

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
UNIVERZITETA U BEOGRADU - FARMACEUTSKOG FAKULTETA
KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU - DOKTORSKE STUDIJE

Na osnovu odluke Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta, donete na sednici održanoj 24. marta 2016. godine, imenovana je Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata dipl. farm. Marije Jovanović, pod naslovom: *Identifikacija i kvantifikacija faktora varijabilnosti topiramata kod odraslih pacijenata sa epilepsijom*.

Na osnovu priložene disertacije, Komisija u sastavu:

1. Dr sc. Branislava Miljković - mentor rada, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
2. Dr sc. Dragoslav Sokić - mentor rada, redovni profesor, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet
3. Dr sc. Milica Prostran - redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet
4. Dr sc. Iztok Grabnar - vanredni profesor, Univerzitet u Ljubljani - Farmaceutski fakultet, Slovenija
5. Dr sc. Katarina Vučićević - docent, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet.

podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija kandidata diplomiranog farmaceuta Marije Jovanović, pod naslovom *Identifikacija i kvantifikacija faktora varijabilnosti topiramata kod odraslih pacijenata sa epilepsijom*, napisana je na 182 strane standardnog formata i dokumentovana sa 40 slika, 55 tabela, 238 literaturnih navoda i 6 priloga. Tekst disertacije organizovan je u 10

poglavlja: Uvodna razmatranja, Topiramata, Farmakometrija, Ciljevi istraživanja, Metodologija istraživanja, Rezultati istraživanja, Diskusija, Zaključak, Literatura i Prilozi.

U okviru poglavlja *Uvodna razmatranja* dat je pregled karakteristika epilepsije i lečenja epilepsije. Pri tome se posebno razmatra primena antiepileptičkih lekova jer predstavlja osnovni i najvažniji oblik lečenja pacijenata sa epilepsijom.

U okviru poglavlja *Topiramata* detaljno su opisane karakteristike antiepileptika topiramata. Navedeni su mehanizmi delovanja, efikasnost i indikacije ovog leka. U nastavku su detaljno opisane farmakokinetičke karakteristike i faktori varijabilnosti sa posebnim osvrtom na fiziološke i patološke faktore. Zatim su predstavljene interakcije topiramata sa antiepilepticima i drugim lekovima, čiji uticaj se takođe može razmatrati kao faktor varijabilnosti. U svakom delu su navedena dosadašnja saznanja i potreba za ispitivanjem određenog faktora i kvantifikovanjem njegovog uticaja. U okviru bezbednosnog profila navedene su razne neželjene reakcije na topiramata, uključujući i one koje su posledica inhibicije enzima karboanhidraze. Naveden je uticaj topiramata na promenu nivoa bikarbonata, ali i kalijuma jer je u nekim studijama zabeležena promenjena vrednost. U okviru praćenja terapije opisani su razlozi za terapijski monitoring (*TDM*) antiepileptika i način sprovođenja. Takođe su navedene situacije u kojima praćenje topiramata može biti korisno, s obzirom da se rutinski ne određuje njegova koncentracija. Navedene su preporuke za praćenje pojave neželjenih reakcija na lek i biohemijskih parametara.

U okviru poglavlja *Farmakometrija* opisana je populaciona farmakokinetička analiza kao integralni deo naučne discipline farmakometrije. Opisano je nelinearno modelovanje kombinovanih efekata kao osnovni pristup za populaciono farmakometrijsko modelovanje i metode procene parametara koje se najčešće koriste. Zatim su postupno predstavljeni koraci u građenju populacionog modela, uključujući razvoj osnovnog modela, odabir kovarijata i dobijanje finalnog modela, i na kraju procenu i validaciju modela.

U poglavlju *Ciljevi istraživanja* navedeni su najznačajniji ciljevi istraživanja sprovedenog u okviru disertacije.

Poglavlje *Metodologija istraživanja* je podeljeno u četiri celine. U prvoj su opisani pacijenti, odnosno podaci koji su prikupljeni o njima i kriterijumi za njihovo uključivanje/isključivanje u/iz ispitivanje/a. Zatim je naveden protokol uzimanja biološkog materijala i metode za određivanje koncentracije topiramata i biohemijskih parametara. U poslednjoj celini je predstavljena analiza podataka. Opisano je razvijanje populacionog farmakokinetičkog modela korišćenjem programa *NONMEM*[®], sa upućivanjem na odgovarajuće sadržaje u okviru poglavlja *Farmakometrija* gde je detaljnije prikazan pristup

nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata. U okviru analize podataka opisana je i statistička analiza korišćenjem programa SPSS® i Microsoft® Office Excel 2003.

