

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА**

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ - ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Зорице Пејчић.

На основу Одлуке број 2773/2 од 21.11.2024. године Наставно-научно веће Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета, именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње мр сц. Зорице Пејчић под називом:

„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:

1. Др сц. Катарина Вучићевић, редовни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет,
Катедра за фармакокинетику и клиничку фармацију
Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација

Комисија у саставу:

1. Др сц. Бранислава Миљковић - председник Комисије, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет. Ужа научна област:
Фармакокинетика
2. Др сц. Марија Јовановић, ванредни професор, Универзитет у Београду -
Фармацеутски факултет. Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка
фармација
3. Др сц. Валентина Топић Вученовић, доцент, Универзитет у Бањој Луци -
Медицински факултет. Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка
фармација

Након прегледа приложене докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета следећи извештај.

ИЗВЕШТАЈ

1. Приказ садржаја докторске дисертације

Кандидаткиња мр сц. Зорица Пејчић је написала 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” на 136 страна, писаних латиничним писмом, фонтом *Times New Roman*, величине 12 и са једноструким проредом. Ова теза је подељена у 8 поглавља: *Уводна разматрања* (20 страна), *Циљеви истраживања* (1 страна), *Материјали и методе* (12 страна), *Резултати* (56 страна), *Дискусија* (16 страна), *Закључак* (1 страна), *Литература* (12 страна) и *Прилози* (16 страна). Садржи укупно 25 слика, 50 табела, 162 литературна навода и 4 прилога. У складу са захтевима на почетку се налази *Сажетак/Abstract*, а на крају биографија кандидаткиње и потписане изјаве о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације.

На почетку поглавља *Уводна разматрања* налази се кратки осврт на историјат, индикације, механизам дејства и примену клопидогрела. Након тога, следи опис фармакокинетичких карактеристика лека, уз издвојено потпоглавље које је посвећено интер- и интраиндивидуалној варијабилности фармакокинетике клопидогрела. У овом потпоглављу разматра се генетски полиморфизам ензима који учествују у метаболизму клопидогрела, пре свега цитохром П 450 (енгл. *cytochrome P450 - CYP*) 2C19, који је један од главних узрока интериндивидуалне варијабилности у одговору на овај лек. У наставку, укратко су описани фармакометријски модели клопидогрела, и то популациони фармакокинетички, популациони фармакодинамички и физиолошки засновани фармакокинетички модели клопидогрела, који су до сада развијени. У следећој целини, која пружа информације о брзини и степену ресорпције као основи биолошке еквивалентности, објашњавају се основни принципи испитивања биолошке еквивалентности, регулаторно прихваћеног приступа при регистрацији генеричких лекова, који омогућава потврду еквивалентне ефикасности и безбедности генеричког у поређењу са референтним леком. Поред тога, наведене су најзначајније карактеристике студија биолошке еквивалентности у погледу дизајна, услова испитивања, начина спровођења, анализе, обраде и тумачења добијених резултата, као и информације о испитивањима биолошке еквивалентности генеричких лекова клопидогрела. У завршном делу поглавља *Уводна разматрања* дат је осврт на генеричку замену лекова, са посебним нагласком на ризике које замена једног генеричког лека другим може да проузрокује у клиничкој пракси, посебно код лекова са варијабилном фармакокинетиком, какав је клопидогрел.

У оквиру поглавља *Циљеви истраживања* наведени су циљеви који се односе на процену и поређење брзине и степена ресорпције између генеричких лекова клопидогрела, разматрањем резултата доступних студија биолошке еквивалентности клопидогрела и његовог метаболита клопидогрел карбоксилне киселине, методама индиректног и директног поређења. Поред тога, циљеви укључују и математичко-статистичку карактеризацију и разматрање фактора варијабилности процеса ресорпције и диспозиције клопидогрела, као и његове конверзије до метаболита клопидогрел карбоксилне киселине, кроз грађење и валидацију популационог фармакокинетичког модела.

Део *Материјали и методе* у првом потпоглављу, *План испитивања и подаци*, садржи податке из јавних Извештаја процене европских регулаторних тела за 17 независних студија биолошке еквивалентности у којима су генерички лекови клопидогрела поређени са референтним леком (*Plavix, Sanofi*). Коришћени подаци укључују дизајн студија, број

испитаника, процењене вредности поређења (енгл. *point estimate* - *PE*) и 90% интервал поверења (енгл. *confidence interval* - *CI*), и приказани су табеларно. У наставку истог потпоглавља наведени су подаци о две студије биолошке еквивалентности, означене као Студија А и Студија Б, из којих потичу концентрације клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине коришћене у овом истраживању, као и табеларно приказане демографске карактеристике и биохемијски параметри испитаника из ових студија.

