

Извештај комисије за оцену научне заснованости

теме докторске дисертације

и кандидата, доставља.-

Научно-наставно веће МФ ВМА УО

На седници Научно-наставног већа одржаној 18.04.2024. године, донета је одлука (број 2471-4 од 23.04.2024. год.) којом се формира комисија у саставу:

1. доц. др Немања Ранчић, виши научни сарадник МФ ВМА - председник
2. проф. др Весна Беговић Купрешанин, ванредни професор МФ ВМА - члан
3. др сц. биол. Бојана Цикота Алексић, виши научни сарадник МФ ВМА - члан
4. проф. др Викторија Драгојевић Симић, редовни професор МФ ВМА – члан и ментор
5. проф. др Момир Миков, редовни професор Фармацеутски факултет Нови Сад, Универзитет привредна академија - члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу МФ ВМА Универзитета Одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др Милијана Миљковић, специјалиста клиничке фармакологије у Центру за клиничку фармакологију Војномедицинске академије, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом МФ ВМА за израду докторске дисертације под насловом:

Фактори који утичу на варијабилност фармакокинетики итраконазола код здравих особа након примене једне дозе лека

Гљивичне инфекције су последњих година у порасту због све веће примене антибиотика широког спектра дејства, повећања броја имунокомпромитованих пацијената (у склопу хемиотерапије малигних болести, трансплантације солидних органа и коштане сржи, ХИВ инфекције), али и након лечења инфекција изазваних корона вирусом. Деривати азола имају значајно место у терапији системских гљивичних инфекција, а посебно триазоли, у које спада и итраконазол. Делотворан је против бројних гљивичних инфекција, а највише се користи у терапији орофарингеалне и вулвовагиналне кандидијазе, дерматомикоза, онихомикоза, питиријазе, неменингеалних инфекција, чији су изазивачи *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Coccidioides immitis*, као и у лечењу пацијената без неутропеније са инвазивном аспергилозом. Итраконазол остварује своје антигљивично дејство смањењем синтезе ергостерола и акумулацијом метилованих прекурсора, што доводи до промене у пермеабилности мембране гљивица, активности

ензима везаних за њу и као резултат настаје инхибиција њиховог раста и размножавања. Високо варијабилна фармакокинетика итраконазола може се у великој мери приписати његовој непредвидљивој биолошкој расположивости након примене *per os*, која у великој мери зависи и од формулације лека. Итраконазол је слаба база ($pK_a=3.7$), која је изразито липофилна, па је мала растворљивост у води главна препрека доброј ресорпцији из гастроинтестиналног тракта. То се нарочито односи на капсуле, као оралну формулацију, а посебно код пацијената који имају ниску киселост желуца или се лек узима на празан желудац. Сходно томе, њихово давање са храном, као и пићима која повећавају киселост у желуцу, доводи до пораста оралне биолошке расположивости итраконазола. Лек се у високом проценту везује за протеине плазме, пре свега албумине, а само се 0.2% налази слободно у циркулацији. Волумен дистрибуције (V_d) лека код просечне одрасле особе је велики и износи чак 700-800 L или 11 L/kg. Итраконазол подлеже интензивном метаболизму у јетри посредством ензима цитохрома П-450 (CYP) и то првенствено CYP3A4, при чему настаје преко 30 метаболита, а фармаколошки активан је хидрокси-итраконазол, који има снажну антигљивичну активност, сличну са самим леком. При вишекратном дозирању присутан је сатурабилан метаболизам, јер и лек и метаболит делују и као супстрат и као инхибитор ензима CYP3A4. На тај начин утичу и на сопствени метаболизам и на метаболизам великог броја других лекова, изазивајући значајне интеракције. Елиминација итраконазола је бифазична, са терминалним полувременом елиминације између 20 и 24 часа, након примене једне дозе од 200mg, док након постизања равнотежних концентрација, као резултат поновљеног давања лека износи 64 ± 32 часа. Око 35% лека се елиминише урином у виду неактивних метаболита, око 50% путем столице, док се 3-18% орално унетог итраконазола елиминише преко фецеса, као непромењени лек. Због несталне ресорпције, израженог и сложеног метаболизма, сатурабилне елиминације и бројних интеракција са лековима, итраконазол показује променљиву фармакокинетичку и спада у хиперваријабилне лекове. То значи да брзина и степен ресорпције итраконазола показују варијабилност чак од једне до друге дозе, код исте особе (здраве и оболеле), односно коефицијент варијације за фармакокинетичке параметре који их одређују износи више од 30%. Поред поменутих карактеристика лека и саме фармацеутске формулације, овако варијабилној фармакокинезици могу доприносити узраст, пол, индекс телесне масе, етничка припадност, патофизиолошке карактеристике обољења пацијента, конкомитантна терапија итд. Познато је да се код старијих особа јављају бројне метаболичке и физиолошке промене које утичу на фармакокинетичку лекова, али до сада нису спроведене студије које би то потврдиле када је у питању примена итраконазола. Претходне студије у којима је испитивана фармакокинетика итраконазола су показале да узраст утиче на његове кинетичке параметре, посебно код деце. Насупрот томе, у студији која је укључивала новорођенчад, децу и адолесценте, није пронађена повезаност између узраста и укупне изложености организма итраконазолу и хидрокси-итраконазолу, док је телесна маса идентификована као важан фактор приликом оваквих разматрања у претходно поменутој популацији. Ово су у свом истраживању потврдили и други аутори, који су се поред других фактора од значаја, бавили и утицајем телесне масе и пола на фармакокинетичку итраконазола и његовог главног метаболита. Данас је