U poglavlju *Rezultati istraživanja* predstavljeni su rezultati razvoja populacionog farmakokinetičkog modela topiramata i istraživanja uticaja faktora varijabilnosti na farmakokinetički profil ovog leka. Detaljno je opisan razvoj osnovnog modela topiramata, uključujući građenje odgovarajućeg strukturalnog i statističkog modela. Zatim je opisano ispitivanje uticaja svakog potencijalnog faktora na parametar eliminacije, oralni klirens (CL/F). Pri tome je svaka kovarijata testirana grafički i razvijanjem različitih unikovarijatnih modela za procenu parametra CL/F . Doza karbamazepina i procenjena brzina glomerularne filtracije ($eGFR$) su zadržane u modelu, kao kovarijate koje ispoljavaju statistički značajan uticaj. Dobijen finalni model je zatim validiran primenom nekoliko različitih tehnika. U drugom delu istraživanja opisano je ispitivanje uticaja različitih faktora (doza, ravnotežna koncentracija, dužina terapije topiramatom, godine pacijenta) na nivo bikarbonata i kalijuma kod pacijenata sa epilepsijom. Regresiona analiza je potvrdila da nivo bikarbonata opada sa dužinom terapije. Takođe je primećena i statistički značajna razlika u vrednosti bikarbonata između dve grupe pacijenata koji se razlikuju po dužini trajanja terapije.

U okviru poglavlja *Diskusija* opisan je populacioni farmakokinetički model topiramata, uključujući njegovo razvijanje i validaciju. Opisani su svi razmatrani i ispitivani faktori, opravdanost njihovog ispitivanja, objašnjenje dobijenog rezultata i stavljen je akcenat na naučni doprinos rezultata. Dobijeni rezultati detaljno su analizirani i upoređeni sa dosadašnjim odgovarajućim rezultatima drugih autora. Zatim je diskutovana mogućnost primene razvijenog populacionog modela topiramata u kliničkoj praksi. U drugom delu su opisani rezultati koji se odnose na određene aspekte bezbednosnog profila topiramata. Diskutovan je dobijeni uticaj dužine terapije na nivo bikarbonata kod pacijenata sa epilepsijom. Takođe, dobijeni rezultati su detaljno analizirani, upoređeni sa drugim istraživanjima i istaknut je naučni doprinos.

U poglavlju *Zaključak* su prikazani najznačajniji zaključci koji proizilaze iz rezultata istraživanja.

U *Literaturi* je naveden spisak referenci koje su korišćene u okviru doktorske disertacije.

Poglavljje *Prilozi* sadrži listu skraćenica, primer dela fajla sa ulaznim podacima, NONMEM® kod za osnovni model, deo izlaznog izveštaja i primeri koji predstavljaju određene tehnike interne validacije.

2. Opis postignutih rezultata

U okviru ove doktorske disertacije izvršena je identifikacija i kvantifikacija faktora farmakokinetičke varijabilnosti topiramata primenom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata. Takođe je testiran uticaj različitih faktora na određene aspekte bezbednosnog profila topiramata.

