? *Ther Drug Monit*. 2008; 30:84-9.

Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS). Search for human medicines. Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/humani-lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/>. Pristupljeno: 07.06.2024.

Medicines and Medical Devices Agency of Serbia. List of interchangeable medicines. Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/humani-lekovi/spiskovi-humanih-lekova/>. Pristupljeno: 25.10.2024.

Midha KK, McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future. *AAPS J*. 2009; 11(4):664-70.

Miljković B, Rakić-Ignjatović A, Vučićević K, Pokrajac M. Ispitivanje biološke ekvivalentnosti kao uslov terapijske ekvivalentnosti generičkih lekova. *Farmaceutsko društvo Republike Srpske Bilten* 2007. 69-73. IX Simpozijum farmaceuta i biohemičara Republike Srpske „Antiepileptici“. 25-8. Oktobar 2007. Teslić, Republika Srpska.

Miljković B, Vučićević K. Studije biološke ekvivalentnosti. *Pharmaca Serbica*. 2011; 3(3-4): 3-10.

Mossinghoff G. J. Overview of the Hatch-Waxman act and its impact on the drug development process. *Food Drug Law J*. 1999; 54:187-94.

Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2012; 1(9):e6.

Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013; 2(4):1-14.

Nakkam N, Tiamkao S, Kanjanawart S, Tiamkao S.; Vannaprasaht S, Tassaneeyakul W, Tassaneeyakul W. The impact of genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes on the pharmacodynamics of clopidogrel under steady state conditions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015; 30:295–304.

- Nestorov, I. Whole-body physiologically based pharmacokinetic models. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007; 3:235–49.
- Nguyen TH, Mouksassi MS, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC, John J, Karlsson MO, Mould DR, Perez Ruixo JJ, Plan EL, Savic R, van Hasselt JG, Weber B, Zhou C, Comets E, Mentre F. Model evaluation of continuous data pharmacometric models: metrics and graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6(2):87-10.
- NHS Greater Manchester Health and Care Commissioning. Generic prescribing guidelines. United Kingdom, 2019. Dostupno na: <https://gmmmg.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/08/Generic-Prescribing-Guidelines-Version-2-0-final.pdf>. Pristupljeno: 11.10.2024.
- O'Connor D, Adams WP, Chen ML, Daley-Yates P, Davis J, Derendorf, Hm et al. (2011). Role of pharmacokinetics in establishing bioequivalence for orally inhaled drug products: workshop summary report. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011; 24(3):119-35.
- O'Connor SA, Hulot JS, Silvain J, Cayla G, Montalesco, G, Collet JP. Pharmacogenetics of clopidogrel. *Current Pharmaceutical Design.* 2012; 18(33):5309-27.
- Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. Food and Drug Administration (FDA). Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Pristupljeno: 12.09.2024.
- Owen JS and Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models (1st Edition). John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; 2014.
- Panteli D, Arickx F, Cleemput I, Guillaume D, Eckhardt H, Fogarty E, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries: review. World Health Organization, European Observatory on Health Systems and Policies. *Health Systems in Transition.* 2016; 18(5). Dostupno na: <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/i/pharmaceutical-regulation-in-15-european-countries-review>. Pristupljeno: 30.08.2024.
- Park KW, Kang J, Park JJ, Yang HM, Lee HY, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Park YB, Kim HS. Amlodipine, clopidogrel and CYP3A5 genetic variability: Effects on platelet reactivity and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012; 98:1366-72.
- Parke, J.; Holford, N.H.; Charles, B.G. A procedure for generating bootstrap samples for the validation of nonlinear mixed-effects population models. *Comput Methods Programs Biomed.* 1999; 59:19-29.
- Perclod PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report DK/H/1601/001/DC. Dostupno na: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/dk1601/parmod5\\_dk1601perclod.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/dk1601/parmod5_dk1601perclod.pdf). Pristupljeno: 07.08.2024.
- Pinheiro JC, Bates DM, Lindstrom MJ. Model building in nonlinear mixed effects models. WI: University of Wisconsin, Department of Biostatistics, 1995.
- Plavix EPAR. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report EMEA/H/C/000174. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/plavix-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/plavix-epar-scientific-discussion_en.pdf)). Pristupljeno: 03.06.2024.
- Plavix PI. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing information 2017. Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020839s067lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020839s067lbl.pdf). Pristupljeno: 12.06.2024.

Plavix PI. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing information 2009. Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020839s044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020839s044lbl.pdf). Pristupljeno: 12.06.2024.

Plavix SPC. European Medicines Agency (EMA), Product information EMEA/H/C/000174. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plavix#product-info>. Pristupljeno: 21.09.2024.

Plovtt PAR. Heads of Medicines Agencies (HMA), Assessment report NL/H/2763/001/DC. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=CZ/H/0719/001>). Pristupljeno: 18.07.2024.

Pokrajac M, Miljković B, Vučićević K. Farmakokinetika. Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet; 2023.

Population pharmacokinetics. Guidance for industry, Food and Drug Administration (FDA). Center for drug evaluation and research (CDER). 2022. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/128793/download>. Pristupljeno: 03.10.2024.

Posner J, Griffin JP. Generic substitution. Br J Clin Pharmacol. 2011; 72:731-2.

Pravilnik o obrascu i sadržini lekarskog recepta, načinu izdavanja i propisivanja lekova "Sl. glasnik RS", br. 74/2018, 87/2018 i 47/19. 2019.

Product-specific guidances for generic drug development: Draft guidance on clopidogrel bisulfate. Food and Drug Administration (FDA). Center for drug evaluation and research (CDER). 2024. Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_020839.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020839.pdf). Pristupljeno: 25.10.2024.

Public law 98-417. Abbreviated new drug applications. 98<sup>th</sup> Congress: 1585–1605, American congress. 1984. Dostupno na: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-98/pdf/STATUTE-98-Pg1585.pdf>. Pristupljeno: 09.09.2024.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing; R Foundation for statistical computing: Vienna, Austria, 2022. Dostupno na: <http://www.R-project.org>. Pristupljeno: 01.10.2024.

R Studio Team. RStudio: Integrated development for R; RStudio, Inc.: Boston, MA, USA, 2019. Dostupno na: <http://www.rstudio.com>. Pristupljeno: 01.10.2024.