Друго потпоглавље, *Методологија*, састоји се из 3 целине. У првој целини описана је метода прилагођеног индиректног поређења којом су у овом истраживању поређени брзина и степен ресорпције генеричких лекова испитиваних у претходно описаним студијама биолошке еквивалентности. Описан је принцип ове методе, уз низ једначина које се примењују како би се на основу резултата 2 независне студије биолошке еквивалентности израчунао 90% *CI* индиректног поређења између генеричких лекова испитиваних у овим студијама. Принцип методе приказан је такође и шематски. Истакнута је примењивост методе прилагођеног индиректног поређења будући да користи јавно доступне, секундарне, податке из студија биолошке еквивалентности, као и да се на основу добијених резултата могу издвојити они генерички лекови за које се може сматрати да су међусобно биолошки еквивалентни, и потенцијално замењиви у пракси. Према доступним литературним подацима наведени су генерички лекови који су до сада поређени овом методом и истакнуто је да за клопидогрел није спроведено овакво истраживање. Друга целина садржи основне принципе непросторне анализе којом су обрађене концентрације клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине из 2 студије биолошке еквивалентности, као и основне принципе статистичке анализе добијених фармакокинетичких параметара у циљу процене *PE* и 90% *CI* између генеричког и референтног лека у свакој студији, у складу са препорукама актуелних регулаторних смерница за испитивање биолошке еквивалентности. Додатно, ова целина укључује и опис директног поређења средњих вредности процењених фармакокинетичких параметара клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине *Student t*-тестом, односно *Wilcoxon* тестом, које је спроведено између Студија А и Б, као и између генеричких лекова из ових студија. У трећој целини *Популациона фармакокинетичка анализа података* описане су основне карактеристике овог приступа применом методе нелинеарног моделовања комбинованих ефеката, према захтевима програма *NONMEM*[®]. Описан је поступак развоја модела који је у сагласности са стандардном процедуром моделовања, са фокусом на структурном и статистичком делу модела, за клопидогрел и клопидогрел карбоксилну киселину. Такође је описан поступак процене адекватности модела, као и методе за валидацију финалног модела. Модел је развијен коришћењем концентрација клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине из 2 горе наведене студије биолошке еквивалентности (Студија А и Студија Б).

Резултати истраживања наведени су у истоименом поглављу, у оквиру 3 потпоглавља. У првом потпоглављу представљени су резултати прилагођеног индиректног поређења генеричких лекова из 19 студија биолошке еквивалентности. Резултати *PE* и 90% *CI* параметара максимална концентрација лека у плазми (C_{max}) и површина испод криве концентрација - време од 0 до последње измерене концентрације (AUC_{0-t}) добијени прилагођеним индиректним поређењем свих комбинација парова генеричких лекова приказани су табеларно, и то за клопидогрел у 17 табела, а за клопидогрел карбоксилну киселину у 6 табела. Сумирани резултати процене биолошке еквивалентности између генеричких лекова за клопидогрел и клопидогрел карбоксилну киселину приказани су у 2 засебне табеле. У свим табелама овог потпоглавља означени су резултати 90% *CI* који су маргинално изван конвенционалног распона 80,00-125,00%, као и они који су унутар, односно изван проширеног распона 75,00-133,00%.

Друго потпоглавље садржи табеларно приказане резултате релевантних фармакокинетичких параметара добијених непросторном анализом концентрација клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине из Студија А и Б, као и директног

поређења фармакокинетичких параметара добијених овом анализом. Фармакокинетички параметри приказани су у 3 табеле, засебно за Студију А, за Студију Б и збирно за Студију А и Б. Такође су графички приказане појединачне, односно, средње вредности профила концентрација - време клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине у линеарном и семи-логаритамском приказу, за наведене студије. У наставку истог потпоглавља табеларно су приказани резултати статистичке анализе фармакокинетичких параметара C_{max} и AUC_{0-t} у циљу процене PE и $90\% CI$, односно биолошке расположивости генеричког и референтног лека за Студије А и Б, за клопидогрел и клопидогрел карбоксилну киселину. Додатно, табеларно су приказани и резултати директног поређења средњих вредности релевантних фармакокинетичких параметара клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине између Студије А и Студије Б, као и између генеричких лекова из ових студија.

Треће потпоглавље садржи резултате популационе фармакокинетичке анализе, а подељено је у 4 дела: *Дескриптивна анализа података, Грађење популационог здруженог модела клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине, Испитивање робустности финалног модела и Валидација финалног модела*. У првом делу табеларно су приказане демографске карактеристике и биохемијски параметри испитаника из обе студије. У следећем делу описан је процес развоја финалног популационог модела кроз приказ карактеристика, вредности процењених параметара и одговарајуће варијабилности за кључне моделе који су били прекретница у доношењу одлука током овог процеса, уз поређење ових модела преко објективне вредности функције (OFV), $Akaike$ -овог (AIC) и $Bayes$ -овог (BIC) информационог критеријума. Најзначајнији модели, као и финални модел, представљени су шематски, а њихови процењени параметри, као и одговарајућа варијабилност и резидуалне грешке представљени су табеларно. За кључне моделе приказани су дијагностички (енгл. *goodness-of-fit - GOF*) графици. У наставку су представљени резултати испитивања робустности финалног модела кроз варирање вредности фракције клопидогрела метаболизованог до активног метаболита клопидогрел тиола. Уместо 12% колико је примењено у финалном моделу, спроведена је анализа осетљивости са 10% и 15%, а резултати процене структурних параметара, као и варијабилности параметара и резидуалне грешке приказани су табеларно. У последњем делу овог потпоглавља дати су резултати валидације финалног модела добијени применом техника узорковања и реузорковања по значајности (енгл. *sampling importance resampling - SIR*) и визуелне предиктивне провере (енгл. *visual predictiv check - VPC*).