U okviru populacionog farmakokinetičkog modelovanja topiramata prvo je razvijen osnovni farmakokinetički model. Kao strukturalni model korišćen je jednodimenzionalni model sa resorpcijom i eliminacijom prvog reda. Ispitani su aditivni, proporcionalni i kombinovani modeli za rezidualnu varijabilnost, od kojih je proporcionalni pokazao najbolje karakteristike. Za opisivanje interindividualne varijabilnosti u CL/F , ispitani su aditivni, proporcionalni i eksponencijalni modeli, pri čemu je eksponencijalni imao najbolje karakteristike. Nakon razvoja strukturalnog i statističkog modela izvršena je procena osnovnog modela putem odgovarajućih grafičkih i numeričkih pristupa. Zatim je vršena procena i odabir kovarijata za opisivanje varijabilnosti CL/F topiramata. Uticaj telesne mase na volumen distribucije (V/F) je inkorporiran u okviru osnovnog modela. Svaka kovarijata je testirana grafički, putem zavisnosti empirijske Bajesove procene individualnih parametara i faktora. Uticaj svake kovarijate je zatim testiran stepenovanim građenjem kovarijatnih modela. U procesu uključivanja, svaka kovarijata je ispitivana u odnosu na osnovni model ili prethodno dobijene modele. Pri tome je praćena promena vrednosti objektivne funkcije (OFV) u odnosu na prethodni model. Ukoliko je promena bila statistički značajna kovarijata je zadržana u modelu i tako sve do formiranja potpunog modela. Jedino je uvođenje karbamazepina i $eGFR$ u model dovelo do statistički značajne razlike u odnosu na prethodni model ($p < 0.001$). Karbamazepin je prvo ispitivan kao kategorička kovarijata i kada je potvrđen značajan uticaj prisustva ovog leka, u narednom koraku je testiran i uticaj doze. Uticaj doze karbamazepina na CL/F topiramata je najbolje opisan linearnim modelom, dok je uticaj $eGFR$ najbolje opisan eksponencijalnim modelom. Svaka uključena kovarijata je testirana po strožem kriterijumu da bi bila zadržana u finalnom modelu. Pri isključivanju $eGFR$ i doze karbamazepina, OFV se statistički značajno povećava i stoga je u finalnom modelu zadržan uticaj ovih faktora. Prema finalnoj jednačini kod pacijenta koji nije na koterapiji karbamazepinom i ima $eGFR$ od 95.72 ml/min, vrednost CL/F iznosi u proseku 1.53 l/h. Pored toga, vrednost V/F je procenjena u finalnom modelu u proseku na 0.575 l/kg. Dakle, uključivanje kovarijata u osnovni model je dovelo do smanjenja interindividualne varijabilnosti sa 28.9% na 16.5% (smanjenje za 12.4%). Osim toga, OFV je veća za osnovni model (258.355) u odnosu na finalni (188.402) za 69.953 ($p < 0.001$). Ostali ispitivani faktori

(pušački status, parametri za procenu funkcije jetre, koterapija drugim lekovima) nisu pokazali značajan uticaj na CL/F topiramata. Dobijen finalni model je procenjen odgovarajućim dijagnostičkim graphicima (*goodness of fit*). Procena stabilnosti finalnog populacionog modela je izvršena *bootstrap* metodom. Prediktivne karakteristike finalnog modela su ispitivane i simulacionim tehnikama, kao što su vizuelna prediktivna procena i numerička prediktivna procena.

Ispitivan je uticaj različitih faktora na određene aspekte bezbednosnog profila topiramata, odnosno na nivo bikarbonata i kalijuma. Pri tome je ispitan uticaj karakteristika terapije topiramatom (doza, ravnotežna koncentracija dobijena u uzorku pre primene jutarnje doze leka, dužina terapije) i godina pacijenta na nivo ovih elektrolita. Urađena je regresiona analiza, koja je potvrdila da nivo bikarbonata zavisi od dužine terapije topiramatom ($p < 0.01$). Pri tome je nivo ovog elektrolita opadao linearno sa povećanjem dužine terapije, što je opisano odgovarajućom jednačinom. Takođe, pacijenti su bili podeljeni na one koji su na terapiji topiramatom kraće od (ili jednako) 5 godina i one koji su duže. Analiziranjem postojanja razlike između dve grupe, zabeležena je statistički značajno niža vrednost kod onih pacijenata sa epilepsijom koji su bili duže od 5 godina na terapiji ovim lekom.

3. Uporedna analiza rezultata sa podacima iz literature

U okviru istraživanja razvijen je populacioni farmakokinetički model topiramata na osnovu podataka dobijenih u realnim kliničkim uslovima od odraslih pacijenata sa epilepsijom, izvršena je karakterizacija farmakokinetičkih karakteristika leka i identifikacija i kvantifikacija izvora varijabilnosti. Prethodne populacione studije topiramata su, uglavnom, sprovedene u populaciji pedijatrijskih pacijenata ili kombinovano u populaciji odraslih pacijenata i dece (Bouillon-Pichault i sar., 2011; Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010). Osim toga, razvijeni su modeli na populaciji zdravih dobrovoljaca radi procene korelacije sa određenim neželjenim reakcijama (Ahmed i sar., 2015) ili simuliranja odstupanja u doziranju kod različitih formulacija preparata (Brittain i Wheless, 2015).