Roganović M, Homšek A, Jovanović M, Topić Vučenović V, Culafić M, Miljković B, Vučićević, K. Concept and utility of population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic models in drug development and clinical practice. Arh Farm. 2021; 71:336-53.

Rowland M, Peck C, Tucker, G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011; 51:45-73.

Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP), Department drug information centre. Guideline for responsible exchange of medicines. 2024. Dostupno na: <https://www.knmp.nl/media/1301>. Pristupljeno: 03.09.2024.

Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Guideline for generic substitution. 2018. Dostupno na: <https://www.knmp.nl/sites/default/files/2022-02/Handleiding%20substitutie%202018.pdf>. Pristupljeno: 03.09.2024.

- Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(7):463-5.
- Savic RM, Jonker DM, Kerbusch T, Karlsson MO. Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2007; 34:711–26.
- Schöttker B, Lümann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirect comparisons of therapeutic interventions. *GMS Health Technol Assess*. 2009; 5.
- Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, Klein TE, Sabatine MS, Johnson JA, Shuldiner AR. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94(3):317–23.
- Seng Yue C, Ozdin D, Selber-Hnatiw S, Ducharme M P. Opportunities and challenges related to the implementation of model-based bioequivalence criteria. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(2):350-62.
- Shargel L, Wu-Pong S, Andrwe B.C. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* 5th ed. McGraw-Hill, 2005.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, MS; Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009; 302(8):849-57.
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schomig A, von Beckerath N, Kastrati A. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010; 121(4):512-8.
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg P.G, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009; 360(4):363-75.
- Sinha VK, Vaarties K, De Buc, SS, Fenu LA, Nijssen M, Gilissen RA et al. Towards a better prediction of peak concentration, volume of distribution and half-life after oral drug administration in man, using allometry. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50:307-18.
- Song, F. What is indirect comparison? What is...? series. Hayward Medical Communications. 2009; 1-6. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/238085633\\_What\\_is\\_indirect\\_comparison](https://www.researchgate.net/publication/238085633_What_is_indirect_comparison). Pristupljeno: 07.10.2024.
- Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS). Non-substitutable medicines. Dostupno na: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-no-sustituibles/>. Pristupljeno: 03.09.2024.
- Specialist Pharmacy Service. Prescribing by generic or brand name in primary care. United Kingdom, 2022. Dostupno na: <https://www.sps.nhs.uk/articles/prescribing-by-generic-or-brand-name-in-primary-care/>. Pristupljeno: 10.08.2024.
- Stillhart C, Vučićević K, Augustijns P, Basit A, Batchelor H, Flanagan T, Gesquiere I, Greupink R, Keszthelyi D, Koskinen M, Madla C, Matthys C, Miljus G; Mooij M, Parrott N, Ungell AL, de Wildt

S, Orlu M, Klein S, Müllertz A. Impact of gastrointestinal physiology on drug absorption in special populations - an UNGAP review. *Eur J Pharm Sci.* 2020; 147:105280.

Surrey Medicines Commissioners Group. Recommendations for appropriate prescribing of generic and branded medicines. United Kingdom, 2018. Dostupno na: (<https://surreyccg.res-systems.net/PAD/Content/Documents/2/MCG%20Recommendations%20for%20appropriate%20Generic%20and%20Branded%20Prescribing%20Dec%202016%20-%20updated%20Jan%2018.pdf>). Pristupljeno: 10.08.2024.

Swedish Medical Product Agency: List of interchangeable medicines. Dostupno na: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/utbytbara-lakemedel/utbytbarhetslista>. Pristupljeno: 04.09.2024.

Syvolap VV, Franskavichene LV, Golukhova EZ, Serebruany VL. Switching from generic to brand clopidogrel in male patients after ST-elevated myocardial infarction. *Cardiol.* 2014; 129(2):103-5.

Tang M, Mukundan M, Yang J, Charpentier N, LeCluyse EL, Black C, Yang D, Shi D, Yan B. Antiplatelet agents aspirin and clopidogrel are hydrolyzed by distinct carboxylesterases, and clopidogrel is transesterificated in the presence of ethyl alcohol. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 319(3):1467-76.

Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80(5):486-501.

Topić Vučenović V, Rajkovača Z, Jelić D, Stanimirović D, Vuleta G, Mikov M, Miljković B, Vučićević K. Population exposure-response model of 131I in patients with benign thyroid disease. *Eur J Pharm Sci.* 2021; 165:105942.

Tsoumani ME, Ntalas IV, Goudevenos JA, Tselepis AD. Evaluating the bioequivalence of clopidogrel generic formulations. *Current Medical Research and Opinion.* 2015; 31:5:861-4

Upton RN, Mould DR. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development: part 3-introduction to pharmacodynamic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014; 3(1):1-16.

Vučičević K, Miljković B, Pokrajac M, Petronijević M. Karakteristike populacionog farmakokinetičkog pristupa analizi podataka i njegov značaj u razvoju i primeni lekova. *Arh Farm* 2005; 55:483-96

Vučičević K, Miljković B, Pokrajac M, Prostran M, Martinović Ž, Grabnar I. The Influence of Drug-Drug interaction and patients' characteristics on valproic acid's clearance in adults with epilepsy using nonlinear mixed effects modeling. *Eur J Pharm Sci.* 2009; 38:512-8.

Vučičević K, Miljković B, Veličković R, Pokrajac M, Mrhar A, Grabnar I. Population pharmacokinetic model of carbamazepine derived from routine therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 2007; 29 (6):781-8.

Wang CY, Pham PN, Kim S, Lingineni K, Schmidt S, Diaby V, et al. Predicting cost-effectiveness of generic vs. brand dabigatran using pharmacometric estimates among patients with atrial fibrillation in the United States. *J. Transl. Sci.* 2020; 13(2):352-61.

Wang YL, Hsu LF. Evaluating the feasibility of use of a foreign reference product for generic drug applications: a retrospective pilot study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017; 42:935-42.

Welch BL. The generalisation of student's problems when several different population variances are involved. *Biometrika* 1947; 34(1-2):28-35.

Xu RJ, Kong WM, An XF, Zou JJ, Liu L, Liu XD. Physiologically-based pharmacokinetic-pharmacodynamics model characterizing CYP2C19 polymorphisms to predict clopidogrel pharmacokinetics and its anti-platelet aggregation effect following oral administration to coronary artery disease patients with or without diabetes. *Front Pharmacol.* 2020; 11:593982.