познато да бројни фактори везани за пол утичу на ресорпцију лека, његов волумен дистрибуције, биотрансформацију и/или екскрецију. За разлику од поменутих аутора који су показали да пол пацијента није од значаја, резултати других испитивања су ишли у прилог овог фактора када се разматра његов утицај на кинетику хиперваријабилних лекова, као што је итраконазол. За испитивање фармакокинетику итраконазола након оралне примене најчешће је коришћена непросторна анализа, иако се процеси којима подлеже итраконазол у организму најтачније описују вишепросторним моделима.

Итраконазол је лек за који постоје подаци о корелацији између измерених субтерапијских концентрација у крви и изостанка терапијске ефикасности, односно концентрација изнад терапијског опсега и нежељених, односно токсичних ефеката. Постизање субтерапијских концентрација итраконазола у крви, има за последицу подстицање резистенције узрочника инфекције и смањење ефективности терапије што доводи до веће смртности пацијената. С друге стране, документоване су нежељене реакције на лек, када су концентрације у крви изнад терапијског опсега, као што су ГИТ тегобе, пораст трансаминаза и хипокалијемија и ређе хипертензија, поремећаји ритма рада комора до акутне срчане инсуфицијенције. Сва сазнања која могу да укажу на потребу за изменом стандардног начина дозирања овог лека, уједно иду у прилог увођења терапијског мониторинга (ТДМ) итраконазола код пацијената лечених овим леком у здравственим установама. Ово тим пре што у најновијим смерницама за ТДМ од стране европских и америчких стручних удружења која се баве овом проблематиком не постоји потпуна сагласност, од тога да нити постоје чврсти докази за рутински ТДМ, нити се на било који начин то обесхрабрује, ако за то постоје стручни и методолошки услови. С друге стране, с обзиром на све факторе који доприносе варијабилности фармакокинетику итраконазола, а у зависности од појединих узрочника гљивичне инфекције, постоје и препоруке где су ниво доказа и снага препоруке за рутински ТДМ окарактерисани ознаком АII.

На основу свега изложеног постављене су следеће радне

ХИПОТЕЗЕ:

1. Постоје статистички значајне разлике у концентрацији лека итраконазола и његовог метаболита хидрокси-итраконазола у крви здравих људи након његове једнократне оралне примене, као и разлике између фармакокинетичких параметара итраконазола и хидрокси-итраконазола код испитаника добијених применом непросторне анализе, које су условљене деловањем пола, индекса телесне масе и узраста испитаника.
2. Постоји значајан утицај испитиваних фактора (пол, узраст и индекс телесне масе) на варијабилност фармакокинетику итраконазола након давања лека *per os* када се примени просторна фармакокинетичка анализа.