Razvoj populacionog farmakokinetičkog modela topiramata je sproveden kroz nekoliko faza i izvršena je adekvatna validacija finalnog modela. Dobijena populaciona vrednost CL/F iznosi 1.53 l/h, dok za V/F iznosi 0.575 l/kg, što je u skladu sa prethodnim studijama i literaturnim podacima (Bialer, 1993; Easterling i sar., 1988; FDA-Topamax; Garnett, 2000; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Rosenfeld, 1997a; SKL-Topamax; Vovk i sar., 2010). Pored

toga, finalni populacioni farmakokinetički model topiramata kvantifikuje uticaj faktora varijabilnosti. Uticaj telesne mase na V/F je uključen još u prvoj fazi građenja osnovnog modela, dok su faktori varijabilnosti za CL/F testirani postupno u fazi građenja kovarijantnih modela. Rezultati analize kovarijata su pokazali da CL/F topiramata zavisi od bubrežne funkcije ($eGFR$) i koterapije karbamazepinom, što je u skladu sa prethodnim saznanjima (Bouillon-Pichault i sar., 2011; Contin i sar., 2002; Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Garnett, 2000; May i sar., 2002; SKL-Topamax). Zavisnost CL/F od doze karbamazepina i $eGFR$ je najbolje opisana linearnom i eksponencijalnom jednačinom.

U literaturi je poznato da se pod uticajem induktora enzima jetre može očekivati povećanje CL/F topiramata (Contin i sar., 2002; FDA-Topamax; Huh i sar., 2013; May i sar., 2002; Mimrod i sar., 2005; Sachdeo i sar., 1999; SKL-Topamax; Zaccara i Perucca, 2014). Iako je efekat potvrđen i u prethodnim populacionim studijama, uticaj karbamazepina, poznatog induktora enzima jetre, bio je ispitivan samo kao kategorička kovarijata (prisustvo leka u terapiji) (Bouillon-Pichault i sar., 2011; Brittain i Wheless, 2015; Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010). Tako su, recimo, Vovk i saradnici pronašli da je CL/F topiramata veći u slučaju koterapije karbamazepinom u proseku za 70% (Vovk i sar., 2010). Stoga je u okviru ove doktorske disertacije, uticaj karbamazepina prvo testiran kao kategorička kovarijata. Međutim, imajući u vidu da je indukcija generalno dozno zavisna (Patsalos i Perucca, 2003; Pokrajac, 2007; Vučićević i sar., 2011), u narednom koraku je ispitan i uticaj doze karbamazepina, što je uočeno na grafičkom prikazu gde se povećava individualna vrednost CL/F topiramata sa dozom karbamazepina. Koliko je poznato, istraživanje u okviru ove doktorske disertacije je prva populaciona studija gde je efekat doze karbamazepina (kontinuirana varijabla) na CL/F topiramata kvantifikovan i postavljena je hipoteza o dozno zavisnom indukcionom potencijalu karbamazepina na eliminaciju topiramata.

Dobijen efekat renalne funkcije na eliminaciju topiramata nije iznenađujući s obzirom da je i u postojećim izvorima informacija zabeležen značaj ovog faktora varijabilnosti. U prethodnoj studiji CL/F topiramata je bio smanjen čak za 42% kod umerenog i za 54% kod ozbiljnog oštećenja renalne funkcije (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Garnett, 2000). Međutim, u mnogim populacionim studijama nije ispitivan ovaj faktor. Vovk i saradnici su ispitivali uticaj klirensa kreatinina na CL/F topiramata, međutim nije uočeno statistički značajno smanjenje OFV vrednosti, verovatno zbog uskog opsega vrednosti klirensa kreatinina kod pacijenata uključenih u studiju (Vovk i sar., 2010).

Pored navedenih izabranih kovarijata, testirane su i ostale, ali se nijedna ispitivana kovarijata nije izdvojila da značajno utiče na parametar eliminacije topiramata. Iako prethodno

nije zabeležen značajan efekat pušačkog statusa na CL/F topiramata, on može uticati na eliminaciju nekih lekova (Pokrajac, 2007), pa je stoga ispitan. Međutim, nije dobijen značajan uticaj na CL/F topiramata u okviru ovog istraživanja. Godine, pol i telesna masa su pored serumskog kreatinina iskorišćene za računanje $eGFR$, te nisu ispitivane kao nezavisni faktori varijabilnosti.