У оквиру поглавља *Дискусија* детаљно су коментарисани и образложени резултати истраживања уз поређење са подацима доступним у литератури. У овом делу такође је размотрена примењивост добијених резултата при међусобној замени генеричких лекова клопидогрела у клиничкој пракси.

У поглављу *Закључци* таксативно су наведени основни закључци изведени на основу резултата добијених у овом истраживању, а који су у сагласности са постављеним циљевима.

Литература обухвата списак референци (162) које су коришћене у оквиру ове докторске дисертације.

Поглавље *Прилози* обухвата 4 дела, *Списак Слика, Списак Табела, Скраћенице и симболи и NONMEM код финалног модела*.

2. Опис постигнутих резултата

У оквиру ове докторске дисертације извршено је поређење брзине и степена ресорпције генеричких лекова клопидогрела који су добили дозволу за стављање у промет у Републици Србији и/или Европској унији. Анализирани су доступни примарни и

секундарни подаци из студија биолошке еквивалентности, коришћењем метода индиректног и директног поређења.

Методом прилагођеног индиректног поређења обрађени су подаци из студија биолошке еквивалентности за 19 генеричких лекова клопидогрела, при чему је сваки генерички лек поређен појединачно са свим осталим генеричким лековима у погледу биолошке еквивалентности за клопидогрел. За 8 од 19 лекова ово поређење спроведено је такође и за клопидогрел карбоксилну киселину, будући да су били доступни одговарајући подаци и за овај метаболит. Резултати 90% *CI* за C_{max} и AUC_{0-t} који су унутар распона 75,00-133,00% сматрани су прихватљивим у смислу потврде биолошке еквивалентности. На основу добијених резултата утврђене су комбинације генеричких лекова клопидогрела које се могу сматрати међусобно биолошки еквивалентним и потенцијално замењивим у клиничкој пракси, за клопидогрел и клопидогрел карбоксилну киселину, односно, идентификовани су генерички лекови клопидогрела при чијој међусобној замени је потребан опрез. За клопидогрел су у највећем броју случајева вредности 90% *CI* за C_{max} и AUC_{0-t} биле унутар граница проширеног распона 75,00-133,00%. За C_{max} клопидогрела 90% *CI* био је у границама 75,00-133,00% у 147 од укупно 171 поређења (86%). Од наведених 147 поређења, код 108 поређења (73,5%) 90% *CI* био је унутар или незнатно изван распона 80,00-125,00%, док су код 24 поређења, односно у 14% од укупног броја поређења, добијене вредности биле изван распона 75,00-133,00%. За AUC_{0-t} клопидогрела у 148 од укупно 171 поређења (86,5%), 90% *CI* био је унутар распона 75,00-133,00%, док је код 23 поређења (13,5% од укупног броја) био изван овог распона. Код 120 поређења 90% *CI* био је унутар или незнатно изван граница конвенционалног распона 80,00-125,00%. Будући да је за потврду биолошке еквивалентности 2 генеричка лека потребно да 90% *CI* за оба параметра C_{max} и AUC_{0-t} буде унутар граница 75,00-133,00%, закључено је да је биолошка еквивалентност за клопидогрел потврђена за 130 парова, односно 76% свих поређења генеричких лекова, те се они могу сматрати потенцијално међусобно замењивим. Идентификовани су лекови који су биолошки еквивалентни са свим преосталим испитиваним лековима, затим лекови који са већином испитаних генеричких лекова нису биолошки еквивалентни, као и лекови који се могу сврстати између ових екстрема. Такође су идентификовани парови генеричких лекова код којих је 90% *CI* изван распона 75,00-133,00%, односно 70,00-143,00% за AUC_{0-t} и/или C_{max} , уз напомену да је ризик при замени већи за лекове код којих од овог распона одступа параметар AUC_{0-t} будући да је његов клинички значај већи у односу C_{max} . За клопидогрел карбоксилну киселину сви резултати 90% *CI* за AUC_{0-t} били су унутар распона 75,00-133,00%, као и велика већина резултата за C_{max} (92,8%, односно 26 од 28 поређења). При томе је 85,7% резултата за C_{max} и 93,4% за AUC_{0-t} , било унутар или незнатно изван строжег распона 80,00-125,00%, а само два поређења (7,1%) била су изван распона 75,00-133,00%. У складу са актуелним регулаторним захтевима који се примењују у процесу регистрације генеричких лекова клопидогрела, резултати који се односе на клопидогрел су основа за доношење закључака о биолошкој еквивалентности, док подаци о клопидогрел карбоксилној киселини служе као подршка овим резултатима. Добијени резултати су очекивани, када се узму у обзир варијабилност фармакокинетице клопидогрела, као и ограничења примењене индиректне методе, односно, не може се очекивати да 90% *CI* индиректног поређења за C_{max} и AUC_{0-t} између испитиваних генеричких лекова буде у потпуности у складу са конвенционалним распонем прихватљивости од 80,00-125,00%.