За проверу ових хипотеза постављени су следећи

ЦИЉЕВИ:

1. Испитати промену концентрације лека итраконазола и његовог метаболита хидрокси-итраконазола у крви у функцији времена након једнократне примене лека код здравих испитаника.
2. Израчунати фармакокинетичке параметре итраконазола и хидрокси-итраконазола на основу измерених концентрација у крви применом непросторне анализе.
3. Применом мултирегресионе анализе испитати утицај пола, индекса телесне масе и узраста на фармакокинетичке параметре итраконазола и хидрокси-итраконазола добијене непросторном анализом, па на основу добијене значајности поделити испитанике у групе (везано за пол, индекс телесне масе и узраст).
4. Извршити поређење концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола у крви у функцији времена између изабраних анализираних група испитаника.
5. Извршити израчунавање фармакокинетичких параметара итраконазола помоћу непросторне анализе и поређење између изабраних анализираних група.
6. Извршити израчунавање фармакокинетичких параметара итраконазола помоћу једнопросторног модела и поређење са параметрима који су добијени применом непросторног модела између изабраних анализираних група испитаника.
7. Извршити израчунавање фармакокинетичких параметара итраконазола двопросторним моделом и применом линеарне регресионе анализе испитати корелацију између изабраних фармакокинетичких параметара једнопросторног и двопросторног модела код анализираних група.

ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ

Дизајн студије

Студија ће бити реализована као ретроспективна анализа података добијених из клиничког фармакокинетичког испитивања итраконазола у здравих испитаника. У овом истраживању је планирано да се уради фармакокинетичка анализа података добијених из серије узорака испитаника који су учествовали у испитивању упоредне биолошке расположивости и процене биолошке еквивалентности Kanazol® капсула од 100мг итраконазола (Slaviamed d.o.o, Београд) и Sporanox® капсула од 100мг итраконазола (JanssenCilag S.P.A, Италија) на пун желудац. Овим испитивањем је потврђена биолошка еквивалентност ова два препарата лека, стога су Kanazol® капсуле стављене на наше тржиште као генерички лек и самим тим је било могуће да се оба препарата и сви испитаници који су их примали, кроз серије добијених и анализираних узорака обухвате овим истраживањем.

Студијски протокол

Документацију о клиничкој фармакокинетичкој студији биолошке еквиваленције су одобрили Агенција за лекове и медицинска средства (АЛИМС) (решење број 515–04-01565–14-1, од 24.12.2014.) и Етички одбор Војномедицинске академије, Београд (протокол број SKF-VMA-VDS-2/2014, одлука од 31.10.2014). Након тога,

коришћење резултата из поменуте клиничке студије је одобрио Етички одбор ВМА, Београд, решењем број 53/2019 од 04.07.2019. Даљу обраду добијених података у циљу израде докторске дисертације и њихово публиковање одобрио је Етички одбор ВМА, решењем број 10/2022 од 05.05.2022. год. и Етички одбор МФ ВМА решењем број 1/8/2024 од 15.04.2024. год.

Узорци плазме за аналитичке и фармакокинетичке податке добијени су из рандомизованог, делимично поновљеног, троструко унакрсног испитивања са два третмана, три секвенце и три периода, након пероралне примене 100 мг итраконазола у 38 здравих испитаника. Здрави испитаници који су учествовали у студији биолошке еквивалентности узимали су након оброка једну капсулу лека (100 мг), што је било раздвојено периодом испирања (washout) од 14 дана, у три наврата. Укупно је било 38 испитаника, са 16 узорака крви по испитанику у једном периоду, реализовано у 3 периода испитивања. На тај начин је добијено 114 испитаник/доза, а добијене концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола ће бити коришћене за спровођење фармакокинетичких анализа.

Испитаници

Испитаници који су учествовали у претходном испитивању из кога су коришћене серије узорака су били мушкарци и жене старости између 18 и 55 година, индекса телесне масе између 19 и 30 kg/m², непушачи, који не злоупотребљавају алкохол. Сви испитаници су били упознати са испитивањем, процедурама током њега и могућим ризицима и добијен је писмени пристанак. Све процедуре које су спроведене за одабир здравих добровољаца су биле у складу са стручним стандардима за одабир за клиничка фармакокинетичка испитивања. Суштински, он се базирао на њиховој медицинској и фармакотерапијској анамнези, физикалном прегледу (телесна тежина, висина, крвни притисак, електрокардиограм, преглед по системима), клиничке лабораторијске евалуације (хематолошки и биохемијски параметри добијени анализом крви, присуство антитела на вирус хумане имунодефицијенције (HIV-1/HIV2) и изазивача хепатитиса Ц (HCV), присуства антигена изазивача хепатитиса Б (HbsAg), анализа урина, укључујући присуство средстава злоупотребе и тест на гравидитет код жена).