Uticaj albumina, ukupnih proteina i bilirubina je ispitan putem različitih modela i nije identifikovana statistički značajna promena u OFV ili interindividualnoj varijabilnosti. Slično je dobijeno i prilikom ispitivanja vrednosti određenih enzima jetre. Postoji mogućnost da bi promena bila uočljiva kod ozbiljnih oštećenja jetre, odnosno kada bi u ispitivanoj populaciji bilo više pacijenata sa većim promenama u praćenim parametrima. U prethodnim populacionim modelima topiramata, takođe, ovi parametri nisu pokazali statistički značajan uticaj, ili nisu čak ni ispitivani (Ahmed i sar., 2015; Bouillon-Pichault i sar., 2011; Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010). Vovk i saradnici su ispitivali uticaj aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze na eliminaciju topiramata, pri čemu uvođenje ovih kovarijata u model nije dovelo do statistički značajne promene (Vovk i sar., 2010). Jedino je kod pacijenata sa umerenim i ozbiljnim oštećenjem jetre zabeleženo smanjenje CL/F za oko 26% i posledično veća koncentracija leka. Ipak ove promene nisu razmatrane kao klinički značajne i uglavnom se kod doziranja topiramata preporučuje oprez, a ne smanjenje doze (Cross i Riney, 2009; SKL-Topamax).

Uticaj koterapije lamotriginom je ispitan i ovaj faktor nije izdvojen u finalnom populacionom modelu topiramata, što je u skladu sa prethodno objavljenim rezultatima (Lexi-Comp; May i sar., 2002; Zaccara i Perucca, 2014). Zatim, u ispitivanoj populaciji odraslih pacijenata sa epilepsijom nije pokazan značajan uticaj valproinske kiseline na farmakokinetiku topiramata. Dobijen rezultat je u skladu sa većinom prethodno publikovanih rezultata (Contin i sar., 2002; Huh i sar., 2013; May i sar., 2002; Mimrod i sar., 2005; Vovk i sar., 2010). Međutim, ima podataka i o pojavi statistički značajne razlike pri koterapiji valproinskom kiselinom (Rosenfeld i sar., 1997b). Ipak ove promene izgleda da nemaju klinički značaj i preporučuje se samo oprez i praćenje neželjenih reakcija favorizovanih u kombinaciji ova dva leka (Lexi-Comp). Štaviše, u ovoj studiji efekat koterapije levetiracetamom, benzodiazepinima i risperidonom na CL/F topiramata nije dobijen. To je u skladu sa prethodno objavljenim rezultatima (Huh i sar., 2013; Lexi-Comp; Vovk i sar., 2010; Zaccara i Perucca, 2014).

Protokol dobijanja uzoraka biološkog materijala je bio prilagođen rutinskom praćenju lekova, pri čemu su dobijeni uzorci pre i/ili eventualno nakon primene doze leka. Priroda i broj podataka po pacijentu tokom sprovedenog istraživanja pružaju mogućnost procene varijabilnosti u CL/F , ali ne i procenu varijabilnosti u V/F i parametra resorpcije. Bez obzira,

rezultati istraživanja potvrđuju mogućnost adekvatne procene CL/F topiramata, ključnog parametra za definisanje brzine primene leka, pri oskudnom uzorkovanju krvi, kao i procenu uticaja različitih faktora na eliminaciju leka. Osim toga, dobijeni populacioni model treba posmatrati sa aspekta razmatranja preporuka za režim doziranja u odgovarajućim situacijama.