Непросторном фармакокинетичком анализом концентрација клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине у плазми испитаника доступних из Студија А и Б израчунати су одговарајући фармакокинетички параметри, који су затим поређени између ових студија. Директним поређењем средњих вредности добијених фармакокинетичких параметара установљено је да између Студија А и Б није било статистички значајних разлика у параметрима AUC_{0-t} и површина испод криве

концентрација - време од 0 до бесконачности (AUC_{0-inf}), али јесте у C_{max} , како за клопидогрел, тако и за клопидогрел карбоксилну киселину. Анализом добијених резултата C_{max} и AUC_{0-t} спроведеном у складу са актуелним препорукама Европске агенције за лекове, потврђена је биолошка еквивалентност генеричког и референтног лека у Студији А, као и генеричког и референтног лека у Студији Б, будући да су 90% CI фармакокинетичких параметара C_{max} и AUC_{0-t} били унутар распона 80,00-125,00%. Директним поређењем фармакокинетичких параметара генеричког лека из Студије А са генеричким леком из Студије Б, у циљу процене њихове међусобне биолошке еквивалентности, утврђено је да разлика између ова два генеричка лека није била статистички значајна за AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} , али јесте за C_{max} и време до постизања C_{max} (T_{max}), како за клопидогрел, тако и за клопидогрел карбоксилну киселину. На основу ових резултата може се сматрати да су ова два генеричка лека слична у погледу степена ресорпције клопидогрела и његове конверзије до клопидогрел карбоксилне киселине, али не и у погледу брзине ових процеса. Слични резултати за клопидогрел добијени су прилагођеним индиректним поређењем генеричких лекова из Студија А и Б, будући да је еквивалентност потврђена за AUC_{0-t} и C_{max} , док је за клопидогрел карбоксилну киселину еквивалентност потврђена само за AUC_{0-t} . Сумирајући добијене резултате директног и индиректног поређења фармакокинетичких параметара клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине, узимајући при томе у обзир већи клинички значај AUC у односу на C_{max} , као и већи значај података за клопидогрел у односу на метаболит, може се закључити да између генеричких лекова из Студија А и Б нема значајне разлике у биолошкој расположивости, те да су они потенцијално међусобно замењиви у клиничкој пракси.

Током развоја здруженог популационог фармакокинетичког модела клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине, тестирано је више модела, који су поређени уз помоћ вредности OFV , AIC и BIC , као и анализом дијагностичких GOF графика како би се дошло до модела који на најбољи начин описује податке из Студија А и Б. У првом кораку тестиран је најједноставнији структурни модел, у коме је за клопидогрел, као и за клопидогрел карбоксилну киселину примењен једнопросторни модел. Због израженог пресистемског метаболизма клопидогрела у јетри, у циљу карактеризације овог ефекта, од самог почетка у модел је укључен хепатички простор. У обзир су такође узети и физиолошки параметри проток крви кроз јетру и запремина јетре те сви модели од почетног до финалног могу да се опишу као семи-физиолошки популациони модели. Почетни модел (Модел 1) укључио је линеарану ресорпцију, без одлагања почетка ресорпције, као и линеарану елиминацију. Интериндивидуална варијабилност описана је експоненцијалним моделом и инкорпорирана на појединим параметрима, а резидуална грешка представљена је пропорционалним моделом. У циљу стабилизације модела фиксирани су вредности клиренса непромењеног клопидогрела и фракције клопидогрела метаболизованог до клопидогрел тиола. Одређени параметри процењени су засебно за сваку студију, док је релативна биолошка расположивост генеричког у односу на референтни лек била раздвојена по студијама. Интериндивидуална варијабилност за биолошку расположивост била је такође раздвојена по студијама, али је у оквиру сваке студије била заједничка за референтни и генерички лек, будући да је због примењеног двоструко укрштеног дизајна популација испитаника која је примила референтни и генерички лек у оквиру сваке од студија била иста. Будући да је закључено је да Модел 1 не описује адекватно податке и фармакокинетичку клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине, модел је модификован, тако што је тестиран двопросторни модел за клопидогрел карбоксилну киселину, уз непромењене остале карактеристике, чиме су побољшане перформансе и добијен Модел 2а. У наредном кораку испитано је да ли резидуална варијабилност може боље да се опише адитивним или комбинованим (адитивном и пропорционалном) моделом (Модел 2б и 2ц), при чему се показало да пропорционални модел, примењен у Моделу 2а, даје најбоље резултате, те је примењен