Критеријуми за искључење су били: подаци о ранијим или присутним клинички значајним обољењима добијеним на основу анамнезе и лекарског прегледа, подаци из добијених лабораторијских испитивања, употреба лекова у оквиру 14 дана пре самог испитивања (изузев оралних контрацептивних средстава код жена), истовремено учествовање у другим клиничким испитивањима, или до 3 месеца пре почетка актуелног испитивања, давање крви у периоду од 3 месеца пре почетка истраживања, гравидитет, позитиван тест на HbsAg, anti-HCV и anti-HIV-1/HIV-2 антитела, клинички значајна реакција на лекове у прошлости (анафилакса, ангиоедем), као и немогућности или неспремности испитаника да се придржава одредби протокола.

Прикупљање узорака крви и аналитичке методе

Од сваког испитаника су добијени узорци венске крви (око 5 mL по узорку) из вене подлактице. Први узорак је узет пре давања лека (време 0.0), а остали након тога, у одговарајућим временских интервалима до 72.0 часа (1.0; 2.0; 3.0; 3.5; 4.0; 4.5; 5.0; 5.5; 6.0; 7.0; 9.0; 12.0; 24.0; 36.0 и 72.0).

Концентрације итраконазола и хидрокси итраконазола у плазми су одређене коришћењем валидиране методе на течној хроматографији са масеном спектрометријом (LC-MS). Анализе узорака су постављене за вредности од 2,00–100,00 ng/mL и за итраконазол и за његов метаболит, са доњом границом квантификације од 2,00 ng/mL. Узорци су припремљени течно-течном екстракцијом диетил етром на рН 3.6 помоћу течне хроматографије високих перформанси - HPLC, *Alliance 2695, Waters* са масеном спектрометријом *ZQ, Quattro Micro, Waters*.

Обележја посматрања

Независне варијабле које ће се посматрати су пол, индекс телесне масе и узраст.

На основу добијених вредности концентрације итраконазола и његовог метаболита, хидрокси-итраконазола, разматраће се следећи фармакокинетички параметри (*зависне варијабле*):

максимална концентрација лека и максимална концентрација лека коригована према дози и телесној тежини (C_{\max} и $C_{\max \text{ corr}}$); време за које се постигне максимална концентрација лека у крви (T_{\max}); површина испод криве концентрација-време од 0 до 72h и површина испод криве концентрација - време од 0 до 72 h коригована према дози и телесној тежини (AUC_{72h} и $AUC_{72h \text{ corr}}$); површина испод криве концентрација-време од 0 до бесконачно и површина испод криве концентрација-време од 0 до бесконачно коригована према дози и телесној тежини (AUC_{∞} и $AUC_{\infty \text{ corr}}$); површина испод криве концентрација-време у просторним моделима и површина испод криве концентрација-време коригована према дози и телесној тежини (AUC и AUC_{corr}); константа ресорпције (K_a); константа елиминације (K_e); константа преласка из централног у периферни простор (K_{12}); константа преласка из периферног у централни простор (K_{21}); експоненти (α и β); коефицијенти збира експоненцијала (A и B); полувреме елиминације лека ($t_{1/2}$); клиренс (Cl/F); привидан волумен дистрибуције за време терминалне фазе након оралне примене (V_z/F); волумен дистрибуције централног простора у једнопросторној анализи (V_d/F); волумен дистрибуције централног простора у двопросторној анализи (V_1/F).

Наведени фармакокинетички параметри ће бити добијени извођењем непросторне фармакокинетичке анализе, анализом једнопросторног и двопросторног модела помоћу софтверског програма *Thermo Kinetic software version 5.0 (Thermo Fisher Scientific Inc., USA)*.

СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Величина узорка је израчуната на основу критеријума који подразумевају вероватноћу грешке првог типа од 5% и снагу студије од 80% уз помоћ студентовог т-теста за независне узорке, а коришћењем статистичког програма *G*power* 3.1.9.2. Да би се пронашла разлика између полова у расположивости лека изражено уз помоћ површине испод криве, на основу претходног истраживања где је код мушкараца AUC био у просеку 1766 h*ng/mL (SD 507,6), а жена 1233 h*ng/mL (SD 785,7), док је утицај величине ефекта био 0.8056, израчунато је да је најмање потребан број испитаник/доза по групи 26.