Yousef AM, Melhem M, Xue B, Arafat T, Reynolds DK, Van Wart SA. Population pharmacokinetic analysis of clopidogrel in healthy Jordanian subjects with emphasis optimal sampling strategy. *Biopharm Drug Dispos.* 2013; 34(4):215-26.

Yu Y, Teerenstra S, Neef C, Burger D, Maliepaard M. Investigation into the interchangeability of generic formulations using immunosuppressants and a broad selection of medicines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71(8):979-90.

Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima "Sl. glasnik RS", br. 30/2010, 107/2012, 113/2017 - dr. zakon i 105/2017 - dr. zakon.

Zhang L, Sun H, Liu Y, Lai X, Gong Y, Liu X, Li YG, He Y, Zhang EY, Yan X. Semi-mechanistic population pharmacokinetics analysis reveals distinct CYP2C19 dependency in the bioactivation of vicagrel and clopidogrel to active metabolite M15-2. *Eur J Pharm Sci.* 2022; 177:106264.

Zhang YJ, Li MP, Tang J, Chen XP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel: evidences and perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(3):301.

Zhao L, Kim MJ, Zhang L, Lionberger R. Generating model integrated evidence for generic drug development and assessment. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(2):338-49.

Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, Malcolm R, Johnson JA, Youngblood GL, Sweet DH, Langaee TY, Markowitz JS. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: Clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet.* 2008; 82:1241-8.

Zhu HJ, Wang X, Gawronski BE, Brinda BJ, Angiolillo DJ, Markowitz JS. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 344:665-72.

Zyllt EPAR. European Medicines Agency (EMA), Assessment report EMEA/H/C/1058. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zyllt-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zyllt-epar-public-assessment-report_en.pdf). Pristupljeno: 26.06.2024.

## 8 PRILOZI

### 8.1 Spisak Slika

- Slika 1.1** Šematski prikaz metabolizma klopidogrela (prilagođeno iz *Duong et al, 2022*)
- Slika 1.2** Preporuke za antitrombocitnu terapiju i primenu klopidogrela, na osnovu metaboličkog statusa *CYP2C19* (prilagođeno iz *O'Connor et al. 2012*).
- Slika 1.3** Povezanost koncentracija leka u plazmi u funkciji vremena sa koncentracijama u biofazi i farmakodinamskim efektom leka. *FK* - farmakokinetika; *FD* - farmakodinamika (prilagođeno iz *O'Connor et al, 2011*).
- Slika 1.4** Grafički prikaz koncentracija leka u funkciji vremena za generički lek (*A*) i referentni lek (*B*).  $C_{max}$  - maksimalna koncentracija u plazmi;  $T_{max}$  - vreme postizanja  $C_{max}$ ; *AUC* - površina ispod krive koncentracija-vreme prilagođeno iz *Bitkett, 2003*).
- Slika 1.5** Mogući ishodi ispitivanja biološke ekvivalentnosti dva leka u zavisnosti od dobijenih raspona 90% *CI* za primarne farmakokinetičke parametre. *BE* - biološka ekvivalentnost; *PE* - procenjena vrednost poređenja (engl. *point estimate*); *CI* - interval poverenja (prilagođeno iz *Wang et al, 2020*).
- Slika 1.6** Faktori koje treba uzeti u obzir pri proceni prihvatljivosti zamene lekova. *AEDs* - antiepileptici (engl. *Antiepileptic drugs*); *AS* - aktivna supstanca; *MR* - lekovi sa modifikovanim oslobađanjem (engl. *Modified release*); *NTIs* - lekovi uske terapijske širine (engl. *Narrow therapeutic index*); *SPC* - sažetak karakteristika leka (engl. *Summary of product characteristics*); *TDS* - transdermalni sistemi; *PIL* - Uputstvo za pacijenta (engl. *Patient information leaflet*).
- Slika 3.1** Prilagođeno indirektno poređenje studija biološke ekvivalentnosti 1, 2 i 3. *GEN1*, *GEN2*, *GEN3* - generički lekovi ispitivani u studijama 1, 2 i 3, redom; *R* - referentni lek.
- Slika 4.1** Pojedinačne vrednosti koncentracija klopidogrela u funkciji vremena, za sve ispitanike iz Studija A i B, u linearnom (*Linear*) i semi-logaritamskom (*Log*) prikazu. Koncentracija je izražena kao ng/mL, a vreme kao h.
- Slika 4.2** Pojedinačne vrednosti koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena, za sve ispitanike iz Studija A i B, u linearnom (*Linear*) i semi-logaritamskom (*Log*) prikazu. Koncentracija je izražena kao µg/mL, a vreme kao h.
- Slika 4.3** Srednje vrednosti koncentracija klopidogrela u funkciji vremena, za Studiju A, u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) prikazu.
- Slika 4.4** Srednje vrednosti koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena za Studiju A u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) prikazu.
- Slika 4.5** Srednje vrednosti koncentracija klopidogrela u funkciji vremena za Studiju B u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) prikazu.

- Slika 4.6** Srednje vrednosti koncentracija klopidogrel karboksilne kiseline u funkciji vremena za Studiju B u linearnom (*I*) i semi-logaritamskom (*II*) prikazu.
- Slika 4.7** Šematski prikaz početnog združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela (*CLO*) i klopidogrel karboksilne kiseline (*CLO-CA*) (Model 1). *CLO-TH* - klopiogrel tiol;  $CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{aM}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iaM}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.
- Slika 4.8** Odnos izmerenih vrednosti (*DV*) i populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*) za Model 1. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.9** Odnos izmerenih vrednosti (*DV*) i individualnih modelom predviđenih vrednosti (*IPRED*) za Model 1. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.10** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*) za Model 1. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.11** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i vremena posle doze (*TAD*) za Model 1. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u µg/mL. Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.12** Šematski prikaz združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela (*CLO*) i klopidogrel karboksilne kiseline (*CLO-CA*) sa dvoprostronim modelom za *CLO-CA* (Model 2a). *CLO-TH* - klopiogrel tiol;  $CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{aM}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iaM}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.