у даљем процесу моделовања. Могућност нелинеарне елиминације је тестирана у Моделу 3 и одбачена после неуспешне минимизације у овом моделу. Затим је пажња усмерена на детаљније испитивање процеса ресорпције клопидогрела, тестиране су различите врсте модела за ресорпцију и поређене њихове вредности *OFV*, *AIC* и *BIC*, а као основа коришћен је Модел 2а са линеарном ресорпцијом без времена одлагања ресорпције. Побољшање перформанси остварено је укључивањем времена одлагања процеса ресорпције у модел чиме је добијен Модел 4. У Моделу 5 тестирана је одложена ресорпција *Erlang*-овог типа, уз низ транзитних простора чији број се одређује аутоматски, међутим, минимизација није била успешна. Затим је примењено директно кодирање два транзитна простора (Модел 6) што се показало као знатно успешније у односу на Модел 4 са временом одлагања ресорпције. Даље повећање броја транзитних простора на 3, односно 4 (Модел 7 и 8, редом) није довело до побољшања перформанси модела, те је закључено да је ресорпција клопидогрела на оптималан начин описана Моделом 6 са 2 транзитна простора, који је стога одабран за даљи развој. Будући да између здравих испитаника није било значајних разлика у демографским карактеристикама и биохемијским параметрима, уместо примене уобичајеног степенованог приступа грађењу коваријатног модела, у Моделу 6 извршено је само алометријско скалирање, чиме је утицај телесне масе инкорпориран у вредности фармакокинетичких параметара клиренса и волумена дистрибуције, те је добијен Модел 9. Побољшање карактеристика овог модела остварено је кроз измене у којима су додатни параметри и интериндивидуална варијабилност дати издвојено за сваку студију, а поред тога за поједине параметре уведена је и варијабилност између примене тест и референтног лека код једне индивидуе (енгл. *interoccasion variability - IOV*), такође за сваку студију засебно. Извршеним раздвајањем по студијама узети су у обзир и делом објашњени такође и извори варијабилности пореклом од различитих услова испитивања у Студијама А и Б, што је довело до даљег значајног снижења вредности *OFV*, *AIC* и *BIC* у односу на Модел 9. Такође је добијена и задовољавајућа прецизност процењених параметара и вредности релативних стандардних грешака структурних параметара, а дијагностички *GOF* графици показали су добро слагање резултата. Даље измене у моделу нису доводиле до значајног побољшања, те је овај Модел 10 узет као финални модел анализе. Анализом осетљивости при варирању вредности фракције клопидогрела метаболизованог до клопидогрел тиола потврђена је робустност овог модела. Модел је успешно валидиран будући да су типични параметри, стандардне грешке и 95% *CI* добијени из оригиналних података били слични симулираним вредностима добијеним *SIR* техником на 1000 успешних узорака и реузорака, као и да се на добијеним *VPC* графицима уочава да је већина измерених концентрација унутар интервала поверења предвиђених вредности, што указује на добру сагласност измерених и симулираних концентрација.

3. Упоредна анализа резултата са подацима из литературе

У оквиру првог дела ове докторске дисертације генерички лекови клопидогрела поређени су индиректним методом у погледу брзине и степена ресорпције клопидогрела, као и брзине и степена његове конверзије до клопидогрел карбоксилне киселине. Према доступним сазнањима, генерички лекови клопидогрела до сада нису међусобно поређени индиректно, нити директно. Међутим, методологија прилагођеног индиректног поређења до сада је успешно примењена при поређењу других генеричких лекова, пре свега оних са варијабилном фармакокинетиком или уском терапијском ширином, као што су изониазид, рифампицин, пиразинамид, етамбутол (*Gwaza et al, 2014*), артеметер, лумефантрин (*Gwaza et al, 2012*), емтрицитабин, тенофовир, ламивудин, ефавиренз (*Gwaza et al, 2017*), такролимус (*Herranz et al, 2013; Yu et al, 2015*), аторвастатин, бикалутамид, наратриптан, оланзапин, периндоприл, циклоспорин, микофенолат мофетил, венлафаксин (*Yu et al, 2015*), топирамат и габапентин (*Maliepaard*

et al, 2011). У наведеним истраживањима, ова метода показала се као користан алат за процену биолошке еквивалентности и замењивости између генеричких лекова. Слично наведеним истраживањима, у оквиру ове дисертације такође је за фармакокинетички параметар C_{max} уочена већа варијабилност и шири 90% *CI*, па тако и већи број поређења која одступају од конвенционалног распона 80,00-125,00%, у односу на AUC_{0-t} како за клопидогрел, тако и за клопидогрел карбоксилну киселину.