Pojava snižene vrednosti bikarbonata kod pacijenata koji uzimaju topiramat je opisana u nekoliko studija slučaja (Belotti i sar., 2010; Garris i Oles, 2005; Mirza i sar., 2011; Takeoka i sar., 2001). Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na značajan uticaj trajanja terapije topiramatom na nivo bikarbonata. Pre svega, dobijena je značajno ($p < 0.05$) niža prosečna vrednost bikarbonata kod pacijenata na terapiji topiramatom dužoj od 5 godina. Značaj trajanja terapije je potvrđen u nastavku istraživanja primenom multiple regresione analize. Što se tiče uticaja dnevne doze i godina pacijenta, ove varijable su isključene u okviru multiple regresione analize. Novina u ovoj studiji je linearna jednačina, koja omogućava kvantifikaciju efekta varijable. U prethodnoj studiji, Belotti i saradnici nisu dobili statistički značajnu korelaciju između karakteristika terapije (doza, koncentracija, dužina) i bikarbonata ili kalijuma koristeći neparametarske testove, u ispitivanoj populaciji dece i adolescenata. Ipak, u proseku je trajanje terapije bilo kraće i broj pacijenata manji (Belotti i sar., 2010). Takeoka i saradnici nisu zabeležili značajnu relaciju bikarbonata sa dozom ili koncentracijom leka, ali uočili su trend kada su pojedini ispitanici posmatrani pojedinačno (Takeoka i sar., 2001). Ipak, u istraživanju u okviru ove doktorske disertacije je lineranom regresionom analizom pokazano na većem broju pacijenta odsustvo zavisnosti između ravnotežne koncentracije topiramata i bikarbonata. Sa aspekta uticaja ispitivanih faktora na nivo kalijuma, nije zabeležena značajna povezanost sa karakteristikama terapije ili godinama pacijenata. Belotti i saradnici nisu zabeležili značajnu korelaciju, ali je nivo kalijuma u proseku bio niži tokom terapije topiramatom u poređenju sa kontrolama (Belotti i sar., 2010).

Literatura

Ahmed, G.F., Marino, S.E., Brundage, R.C., Pakhomov, S.V., Leppik, I.E., Cloyd, J.C., Clark, A., Birnbaum, A.K., 2015. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of intravenous and oral topiramate and its effect on phonemic fluency in adult healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 79, 820-830.

Belotti, E.A., Taddeo, I., Ragazzi, M., Pifferini, R., Simonetti, G.D., Bianchetti, M.G., Ramelli, G.P., 2010. Chronic impact of topiramate on acid-base balance and potassium in childhood. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 14, 445-448.

Bialer, M., 1993. Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Clin. Pharmacokinet. 24, 441-452.

Bouillon-Pichault, M., Nabbout, R., Chhun, S., Rey, E., Chiron, C., Dulac, O., Pons, G., Jullien, V., 2011. Topiramate pharmacokinetics in infants and young children: contribution of population analysis. Epilepsy Res. 93, 208-211.

Brittain, S.T., Wheless, J.W., 2015. Pharmacokinetic simulations of topiramate plasma concentrations following dosing irregularities with extended-release vs. immediate-release formulations. Epilepsy Behav. 52, 31-36.

Contin, M., Riva, R., Albani, F., Avoni, P., Baruzzi, A., 2002. Topiramate therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. Ther. Drug. Monit. 24, 332-337.

Cross, J.H., Riney, C.J., 2009. Antiepileptic drugs: Topiramate, in: Shorvon, S.D., Perucca, E., Engel J.Jr. (Eds.), The treatment of Epilepsy. Blackwell Publishing Ltd., Oxford, pp. 673-683.

Easterling, D.E., Zakszewski, T., Moyer, M.D., Margul, B.L., Marriott, T.B., Nayak, R.K., 1988. Plasma Pharmacokinetics of Topiramate, a New Anticunvulsant in Humans. Epilepsia 29, 662.

FDA-Topamax, Food and Drug Administration, Label Information of Topamax, Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_Approval_History#labelinfo (Pristupljeno: april 2016).

Garnett, W.R., 2000. Clinical pharmacology of topiramate: a review. Epilepsia 41 Suppl 1, S61-65.

Garris, S.S., Oles, K.S., 2005. Impact of topiramate on serum bicarbonate concentrations in adults. Ann. Pharmacother. 39, 424-426.

Girgis, I.G., Nandy, P., Nye, J.S., Ford, L., Mohanty, S., Wang, S., Ochalski, S., Eerdekens, M., Cox, E., 2010. Pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of topiramate dosing regimens for children with epilepsy 2 to <10 years of age. Epilepsia 51, 1954-1962.

Huh, H.J., Joo, E.Y., Hong, S.B., Ahn, J.H., Seo, D.W., Lee, S.Y., 2013. Factors influencing serum topiramate concentrations in routine therapeutic drug monitoring in Korean adult patients with epilepsy. Ther. Drug Monit. 35, 177-182.