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

За статистичку обраду података ће се користити софтвер *SPSS version 26.0 software* (IBM, USA, 2019). Континуалне варијабле ће се представити као медијана (са интерквartilним опсегом: 25. и 75. перцентила) или геометријском средином са стандардном девијацијом и категоријским варијаблама као бројем (процентима). За континуалне варијабле, за поређење између група (пола) ће се користити *Mann-Whitney* тест за непараметријску дистрибуцију параметара. Колмогоров-Смирнов тест ће се користити за потврду непараметарске дистрибуције параметара. Категоријски подаци ће се упоредити коришћењем Хи-квадрат теста. Вишеструка линеарна регресиона анализа ће се извршити коришћењем података (AUC_{∞}) добијених из непросторне анализе итраконазола и хидрокси-итраконазола као зависних варијабли, а узраста, пола и индекса телесне масе као независних варијабли. Анализа линеарне регресије ће се извршити за AUC , AUC_{corr} , $C_{maxcalc}$ и $C_{maxcalc\ corr}$ између једнопросторних и двопросторних модела. Приказаће се као дијаграм *goodness-of-fit plots*, док ће повезаност ових параметара (модел са једним простором наспрам двопросторног модела) бити изведена Пирсоновом корелацијом. Вредност $p < 0.05$ ће се сматрати значајном током свих анализа.

ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

У ери све учесталије примене антибиотика и повећања броја имунокомпромитованих пацијената, посебно оних у јединицама интензивне неге, расте и потреба за лечењем гљивичних инфекција. Поучени искуствима са антибактеријским лековима, а као резултат пораста резистенције на актуелно доступне антигљивичне лекове, у догледној будућности се може очекивати и да итраконазол буде лек који би могао бити све заступљенији у лечењу ових инфекција, без обзира на релативно неповољан фармакокинетички профил и узак опсег терапијских концентрација у крви.

Истраживања планирана да се спроведу у оквиру ове докторске дисертације требало би да пруже додатне информације о факторима настанка не само интериндивидуалних него и интраиндивидуалних разлика у фармакокинетици итраконазола (разлика од дозе до дозе), као и о њиховом утицају на постизање терапијских концентрација у крви. У том смислу, биће коришћена непросторна

фармакокинетичка анализа, која се базира на мањем броју претпоставки и омогућава релативно једноставно израчунавање примарних фармакокинетичких параметара. Међутим, како је прогностичка моћ овакве анализе ограничена и не може да на адекватан начин квантификује нелинеарности у фармакокинетичким процесима, планира се анализа применом просторне анализе (и то једнопросторног и двопросторног модела) који су императив за суштинско разумевање фармакокинетике лекова, посебно хиперваријабилних, као што је итраконазол. Стога, ови аспекти истраживања имају фундаменталан значај.

Међутим, у исто време, у практичном смислу резултати истраживања би могли да допринесу предикцији могућих варијација у нивоу лека у крви и да укажу на неопходност увођења рутинског праћења итраконазола у контексту клиничке слике гљивичне инфекције код индивидуалног пацијента, других лабораторијских налаза, евентуалних других присутних обољења, конкомитантне терапије, тј. рутинског ТДМ као стандардне процедуре у клиничком раду. На тај начин се избегава постизање субтерапијских концентрација итраконазола у крви, подстицање резистенције узрочника инфекције, као и смањење ефективности терапије. Такође, смањила би се могућност појаве нежељених реакција на лек, када су концентрације у крви изнад изнад терапијског опсега.

ОЦЕНА ИДЕЈНОГ ПРОЈЕКТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изабрани проблем истраживања може се сврстати у научни проблем. Кандидаткиња га је кроз научни приступ и методологију јасно дефинисала са научно – медицинског аспекта, а резултати истраживања не само да су од фундаменталног значаја, него би могли да утичу на побољшање свакодневне лекарске праксе, тј. лечење гљивичних инфекција итраконазолом. Постављене хипотезе су релевантне, а одабрана обележја посматрања, методе и дизајн истраживања у потпуности омогућавају проверу хипотеза. Кандидаткиња је кроз цитирану литературу показала да су обухваћени до сада објављени подаци који су од значаја за ово истраживање. Наслов теме је адекватан и одговара предмету истраживања. Истраживање се може сврстати у ужу научну област фармакологија – клиничка фармакологија. Научно - наставном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране предлажемо да се прихвати идејни пројекат кандидаткиње др Милијане Миљковић јер испуњава све услове за реализацију квалитетне докторске дисертације.

ОЦЕНА КАНДИДАТА

Асист. спец. др мед Милијана Миљковић, специјалиста клиничке фармакологије, је у досадашњем раду показала велики труд и напредак активно учествујући у научно-истраживачком раду. Кандидаткиња је кроз досадашњи рад и публиковане

радове као аутор или коаутор, стекла знања и искуства у бављењу научно-истраживачким радом што је у потпуности квалификује за спровођење предложеног истраживања и израду докторске дисертације.