Фармакокинетички параметри добијени непросторном анализом концентрације клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине у плазми испитаника у Студијама А и Б, у великој мери су упоредиви са просечним очекиваним вредностима доступним у литератури. Будући да је у Студијама А и Б примењена појединачна перорална доза од 150 mg клопидогрела, вредности C_{max} клопидогрела добијене непросторном анализом превазилазе вредности које су очекиване после пероралне примене 75 mg клопидогрела (*Di Girolamo et al 2010; El Ahmady et al 2009*), а такође су изнад вредности наведених за појединачну *p.o* дозу од 300 mg (*Collet et al, 2015*). Ово одступање може се објаснити високом интериндивидуалном варијабилношћу овог фармакокинетичког параметра, што је у складу са резултатима објављеним у јавним извештајима процене за поједине генеричке лекове клопидогрела (*Clopidogrel Teva EPAR; Clopidogrel Helm PAR*). Између самих Студија А и Б уочена је статистички значајна разлика за C_{max} клопидогрела, што није неочекивано када се узме у обзир висока варијабилност овог параметра, као и разлике у условима спровођења наведених студија. За разлику од C_{max} , вредности AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} клопидогрела добијене непросторном анализом биле су у распону очекиваних вредности, односно, налазиле су се између вредности добијених после примене *p.o* доза од 75 mg и 300 mg (*El Ahmady et al 2009; Karazniewicz-Lada et al, 2014; Agregex PAR; Collet et al, 2015*). Разлике ових параметара између Студија А и Б такође нису биле статистички значајне, што говори у прилог мање варијабилности AUC клопидогрела. Вредности T_{max} и полувреме елиминације ($T_{1/2el}$) клопидогрела у Студијама А и Б, биле су у складу са очекиваним вредностима наведеним у литератури (*Karazniewicz-Lada et al, 2014; Agregex PAR; Zyllt EPAR, Collet et al, 2015*). Вредности $T_{1/2el}$ клопидогрела такође одговарају брзом опадању његових концентрација у плазми, уоченом у Студијама А и Б. У овом истраживању биле су доступне концентрације клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине после *p.o* примене клопидогрела, те су непросторном анализом клиренс (CL) и волумен дистрибуције (Vd) могли да буду процењени као привидни перорални клиренс (CL/F) и привидни перорални волумен дистрибуције (Vd/F). Литературни подаци о вредностима CL/F клопидогрела су малобројни, а добијене вредности овог параметра у Студијама А и Б нешто су ниже од објављених (*Karazniewicz-Lada et al, 2014*). Међутим, распон приближних вредности CL/F који се добија израчунавањем вредности из доступних литературних података (*El Ahmadi et al, 2009; Agregex PAR*), веома је широк (6000 – 44000 L/h,) те он обухвата и вредности добијене у Студијама А и Б. Слично као у случају параметра CL/F , није доступно много објављених података о параметру Vd/F клопидогрела. Добијене вредности Vd/F у Студијама А и Б разликују се како у односу на литературне вредности (*Karazniewicz-Lada et al, 2014*), тако и између студија А и Б. Међутим, просечна вредност Vd/F клопидогрела из обе студије приближна је објављеним вредностима (*Karazniewicz-Lada et al, 2014*), док се израчунавањем из литературних података (*Collet et al, 2015*), уочава да вредности Vd/F клопидогрела могу да буду изузетно високе, приближно 120000 L, што је у великој мери одређено и вредношћу биолошке расположивости добијене у конкретnoj студији. Треба имати на уму да је поређење вредности CL/F и Vd/F између различитих студија отежано, будући да ови параметри у великој мери зависе од вредности биолошке расположивости добијене у конкретnoj студији. За клопидогрел карбоксилну киселину фармакокинетички параметри C_{max} , AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} добијени непросторном анализом концентрација овог метаболита из Студија А и Б одговарају очекиваним вредностима,

будући да се налазе унутар распона вредности за *p.o.* дозе 75 mg и 300 mg објављених у литератури (Karazniewicz-Lada et al, 2014; El Ahmady et al 2009; Collet et al, 2015; Zyllt EPAR). Ниска вредност T_{max} која је добијена за клопидогрел карбоксилну киселину је очекивано и указује на брзу конверзију клопидогрела до овог метаболита (Plavix SPC). Просечно $T_{1/2el}$ овог метаболита такође је у складу са очекиваним вредностима (Karazniewicz-Lada et al, 2014; Collet et al, 2015; Clopidogrel Teva EPAR).