- Slika 4.13** Odnos izmerenih vrednosti ( $DV$ ) i populacionih predviđenih vrednosti ( $PRED$ ) za Model 2a. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.14** Odnos izmerenih vrednosti ( $DV$ ) i individualnih modelom predviđenih vrednosti ( $IPRED$ ) za Model 2a. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.15** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala ( $CWRES$ ) i populacionih predviđenih vrednosti ( $PRED$ ) za Model 2a. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.16** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala ( $CWRES$ ) i vremena posle doze ( $TAD$ ) za Model 2a. Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.17** Šematski prikaz združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela ( $CLO$ ) i klopidogrel karboksilne kiseline ( $CLO-CA$ ) sa vremenom odlaganja procesa resorpcije (Model 4).  $CLO-TH$  - klopiogrel tiol;  $CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{aM}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iaM}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $T_{lag}$  - vreme odlaganja procesa resorpcije;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.
- Slika 4.18** Šematski prikaz združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela ( $CLO$ ) i klopidogrel karboksilne kiseline ( $CLO-CA$ ) sa tranzitnim modelom resorpcije (Model 5).  $CLO-TH$  - klopiogrel tiol;  $CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{aM}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iaM}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;  $F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_a$  - konstanta brzine resorpcije;  $K_{tr}$  - konstanta brzine tranzita;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.
- Slika 4.19** Šematski prikaz finalnog združenog strukturnog farmakokinetičkog modela klopidogrela ( $CLO$ ) i klopidogrel karboksilne kiseline ( $CLO-CA$ ) (Model 10).  $CLO-TH$  - klopiogrel tiol;  $CL_{iaM}$  - klirens neaktivnog metabolita;  $CL_P$  - klirens nepromenjenog leka;  $F$  - biološka raspoloživost;  $F_{aM}$  - frakcija leka metabolisana do aktivnog metabolita;  $F_{iaM}$  - frakcija metabolisana do neaktivnog metabolita;

$F_P$  - frakcija preostalog nepromenjenog leka;  $K_{tr}$  - konstanta brzine tranzita;  $Q_h$  - protok plazme kroz jetru;  $Q_{iaM}$  - interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita;  $V_{c,iaM}$  - volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{p,iaM}$  - volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita;  $V_{c,P}$  - volumen distribucije nepromenjenog leka;  $V_h$  - volumen hepatičkog prostora.

- Slika 4.20** Odnos izmerenih vrednosti ( $DV$ ) i populacionih predviđenih vrednosti ( $PRED$ ) za finalni model (Model 10). Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.21** Odnos izmerenih vrednosti ( $DV$ ) i individualnih modelom predviđenih vrednosti ( $IPRED$ ) za finalni model (Model 10). Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.22** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala ( $CWRES$ ) i populacionih predviđenih vrednosti ( $PRED$ ) za finalni model (Model 10). Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.23** Odnos uslovnih ponderisanih reziduala ( $CWRES$ ) i vremena posle doze ( $TAD$ ) za finalni model (Model 10). Koncentracije klopidogrela predstavljene su ljubičastim krugovima i izražene su u ng/mL, a koncentracije klopidogrel karboksilne kiseline plavim krugovima i izražene su u  $\mu\text{g/mL}$ . Puna plava linija predstavlja liniju nulte vrednosti, a isprekidana crvena linija regresionu liniju.
- Slika 4.24** Vizuelna prediktivna provera finalnog modela za klopidogrel. Izmerene koncentracije označene su plavim rombovima. Puna crvena linija predstavlja medijanu, a isprekidane crvene linije 5. i 95. percentil predviđenih podataka. Osenčene crvene površine predstavljaju 95% interval poverenja ( $CI$ ) za simulirane medijane, dok osenčene ljubičaste površine predstavljaju 95%  $CI$  za 5. i 95. percentil predviđenih podataka.
- Slika 4.25** Vizuelna prediktivna provera finalnog modela za klopidogrel karboksilnu kiselinu. Izmerene koncentracije označene su plavim rombovima. Puna crvena linija predstavlja medijanu, a isprekidane crvene linije 5. i 95. percentil predviđenih podataka. Osenčene crvene površine predstavljaju 95% interval poverenja ( $CI$ ) za simulirane medijane, dok osenčene ljubičaste površine predstavljaju 95%  $CI$  za 5. i 95. percentil predviđenih podataka.

## 8.2 Spisak Tabela

- Tabela 1.1** Raspon srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara klopidogrela posle *p.o.* primene pojedinačnih doza klopidogrela od 75 mg i 300 mg
- Tabela 1.2** Raspon srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara klopidogrel karboksilne kiseline posle *p.o.* primene pojedinačne doze klopidogrela od 75 mg i 300 mg
- Tabela 1.3** Farmakokinetički parametri klopidogrela posle *i.v.* primene pojedinačnih doza klopidogrela od 75 mg, 150 mg i 300 mg
- Tabela 1.4** Farmakokinetički parametri klopidogrel karboksilne kiseline posle *i.v.* primene pojedinačnih doza klopidogrela od 75 mg, 150 mg i 300 mg
- Tabela 1.5** Kriterijumi za utvrđivanje međusobne zamenjivosti lekova u Republici Srbiji
- Tabela 3.1** Generički lekovi uključeni u analizu na osnovu sekundarnih podataka iz studija biološke ekvivalentnosti sprovedenih u svrhu registracije ovih lekova, za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu
- Tabela 3.2** Demografske karakteristike i biohemijski parametri ispitanika iz Studija A i B
- Tabela 4.1** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN1* sa generičkim lekovima *GEN2* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.2** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN2* sa generičkim lekovima *GEN3* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.3** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN3* sa generičkim lekovima *GEN4* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.4** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN4* sa generičkim lekovima *GEN5* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.5** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN5* sa generičkim lekovima *GEN6* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.6** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN6* sa generičkim lekovima *GEN7* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.7** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN7* sa generičkim lekovima *GEN8* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