Lexi-Comp, Inc, Dostupno na: <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline> (Pristupljeno: april 2016).

Lyseng-Williamson, K.A., Yang, L.P., 2007. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. Drugs 67, 2231-2256.

May, T.W., Rambeck, B., Jurgens, U., 2002. Serum concentrations of topiramate in patients with epilepsy: influence of dose, age, and comedication. Ther. Drug Monit. 24, 366-374.

Mimrod, D., Specchio, L.M., Britzi, M., Perucca, E., Specchio, N., La Neve, A., Soback, S., Levy, R.H., Gatti, G., Dose, D.R., Maryanoff, B.E., Bialer, M., 2005. A comparative study of the effect of carbamazepine and valproic acid on the pharmacokinetics and metabolic profile of topiramate at steady state in patients with epilepsy. *Epilepsia* 46, 1046-1054.

Mirza, N.S., Alfircvic, A., Jorgensen, A., Marson, A.G., Pirmohamed, M., 2011. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. *Pharmacogenet. Genomics* 21, 297-302.

Patsalos, P.N., Perucca, E., 2003. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *The Lancet. Neurology* 2, 347-356.

Pokrajac, M., 2007. *Farmakokinetika*, 3 ed. Biograf, Beograd.

Rosenfeld, W.E., 1997a. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin. Ther.* 19, 1294-1308.

Rosenfeld, W.E., Liao, S., Kramer, L.D., Anderson, G., Palmer, M., Levy, R.H., Nayak, R.K., 1997b. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 38, 324-333.

Sachdeo, R.C., Glauser, T.A., Ritter, F., Reife, R., Lim, P., Pledger, G., 1999. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 52, 1882-1887.

SKL-Topamax, Sažetak karakteristika leka - Topamax film tableta 25, 50, 100 mg, Agencija za lekove i medicinska sredstva (ALIMS), Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=321098>, (Pristupljeno: april 2016).

Takeoka, M., Holmes, G.L., Thiele, E., Bourgeois, B.F., Helmers, S.L., Duffy, F.H., Riviello, J.J., 2001. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 42, 387-392.

Vovk, T., Jakovljevic, M.B., Kos, M.K., Jankovic, S.M., Mrhar, A., Grabnar, I., 2010. A nonlinear mixed effects modelling analysis of topiramate pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Biol. Pharm. Bull.* 33, 1176-1182.

Vučičević, K., Miljković, B., Vezmar Kovačević, S., Todorović, Z., Prostran, M., Grabnar, I., 2011. Population pharmacokinetic analysis of therapeutic drug monitoring data in optimizing pharmacotherapy of antiepileptic drugs., in: Foyaca-Sibat, H. (Ed.), *Novel treatment of epilepsy*. InTech, Rijeka, Croatia, pp. 95-111.

Zaccara, G., Perucca, E., 2014. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 16, 409-431.

4. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo doktorske disertacije

Vrhunski međunarodni časopis (M21)

- Jovanović M, Sokić D, Grabnar I, Vovk T, Prostran M, Vučićević K, Miljković B. Population pharmacokinetics of topiramate in adult patients with epilepsy using nonlinear mixed effects modelling. Eur J Pharm Sci. 2013;50(3-4):282-289.

Istaknuti međunarodni časopis (M22)

- Jovanović M, Sokić D, Grabnar I, Prostran M, Obrenović R, Vučićević K, Miljković B. Effect of long-term topiramate therapy on serum bicarbonate and potassium levels in adult epileptic patients. Ann Pharmacother. 2014; 48(8):992-997.

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34)

- Jovanovic M, Sokic D, Grabnar I, Prostran M, Obrenovic R, Vucicevic K, Miljkovic B. Influence of topiramate therapy duration on serum bicarbonate levels in adults. Pharmacotherapy. 2014;34(6):e110.
- Jovanović M, Sokić D, Grabnar I, Vovk T, Prostran M, Vučićević K, Miljković B. Effect of carbamazepine daily dose on topiramate clearance - population modelling approach. Population Approach Group Europe: 22nd Meeting, 11-15. June 2013, Glasgow, UK. Abstract 2764.