Резултати популационе анализе концентрација клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине добијени у оквиру ове дисертације могу се упоредити са сличним истраживањима доступним у литератури. У литератури се може наћи неколико популационих фармакокинетичких модела за клопидогрел и његове метаболите (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), од којих већина проучава активни метаболит клопидогрел тиол у комбинацији са клопидогрелом (Jung et al, 2023; Danielak et al, 2017, Zhang et al, 2022, Jiang et al, 2016), или сам активни метаболит (Ernst et al, 2008). Неактивни метаболит клопидогрел карбоксилна киселина испитиван је у 3 модела (Jung et al, 2023; Yousef et al, 2013; Lee et al, 2012) од којих је један (Jung et al, 2023) здружени модел са клопидогрелом. Развој модела започет је најједноставнијим, једнопросторним моделом за клопидогрел, који се током моделовања показао и као најпогоднији, што је у сагласности са резултатима Jiang et al, (2016), али се разликује од двопросторног модела који су добили Jung et al, (2023) и Zhang et al, (2022). У истраживању Jung et al, (2023), параметри коришћени за израчунавање фракција метаболита били су фиксирани, док су у истраживању у оквиру ове дисертације вредности фракционих параметара за инактивни метаболит биле директно процењене за сваку појединачну студију, што може једним делом да буде узрок разлика у структурном моделу клопидогрела. Разлика у односу на модел Zhang et al, (2022), може се приписати нелинеарном процесу елиминације који су применили ови аутори, док је у моделу у оквиру ове дисертације елиминација клопидогрела описана као линеаран процес. За клопидогрел карбоксилну киселину једнопросторни модел се показао као неодговарајући, те је примењен двопросторни модел који је успешно описао концентрације клопидогрел карбоксилне киселине у функцији времена, што је у складу са моделима других аутора (Yousef et al, 2013; Lee et al, 2012; Jung et al, 2023). У циљу карактеризације пресистемског метаболизма клопидогрела у јетри у модел је укључен хепатички простор, уз претпоставку да се клопидогрел у потпуности елиминише метаболизмом у јетри, што одговара приступу који су за клопидогрел применили Jung et al, 2023, Jiang et al, 2016 и Yu et al, 2015. Током моделовања процеса ресорпције клопидогрела, размотрено је неколико могућности које су такође доступне и у литератури, као што су модели са линеарном ресорпцијом са/без времена одлагања ресорпције (Jung et al, 2023; Yousef et al, 2013; Danielak et al, 2017), као и са транзитним просторима (Lee et al, 2012; Zhang et al, 2022; Jiang et al, 2016). Модел који су развили Jiang et al, (2016) укључивао је 3 транзитна простора, а модел Zhang et al, (2022) 6 транзитних простора, међутим у истраживању у оквиру ове дисертације ресорпција клопидогрела најбоље је описана моделом са 2 транзитна простора, што су такође користили и Lee et al, (2012). Резидуална грешка представљена је пропорционалним моделом, као код аутора Yousef et al 2013; Jung et al, 2023; Danielak et al, 2017; Zhang et al, 2022. Најближи финалном моделу развијеном у оквиру ове дисертације, по структури, био је модел који су развили Jiang et al (2016), међутим, ови аутори су испитивали клопидогрел и активни метаболит клопидогрел тиол, процењујући при томе фракције на начин који је у потпуности физиолошки и користећи *well-stirred* моделе за процену хепатичког клиренса. У финалном моделу процењени су параметри клопидогрела чије вредности су упоредиве са подацима доступним у литератури. Фракција клопидогрела метаболизованог до клопидогрел карбоксилне киселине од приближно 87%, одговара објављеним вредностима од најмање 85-90% (Plavix SPC; Kazui et al, 2010; Loer et al, 2022, Jung et

al, 2023). Узимајући у обзир ову процењену вредност, као и фракцију клопидогрела метаболисаног до активног клопидогрел тиола фиксирану на 12%, посредно се може закључити да мање од 2%, непромењеног клопидогрела доспева у системску циркулацију, што такође одговара вредностима наведеним у литератури (*Karżniewicz-Lada et al, 2014; Sangkuhl et al, 2010; Plavix SPC*). Такође, вредности константе брзине транспорта клопидогрела, израчунате на основу процењених вредности средњег времена транспорта и два транзитна простора, износе $6,38 h^{-1}$ односно $7,32 h^{-1}$ за Студију А и Б, редом, и упоредиве су са вредностима од $5,97 h^{-1}$ које су добили *Lee et al, (2012)*. Вредности волумена дистрибуције процењене овим семи-физиолошким моделом није адекватно поредити са привидним вредностима добијеним после пероралне примене које су кориговане вредношћу биолошке расположивости, већ је исправније поредити их са вредностима добијеним после интравенске примене клопидогрела. Тако је процењена вредност волумена дистрибуције непромењеног клопидогрела од 218 L упоредива са просечним вредностима волумена дистрибуције добијеним после интравенске примене клопидогрела у студији *Collet et al, (2015)* које износе 287 L, 183 L и 217 L после примене доза од 75 mg, 150 mg и 300 mg клопидогрела, редом. Волумен централног простора клопидогрел карбоксилне киселине, који је у оквиру ове дисертације процењен на 23,7 L такође је у сагласности са резултатом који су за исти параметар добили *Lee et al, (2012)*, а који износи 21 L.

Ово истраживање омогућава такође поређење резултата добијених приступом нелинеарног моделовања комбинованих ефеката са резултатима добијеним непросторном фармакокинетичком анализом. Тако је у финалном моделу развијеном у овом истраживању релативна биолошка расположивост генеричког у поређењу са референтним леком у Студији А процењена на вредност 1,08, а у Студији Б на 0,96, чиме је потврђена биолошка еквивалентност генеричког са референтним леком у оквиру сваке студије, што је у складу са резултатима добијеним непросторном фармакокинетичком анализом, којом је такође у наведеним студијама потврђена биолошка еквивалентност генеричког са референтним леком.

Литература:

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.

Pristupljeno: 07.08.2024.

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 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

Maliepaard 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.

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.

Sanguhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(7):463-5.

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.

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.

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. Pristupljeno: 26.06.2024.

4. Објављени и саопштени резултати који чине докторску дисертацију

Резултати истраживања садржани у оквиру докторске дисертације мр сц. Зорице Пејчић објављени су и саопштени у оквиру следећих часописа и скупова:

Рад у врхунском међународном часопису (M21)

- **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. IF (2018) = 3,867; *Pharmacology & Pharmacy* (57/267); M21.
- **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. IF (2023) = 4,9; *Pharmacology & Pharmacy* (45/274); M21.

Рад у врхунском часопису националног значаја (M51)

- **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 – 555.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

- **Zorica Pejčić**, Katarina Vučićević, Alfredo García-Arieta, Branislava Miljković. Primena metode prilagođenog indirektnog poređenja u proceni biološke ekvivalnetnosti 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.