- Tabela 4.8** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN8* sa generičkim lekovima *GEN9* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.9** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN9* sa generičkim lekovima *GEN10* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.10** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN10* sa generičkim lekovima *GEN11* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.11** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN11* sa generičkim lekovima *GEN12* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.12** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN12* sa generičkim lekovima *GEN13* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.13** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN13* sa generičkim lekovima *GEN14* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.14** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN14* sa generičkim lekovima *GEN15* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.15** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN15* sa generičkim lekovima *GEN16*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.16** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN16* sa generičkim lekovima *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*; korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.17** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrela dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem generičkog leka *GEN17* sa generičkim lekovima *GEN-A* i *GEN-B*, i generičkog leka *GEN-A* sa generičkim lekom *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.18** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN3* sa generičkim lekovima *GEN9*, *GEN10*, *GEN14*, *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.19** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN9* sa generičkim lekovima *GEN10*, *GEN14*, *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode

- Tabela 4.20** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN10* sa generičkim lekovima *GEN14*, *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.21** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN14* sa generičkim lekovima *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.22** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN15* sa generičkim lekovima *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.23** Vrednosti *PE* i 90% *CI* za  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  klopidogrel karboksilne kiseline dobijene prilagođenim indirektnim poređenjem između generičkog leka *GEN17* sa generičkim lekovima *GEN-A* i *GEN-B*, i generičkog leka *GEN-A* sa generičkim lekom *GEN-B*, korišćenjem homoscedastične metode
- Tabela 4.24** Rezultati procene biološke ekvivalentnosti dobijeni prilagođenim indirektnim poređenjem između svih kombinacija parova generičkih lekova (*GEN1* - *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*) za klopidogrel
- Tabela 4.25** Rezultati procene biološke ekvivalentnosti dobijeni prilagođenim indirektnim poređenjem između parova generičkih lekova (*GEN3*, *GEN9*, *GEN10*, *GEN14*, *GEN15*, *GEN17*, *GEN-A* i *GEN-B*), za klopidogrel karboksilnu kiselinu
- Tabela 4.26** Rezultati neprostorne analize za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu zbirno za Studiju A i Studiju B
- Tabela 4.27** Rezultati neprostorne analize za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu za Studiju A
- Tabela 4.28** Rezultati neprostorne analize za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu za Studiju B
- Tabela 4.29** Rezultati ispitivanja biološke ekvivalentnosti generičkog i referentnog leka u Studijama A i B za klopidogrel i klopidogrel karboksilnu kiselinu
- Tabela 4.30** Direktno poređenje farmakokinetičkih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline između Studije A i Studije B
- Tabela 4.31** Direktno poređenje farmakokinetičkih parametara klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline između generičkih lekova *GEN-A* i *GEN-B*
- Tabela 4.32** Demografske karakteristike i biohemijski parametri ispitanika iz obe studije
- Tabela 4.33** Procena strukturnih parametara početnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 1)

- Tabela 4.34** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 1)
- Tabela 4.35** Procena strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 2a)
- Tabela 4.36** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 2a)
- Tabela 4.37** Procena strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 2b i Model 2c)
- Tabela 4.38** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 2b i Model 2c)
- Tabela 4.39** Prikaz testiranih modela procesa resorpcije klopidogrela u okviru razvoja finalnog modela
- Tabela 4.40** Procena strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 9)
- Tabela 4.41** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 9)
- Tabela 4.42** Procena finalnih strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 10)
- Tabela 4.43** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline (Model 10)
- Tabela 4.44** Prikaz karakteristika ključnih testiranih modela tokom razvoja finalnog združenog modela klopidogrela klopidogrel karboksilne kiseline zaključno sa finalnim modelom
- Tabela 4.45** Procena strukturnih parametara finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 10%
- Tabela 4.46** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne finalnog greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 10%
- Tabela 4.47** Procena strukturnih parametara finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 15%

- Tabela 4.48** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške finalnog združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline u kome je vrednost  $F_{aM}$  fiksirana na 15%
- Tabela 4.49** Procena finalnih strukturnih parametara združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, dobijenih *SIR* tehnikom, za Model 10
- Tabela 4.50** Procena varijabilnosti parametara i rezidualne greške združenog populacionog farmakokinetičkog modela klopidogrela i klopidogrel karboksilne kiseline, dobijenih *SIR* tehnikom, za Model 10

### 8.3 Skraćenice i simboli

<i>ABCBI</i>	Adenozin-trifosfat vezujući kasetni transporter B subfamilije 1 (engl. <i>ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1</i> )
<i>adjPE</i>	Prilagođena procenjena vrednost poređenja (engl. <i>adjusted point estimate</i> )
<i>ADP</i>	Adenozin-difosfat
<i>AED</i>	Antiepileptik (engl. <i>antiepileptic drug</i> )
<i>AEMPS</i>	Agencija za lekove Španije (engl. <i>Spanish Agency for Medicines and Health Products</i> )
<i>AIC</i>	<i>Akaike</i> -ov informacioni kriterijum (engl. <i>Akaike information criterion</i> )
<i>ALIMS</i>	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
<i>ALT</i>	Alanin transaminaza
<i>ANOVA</i>	Analiza varijanse
<i>AS</i>	Aktivna supstanca
<i>AST</i>	Aspartat transaminaza
<i>AUC<sub>0-inf</sub></i>	Površina ispod <i>C-t</i> krive od 0 do beskonačnosti
<i>AUC<sub>0-t</sub></i>	Površina ispod <i>C-t</i> krive od 0 do poslednje izmerene koncentracije
<i>AUMC</i>	Površina ispod prvog statističkog momenta
<i>BE</i>	Biološka ekvivalentnost
<i>BIC</i>	<i>Bajes</i> -ov informacioni kriterijum (engl. <i>Bayesian information criterion</i> )
<i>BMI</i>	Indeks telesne mase (engl. <i>body mass index</i> )
<i>CES</i>	Karboksilesteraza
<i>CI</i>	interval poverenja (engl. <i>confidence interval</i> )
<i>CL/F</i>	Prividni peroralni klirens
<i>C<sub>last</sub></i>	Poslednja izmerena koncentracija leka u plazmi
<i>CL<sub>iaM</sub></i>	Klirens neaktivnog metabolita
<i>CLO</i>	Klopidogrel
<i>CLO-CA</i>	Klopidogrel karboksilna kiselina
<i>CLO-TH</i>	Klopidogrel tiol
<i>CL<sub>P</sub></i>	Klirens nepromenjenog leka
<i>C<sub>max</sub></i>	Maksimalna koncentracija leka u plazmi
<i>C-t</i>	Kriva koncentracija - vreme
<i>CV</i>	Koeficijent varijacije
<i>CWRES</i>	Uslovni ponderisani reziduali (engl. <i>conditional weighted residuals</i> )
<i>CYP450</i>	Citohrom P450