Predavanje po pozivu sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M62)

- Jovanović M, Sokić D, Grabnar I, Vovk T, Prostran M, Vučićević K, Miljković B. Individualizacija i praćenje terapije antiepilepticima. VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 15-19. oktobar 2014, Beograd, Srbija. Zbornik sažetaka 2014; 34-35.

5. Zaključak - obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

Savremena farmakoterapija teži individualnom pristupu pacijentu radi postizanja efikasne i bezbedne terapije. Rezultati ove doktorske disertacije daju doprinos ka individualnom pristupu pacijentu na monoterapiji topiramatom ili kombinovanoj terapiji drugim antiepilepticima.

Doktorska disertacija se odlikuje sveobuhvatnim pristupom u ispitivanju farmakokinetičkih karakteristika topiramata. Kako određeni faktori varijabilnosti mogu uticati na nivo leka, a samim tim i na terapijski odgovor, značajno je bilo izvršiti i njihovu identifikaciju i kvantifikovati uticaj. Stoga je primenjena populaciona farmakokinetička analiza kao savremen pristup u obradi podataka i ispitivanju varijabilnosti. Rezultati potvrđuju da je moguće koristiti ovaj metod (nelinearno modelovanje kombinovanih efekata) za razvoj populacionog farmakokinetičkog modela uz korišćenje programa *NONMEM*[®], u analizi oskudnog broja podataka u populaciji odraslih pacijenata sa epilepsijom. Ovom analizom je dobijena adekvatna procena populacionih i individualnih vrednosti farmakokinetičkih parametara, interindividualne i intraindividualne varijabilnosti. Takođe, identifikovani su faktori farmakokinetičke varijabilnosti i kvantifikovan je njihov uticaj.

Finalni populacioni model opisuje uticaj dnevne doze karbamazepina i renalne funkcije na eliminaciju topiramata, odnosno na njegov oralni klirens. Povećanje pod uticajem doze karbamazepina se objašnjava indukcionim efektom ovog leka. Indukcija je dozno zavisna i u okviru ovog istraživanja je kvantifikovana ta zavisnost. Uticaj renalne funkcije se objašnjava činjenicom da se topiramat dominantno eliminiše nepromenjen putem bubrega. Interna validacija finalnog modela potvrđuje da model ima odgovarajuće karakteristike.

Značaj dobijenog modela ogleda se u mogućnosti dobijanja individualnih vrednosti oralnog klirensa, što omogućava preračunavanje režima doziranja topiramata potrebnog za postizanje željenih koncentracija leka kod individualnog pacijenta. Prema tome, razvijeni populacioni model daje osnovu za razmatranje potrebe i davanje preporuka za korigovanje režima doziranja u zavisnosti od uticaja kovarijata modela.

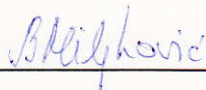
Rezultati ove doktorske disertacije, takođe, daju bolji uvid u bezbednosni profil topiramata, opisujući uticaj dužine terapije topiramatom na nivo bikarbonata. Dobijena je opadajuća linearna zavisnost, ukazujući na značaj praćenja bikarbonata i simptoma kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji.

Na osnovu izložene analize, Komisija smatra da je kandidat uspešno realizovao istraživanje i predlaže Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta da prihvati ovaj izveštaj i uputi ga Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu, radi dobijanja saglasnosti za javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom *Identifikacija i kvantifikacija faktora varijabilnosti topiramata kod odraslih pacijenata sa epilepsijom*, kandidata dipl. farm. Marije Jovanović.

U Beogradu, 20. april 2016. godine

Članovi komisije

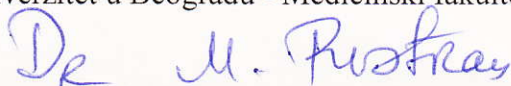
dr sc. Branislava Miljković - mentor rada, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Srbija



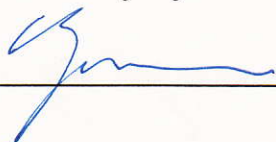
dr sc. Dragoslav Sokić - mentor rada, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet
Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Srbija



dr sc. Milica Prostran - redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet, Srbija



dr sc. Iztok Grabnar - vanredni profesor
Univerzitet u Ljubljani - Farmaceutski fakultet, Slovenija



dr sc. Katarina Vučićević - docent
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Srbija