Саопштење са скупа међународног значаја штампано у изводу (M34)

- **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.

5. Закључак - образложење научног доприноса докторске дисертације

Клопидогрел има сложену и варијабилну фармакокинетику, уз такође варијабилан одговор на терапију овим леком. Мала промена биолошке расположивости може да доведе до значајних промена у ефикасности и/или безбедности, које код пацијената потенцијално могу да повећају ризик од појаве нежељених догађаја, те за клиничку праксу могу бити значајне информације о евентуалним разликама у брзини и степену ресорпције између генеричких лекова доступних на тржишту.

На основу добијених резултата за клопидогрел и клопидогрел карбоксилну киселину, методом прилагођеног индиректног поређења брзине и степена ресорпције 19 генеричких лекова клопидогрела, који су добили дозволу за стављање у промет у Републици Србији и/или Европској унији, утврђено је да се 76% поређења генеричких лекова клопидогрела могу сматрати међусобно биолошки еквивалентним и потенцијално замењивим у клиничкој пракси. Стога, забринутост при замени генеричких лекова клопидогрела може се одбацити за већину испитиваних парова генеричких лекова клопидогрела, док су у појединим случајевима идентификовани они лекови код којих замена потенцијално може да повећа ризик од нежељених догађаја, те се она не препоручује. Закључци овог испитивања примењиви су, како на тржиште Републике Србије, тако и на поједине земље Европске уније у којима су испитивани генерички лекови регистровани.

Резултати директног поређења фармакокинетичких параметара добијених непросторном анализом концентрација клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине из две студије биолошке еквивалентности (Студија А и Студија Б) показали су да постоји сличност генеричких лекова из ових студија у погледу степена ресорпције клопидогрела и његове конверзије до клопидогрел карбоксилне киселине, док у погледу брзине ових процеса сличност није показана. Будући да степен ресорпције има већи клинички значај у односу на брзину овог процеса, може се сматрати да између ова два генеричка лека нема статистички значајне разлике у биолошкој расположивости. Резултати овог директног поређења подржани су такође и резултатима индиректног поређења генеричких лекова из Студија А и Б, који такође потврђују да између ових лекова нема значајне разлике у биолошкој расположивости, те се они могу сматрати потенцијално међусобно замењивим у клиничкој пракси.

Велике могућности које пружа приступ нелинеарног моделовања комбинованих ефеката у погледу разграничавања и квантификовања различитих нивоа варијабилности искоришћене су за карактеризацију процеса ресорпције и диспозиције клопидогрела, као и његове конверзије до клопидогрел карбоксилне киселине, кроз развој и валидацију здруженог семи-физиолошког популационог фармакокинетичког модела клопидогрела и клопидогрел карбоксилне киселине. Развијени модел омогућава свеобухватну фармако-статистичку карактеризацију процеса ресорпције и ефекта првог пролаза клопидогрела кроз јетру, као и његове конверзије до клопидогрел карбоксилне киселине и даље елиминације овог метаболита, и доприноси темељном описивању и бољем разумевању ових процеса. Такође, овај модел даје чврсту основу за потенцијална будућа побољшања при грађењу сложенијег модела.

Спроведено истраживање користи савремене методе анализе секундарних и/или примарних података доступних за генеричке лекове клопидогрела и пружа додатне информације о међусобној замењивости лекова, које могу бити од користи у клиничкој пракси, те представља искорак у правцу примене алтернативних метода у сврху поређења биолошке расположивости лекова код којих није погодан стандардни приступ предвиђен актуелном регулативом.

6. Мишљење и предлог комисије

Докторска дисертација кандидаткиње мр сц. Зорице Пејчић, чија је израда одобрена одлуком број 61206-4415/2-23 од 28. новембра 2023. године на седници Већа научних области медицинских наука на Универзитету у Београду под називом „**Примена статистичких приступа у процени брзине и степена ресорпције и развој популационог фармакокинетичког модела клопидогрела и његовог метаболита клопидогрел карбоксилне киселине из генеричких лекова**” испуњава услове адекватно написаног научног рада на основу садржаја и форме, али такође и на основу свеобухватно написаног уводног дела, јасно постављених истраживачких циљева, детаљно објашњене методологије истраживања, представљених резултата истраживања и последично детаљних образложења у дискусији, као и концизно представљених закључака. Узимајући у обзир резултате испитивања и чињеницу да су исти објављени у међународним часописима (два рада у врхунском међународним часописима – категорија М21), констатујемо да су успешно реализовани циљеви докторске дисертације.

На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета - Универзитета у Београду да прихвати позитиван извештај о израђеној докторској дисертацији 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**” и да се кандидаткињи мр сц. Зорици Пејчић одобри јавна одбрана докторске дисертације након добијања сагласности од стране Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду.

Комисија:

Др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
Ужа научна област: Фармакокинетика

Др сц. Марија Јовановић, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација

Др сц. Валентина Топић Вученовић, доцент,
Универзитет у Бањој Луци - Медицински факултет
Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација

Београд, 16. децембар 2024. године