<i>df</i>	Stepeni slobode (engl. <i>degrees of freedom</i> )
<i>DV</i>	Zavisna promenljiva (engl. <i>dependent variable</i> ), izmerene koncentracije
<i>EM</i>	Ekstenzivni metabolizeri (engl. <i>extensive metabolisers</i> )
<i>EMA</i>	Evropska agencija za lekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
<i>EPAR</i>	Javni izveštaj procene Evropske agencije za lekove (engl. <i>European Public Assessment Report</i> )
<i>F</i>	Biološka raspoloživost
<i>F<sub>st</sub></i>	Relativna biološka raspoloživost za odgovarajuću studiju
<i>F<sub>aM</sub></i>	Frakcija doze metabolisana do aktivnog metabolita klopidogrel tiola
<i>FDA</i>	Američka uprava za hranu i lekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
<i>F<sub>gen_st</sub></i>	Relativna biološka raspoloživost generičkog leka za odgovarajuću studiju
<i>F<sub>iaM</sub></i>	Frakcija doze metabolisana do neaktivnog metabolita klopidogrel karboksilne kiseline
<i>fix</i>	Fiksirana vrednost
<i>F<sub>P</sub></i>	Frakcija nepromenjenog leka
<i>FR</i>	Frakcioni parametar
<i>GEN</i>	Generički lek
<i>GOF</i>	Ispravnost podešavanja (engl. <i>goodness-of-fit</i> )
<i>HALMED</i>	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
<i>HMA</i>	Mreža nacionalnih agencija za lekove (engl. <i>Heads of Medicines Agencies</i> )
<i>HPLC-MS</i>	Visokoeфикасна tečna hromatografija sa masenom spektrometrijom (engl. <i>high performance liquid chromatography with mass spectrometry</i> )
<i>HPRA</i>	Agencija za lekove Irske (engl. <i>Health Products Regulatory Authority</i> )
<i>IIV</i>	Interindividualna varijabilnost parametra
<i>IM</i>	Umereni metabolizeri (engl. <i>intermediate metabolisers</i> )
<i>IOV</i>	Varijabilnost između ciklusa primene leka (engl. <i>interoccasional variability</i> )
<i>IPRED</i>	Individualne modelom predviđene vrednosti koncentracija
<i>JAZMP</i>	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
<i>K<sub>a</sub></i>	Konstanta brzine resorpcije
<i>K<sub>el</sub></i>	Konstanta brzine eliminacije
<i>K<sub>tr</sub></i>	Konstanta brzine tranzita
<i>LSM</i>	Srednje vrednosti najmanjih kvadrata (engl. <i>least square means</i> )
<i>MR</i>	Lekovi sa modifikovanim oslobađanjem (engl. <i>modified release</i> )
<i>MRT</i>	Srednje vreme zadržavanja (engl. <i>mean residence time</i> )
<i>MSE</i>	Srednja greška kvadrata odstupanja (engl. <i>mean square error</i> )

<i>MTT</i>	Srednje vreme tranzita (engl. <i>mean transit time</i> )
<i>n</i>	Broj ispitanika
<i>NHS</i>	Služba javnog zdravlja (engl. <i>National Health Services</i> )
<i>NLME</i>	Nelinearno modelovanje kombinovanih efekata (engl. <i>nonlinear mixed effects</i> )
<i>NTI</i>	Lekovi uske terapijske širine (engl. <i>narrow therapeutic index</i> )
<i>OFV</i>	Vrednost objektivne funkcije (engl. <i>objective function value</i> )
<i>P2Y12</i>	Purinski receptor P2Y, G-protein spregnuti, 12
<i>PAR</i>	Javni izveštaj procene Mreže nacionalnih agencija za lekove (engl. <i>Public Assessment Report</i> )
<i>PBPK</i>	Fiziološki zasnovani farmakokinetički (engl. <i>physiologically based pharmacokinetic</i> )
<i>PBPK-PD</i>	Fiziološki zasnovani farmakokinetičko-farmakodinamički (engl. <i>physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic</i> )
<i>PD</i>	Farmakodinamika (engl. <i>pharmacodynamics</i> )
<i>PE</i>	Procenjena vrednost poređenja (engl. <i>point estimate</i> )
<i>P-gp</i>	P-glikoprotein
<i>PI</i>	Informacije o propisivanju (engl. <i>prescribing information</i> )
<i>PIL</i>	Uputstvo za pacijenta (engl. <i>Patient information leaflet</i> )
<i>PM</i>	Slabi metabolizeri (engl. <i>poor metabolisers</i> )
<i>PRED</i>	Populacione predviđene vrednosti koncentracija
<i>PRU</i>	<i>P2Y12</i> reakciona jedinica (engl. <i>P2Y12 reaction unit</i> )
$Q_h$	Protok plazme kroz jetru
$Q_{iaM}$	Interkompartmentalni klirens neaktivnog metabolita
<i>R</i>	Referentni lek
<i>RM</i>	Brzi metabolizeri (engl. <i>rapid metabolisers</i> )
<i>RSE</i>	Relativna standardna greška
<i>SD</i>	Standardna devijacija
$SD_{pooled}$	Standardna devijacija indirektnog poređenja
<i>SE</i>	Standardna greška
$SE_{(d)}$	Standardna greška indirektnog poređenja
<i>SIR</i>	tehnika uzorkovanja i reuzorkovanja po značajnosti (engl. <i>sampling importance resampling</i> )
<i>SPC</i>	Sažetak karakteristika leka (engl. <i>Summary of product characteristics</i> )
$T_{1/2el}$	Poluvreme eliminacije
<i>TAD</i>	Vreme posle doze
<i>TDS</i>	Transdermalni sistemi

$T_{lag}$	Vreme odlaganja procesa resorpcije
$T_{max}$	Vreme do postizanja $C_{max}$
UGT2B7	Uridin-5'-difosfo-glukuroniltransferaza 2B7
UM	Ultra brzi metabolizeri (engl. <i>ultrarapid metabolisers</i> )
$V_{c,iaM}$	Volumen centralnog prostora neaktivnog metabolita
$V_{cP}$	Volumen distribucije nepromenjenog leka
$V_d/F$	Prividni peroralni volumen distribucije
$V_h$	Volumen hepatičkog prostora
$V_{p,iaM}$	Volumen perifernog prostora neaktivnog metabolita
VPC	Vizuelna prediktivna provera (engl. <i>visual predictiv check</i> )
$W_a$	Aditivna rezidualna greška
$W_p$	Proporcionalna rezidualna greška

## 8.4 NONMEM kod finalnog modela

```
$PROBLEM PK CLOP
$INPUT ID TIME DV PREP PERIOD SEQ OBSID AMT STUDY CENS LIMIT FORM BW EVID MDV
TYPE CMT
$DATA dataset.csv
$SUBROUTINE ADVAN6 TRANS1 TOL=4
$MODEL NCOMP=7
      COMP=(DEPOT) ; gut (oral dosing) CMT 1
      COMP=(LIVER) ; hepatic CMT2
      COMP=(CONC_PAR) ; central CMT 3 parent
      COMP=(CONC_MET) ; central CMT 4 metabolite
      COMP=(PERI_MET) ; peripheral CMT 5 metabolite
      COMP=(TRANS2); CMT6 - trans CMT1
      COMP=(TRANS3); CMT7_ - trans CMT2

$PK
;IOV~~~~~
OCC1=0
IF(PERIOD.EQ.1) OCC1=1
OCC2=0
IF(PERIOD.EQ.2) OCC2=1

IOV_F= OCC1*ETA(7)+OCC2*ETA(8)
IF(STUDY.EQ.2) IOV_F=OCC1*ETA(9)+OCC2*ETA(10)
IOV_MTT= OCC1*ETA(11)+OCC2*ETA(12)
IF(STUDY.EQ.2) IOV_MTT=OCC1*ETA(13)+OCC2*ETA(14)

;tranzit model - hard coded tranzit compartments~~~~~
TVMTT=THETA(3)
IF(STUDY.EQ.2) TVMTT=THETA(12)
MTT=TVMTT*EXP(ETA(4))+IOV_MTT
KTR=3/MTT
K16=KTR
K67=KTR
K72=KTR

; rel. bioavailability (RBA) ~~~~~
FLF1=1*EXP(ETA(5))+IOV_F)
IF(STUDY.EQ.2) FLF1=1*EXP(ETA(6))+IOV_F)
PREPF=THETA(4)
IF(STUDY.EQ.2) PREPF=THETA(11)

IF(PREP.EQ.2) F1=FLF1
IF(PREP.EQ.1) F1=FLF1*PREPF

;PARENT MODEL PARAMETERS ~~~~~
CL=(THETA(1)*((BW/70)**0.75))*EXP(ETA(15))
TVV3 = THETA(2)*(BW/70)
V3=TVV3*EXP(ETA(1))
K32=CL/V3

TVKAH = THETA(10)
KAH=TVKAH

S3 = V3/1000
```

TVFR1=THETA(5)  
IF(STUDY.EQ.2) TVFR1=THETA(13)

FR1=TVFR1\*EXP(ETA(16))  
IF(STUDY.EQ.2) FR1=TVFR1\*EXP(ETA(17))

FR2=(TVFR1+1)/(7.33)  
FMNM= (FR1/(1+FR1+FR2)) ; fraction metabolised to inactive metabolite  
FMAM= (FR2/(1+FR1+FR2)) ; fraction metabolised to active metabolite  
FP=1/(1+FR1+FR2); fraction of unmetabolized parent drug

;METABOLITE MODEL PARAMETERS~~~~~  
CLM=(THETA(6)\*((BW/70)\*\*0.75))\*EXP(ETA(2)); apprent clearance for metabolite CLM/F  
V4=(THETA(7)\*(BW/70))\*EXP(ETA(3)); apprent central volume for metabolite V4/F  
QM=THETA(8)\*((BW/70)\*\*0.75); apprent intercompartmental clearance for metabolite qM/F  
V5=THETA(9)\*(BW/70); apprent peripheral volume for metabolite V5/F

S4=V4

K40=CLM/V4  
K45=QM/V4  
K54=QM/V5

MPR=0.9565; metabolite-to-parent ratio

\$DES

DADT(1)= - KTR\*A(1) ; absorption from depot  
DADT(2)= KTR\*A(7)-KAH\*A(2) + K32\*A(3); hepatic CMT  
DADT(3)= KAH\*FP\*A(2) - K32\*A(3); Central CMT parent  
DADT(4)= KAH\*FMNM\*A(2)\*MPR - K40\*A(4) - K45\*A(4) + K54\*A(5); Central CMT metabolite  
DADT(5)= K45\*A(4) - K54\*A(5) ; Peripheral CMT- metabolite  
DADT(6)= KTR\*A(1)-KTR\*A(6); tranzit CMT 1  
DADT(7)= KTR\*A(6)-KTR\*A(7); tranzit CMT 2

\$ERROR

CP=A(3)/S3  
CM=A(4)/V4  
IF(TYPE.EQ.1 )IPRED=CP  
IF(TYPE.EQ.2) IPRED=CM  
IPRED=F

IF(STUDY.EQ.1) Y=IPRED \*(1+EPS(1))  
IF(STUDY.EQ.2) Y=IPRED \* (1+EPS(2))  
IF(Y.LE.0) Y=0.1

IRES= DV-IPRED  
W = SQRT(IPRED)  
IF(W.EQ.0) W=1  
IWRES=IRES/(W)

\$THETA

(89.5) FIX ; CL  
(0, 218) ; V3  
(0, 0.47) ; MTT\_ST\_A  
(0, 1.08) ; RBA\_ST\_A  
(119) ; FR1\_ST\_A  
(0, 8.7) ; CLM

(0, 23.7) ; V5  
(0, 10.8) ; QM  
(0, 61.3) ; V6  
(33.3) FIX ; KAH  
(0, 0.96) ; RBA\_ST\_B  
(0, 0.41) ; MTT\_ST\_B  
(76.8) ; FR1\_ST\_B

\$OMEGA  
0.21 ; IIV V3  
0 FIX ; IIV CLM  
0.0628 ; IIV V4  
0 FIX ; IIV MRT  
0.182 ; IIV F1\_ST\_A  
0.067 ; IIV F1\_ST\_B

\$OMEGA BLOCK(1)  
0.00779 ; IOV\_F1\_ST\_A  
\$OMEGA BLOCK(1) SAME  
\$OMEGA BLOCK(1)  
0.054 ; IOV\_F1\_ST\_B  
\$OMEGA BLOCK(1) SAME  
\$OMEGA BLOCK(1)  
0.0647 ; IOV\_F1\_ST\_A  
\$OMEGA BLOCK(1) SAME  
\$OMEGA BLOCK(1)  
0.0755 ; IOV\_F1\_ST\_B  
\$OMEGA BLOCK(1) SAME

\$OMEGA  
0 FIX ; IIV\_CL  
0.529 ; IIV\_FR1\_ST\_A  
0.0776 ; IIV\_FR1\_ST\_B

\$\$SIGMA  
0.176 ; Prop.RE  
0.0864 ; Prop.RE

\$ESTIMATION METHOD=COND INTER MAXEVAL=9999 NOABORT SIG=3

\$\$COVARIANCE  
\$TABLE

## 9 BIOGRAFIJA KANDIDATA

Zorica Pejčić rođena je 19.11.1967. godine u Vlasotincu. Farmaceutski fakultet - Univerzitet u Beogradu upisala je 1986. godine, a diplomirala 1991. godine sa prosečnom ocenom 8,67. Na Katedri za farmakokinetiku, Farmaceutskog fakulteta - Univerzitet u Beogradu, 2001. godine završila je posle diplomске magistarske studije odbranom magistarskog rada pod nazivom „Procena farmakokinetike i rezidua diklofenaka u svinja“. Na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju 2018. godine upisala je doktorske akademske studije iz naučne oblasti Farmakokinetika i klinička farmacija.

Od 1991-1995. godine radila je u apotekarskoj praksi, a zatim započinje rad na Katedri za farmakologiju i toksikologiju, Fakulteta veterinarske medicine - Univerzitet u Beogradu, u zvanju asistenta-pripravnika, a zatim, asistenta. Na ovom fakultetu, učestvovala je u nastavi i istraživačkim projektima u oblasti farmakologije i toksikologije.

Od sredine 2005. godine radi u Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (*ALIMS*), prvih 5 godina na proceni dokumentacije o kvalitetu leka, a od 2010. godine (i dalje), radi na proceni dokumentacije o efikasnosti i bezbednosti leka, pre svega farmakokinetičkih i studija biološke raspoloživosti i biološke ekvivalentnosti. Stručno se usavršavala na više od 30 naučnih i stručnih skupova u zemlji i inostranstvu, kao i u projektima saradnje *ALIMS* sa drugim evropskim agencijama za lekove, koji su se bavili temama iz oblasti farmakokinetike, farmaceutske tehnologije, biofarmacije i farmaceutske regulative.

Bila je predavač po pozivu na VII i VIII Kongresu farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, u Beogradu 2018. i 2022. godine.

Od 2020. godine angažovana je u nastavi specijalizacije Biološki lekovi na Farmaceutskom fakultetu - Univerzitet u Beogradu.

Koautor je praktikuma „Veterinarska receptura“ za studente veterinarske medicine.

Objavila je više radova u domaćim i međunarodnim časopisima i imala veći broj saopštenja na skupovima nacionalnog i međunarodnog karaktera. Iz doktorske disertacije objavila je sledeće radove i saopštenja:

1. Zorica Pejčić, Katarina Vučićević, Alfredo García-Arieta, Branislava Miljković. Adjusted indirect comparisons to assess bioequivalence between generic clopidogrel products in Serbia. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85: 2059-65. doi: 10.1111/bcp.13997
2. Zorica Pejčić, Valentina Topić Vučenović, Branislava Miljković, Katarina M. Vučićević. Integrating clopidogrel's first pass effect in a joint semi-physiological population pharmacokinetic model of the drug and its inactive carboxylic acid metabolite. *Pharmaceutics.* 2024; 16(5): 685. doi: 10.3390/pharmaceutics16050685.
3. Zorica Pejčić, Branislava Miljković, Valentina Topić Vučenović, Katarina Vučićević. Review of lists and recommendations for interchangeability of medicines across countries. *Arh Farm.* 2024; 74: 540 – 55.
4. Zorica Pejčić, Katarina Vučićević, Alfredo García-Arieta, Branislava Miljković. Primena metode prilagođenog indirektnog poređenja u proceni biološke ekvivalentnosti i zamenjivosti generičkih lekova – primer klopidogrela (VIII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem. 12-15.10.2022. Beograd. *Arh Farm.* 2022; 72(4S): S262-S263.
5. Zorica Pejčić, Valentina Topić Vučenović, Branislava Miljković, Katarina Vučićević. Joint population pharmacokinetic model for clopidogrel and its inactive carboxylic acid metabolite. 32nd Population Approach Group Europe (PAGE 32), 25-28 June 2024, Rome, Italy. Abstr 11208 [www.page-meeting.org/?abstract=11208] ISSN 1871-6032.

## 10 IZJAVE

### 10.1 Izjava o autorstvu

#### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Зорица Пејчић

Број индекса 28/2018

#### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Примена статистичких приступа у процени брзине и степена ресорпције и развој популационог фармакокинетичког модела клопидогрела и његовог метаболита клопидогрел карбоксилне киселине из генеричких лекова“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, \_\_\_\_\_

Потпис аутора

\_\_\_\_\_



## 10.2 Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

### Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Зорица Пејчић

Број индекса 28/2018

Студијски програм Фармакокинетика и клиничка фармација

Наслов рада „Примена статистичких приступа у процени брзине и степена ресорпције и развој популационог фармакокинетичког модела клопидогрела и његовог метаболита клопидогрел карбоксилне киселине из генеричких лекова“

Ментор др сц. Катарина Вучићевић, ред. проф.

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, \_\_\_\_\_

**Потпис аутора**

\_\_\_\_\_

### 10.3 Izjava o korišćenju

#### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Примена статистичких приступа у процени брзине и степена ресорпције и развој популационог фармакокинетичког модела клопидогрела и његовог метаболита клопидогрел карбоксилне киселине из генеричких лекова“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

**3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, \_\_\_\_\_

**Потпис аутора**

\_\_\_\_\_

1. **Ауторство.** Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.