У току досадашњег истраживачког рада објавила је и рад са SCI листе у категорији M21 везан за тему докторске дисертације:

Miljković M, Rančić N, Kovačević A, Cikota Aleksić B, Skadrić I, Jačević V, Mikov M, Dragojević-Simić V. *Influence of Gender, Body Mass Index and Age on the Pharmacokinetics of Itraconazole in Healthy Subjects: Non-compartmental versus compartmental analysis.* *Frontiers in Pharmacology.* 2022; Vol: 13:796336. DOI: 10.3389/fphar.2022.796336

ПРЕДЛОГ МЕНТОРА СА ОБРАЗЛОЖЕЊЕМ

За ментора се предлаже проф. др Викторија Драгојевић Симић, начелница Центра за клиничку фармакологију Војномедицинске академије у Београду, која је аутор и коаутор великог броја научних радова објављених у престижним међународним часописима, уџбеницима, монографијама и водичима из области фармакотерапије. У току каријере учествовала је у већем броју научних пројеката финансираних од стране војних и цивилних институција. Такође, проф. Драгојевић-Симић је више пута била ментор кандидатима из области фармакологије, токсикологије и клиничке фармакологије, а већ дужи временски период највише се бави фармакокинетиком, терапијским мониторингом и фармакогенетиком.

Наведени су изабраних 10 радова који су публиковани у последњих 10 година.

Miljković MN, Rančić N, Kovačević A, Cikota-Aleksić B, Skadrić I, Jačević V, Mikov M, Dragojević Simić V. *Influence of Gender, Body Mass Index, and Age on the Pharmacokinetics of Itraconazole in Healthy Subjects: Non-Compartmental Versus Compartmental Analysis.* *Front Pharmacol.* 2022 Jun 15;13:796336.

Perić A, Rančić N, Dragojević Simić V, Milenković B, Ljubenović N, Rakonjac B, Begović-Kuprešanin V, Šuljagić V. *Association between Antibiotic Use and Hospital-Onset Clostridioides difficile Infection in University Tertiary Hospital in Serbia, 2011-2021: An Ecological Analysis.* *Antibiotics (Basel).* 2022;11(9):1178. doi: 10.3390/antibiotics11091178

Dragojevic Simic V, Miljkovic M, Stamenkovic D, Vekic B, Ratkovic N, Simic R, Rancic N. *An overview of antiviral strategies for coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection with special reference to antimalarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine.* *Int J Clin Pract.* 2021; 75: e13825. doi: 10.1111/ijcp.13825.

Stamenkovic DM, Selvaraj S, Venkatraman S, Arshad A, Rancic NK, Dragojevic Simic VM, Miljkovic MN, Cattano D. *Anesthesia for patients with psychiatric illnesses: a narrative review with emphasis on preoperative assessment and postoperative recovery and pain.* *Minerva Anesthesiol.* 2020 May 29. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14259-7

Rančić N, Vavić N, Cikota-Aleksić B, Magić Z, Mikov M, Bokonjić D, Šegrt Z, **Dragojević Simić V**. The relationship between tacrolimus concentration - dose ratio and genetic polymorphism in patients subjected to renal transplantation. *Vojnosanit Pregl* 2018; 75(2): 147-153.

Dragojević Simić V, Kovačević A, Jačević V, Rančić N, Djordjević S, Kilibarda V, Mikov M, Bokonjić D. Bioequivalence study of two formulations of itraconazole 100 mg capsules in healthy volunteers under fed conditions: a randomized, three-period, reference-replicated, crossover study. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(9): 979-988.

Kovačević A, Rancic N, Segrt Z, **Dragojević Simić V**. Pharmaceutical expenditure and burden of non-communicable diseases in Serbia. *Front Pharmacol* 2016; 7: 373. doi: 10.3389/fphar.2016.00373.

Jacevic V, Jovic D, Kuca K, **Dragojević Simić V**, Dobric S, Trajkovic S, Borisev I, Segrt Z, Milovanovic Z, Bokonjic D, Djordjevic A. Effects of fullerene nanoparticles and amifostine on radiation-induced tissue damages: Histopathological analysis. *J Appl Biomed*. 2016; 14(4): 285-297

Kovacevic A, **Dragojević Simić V**, Tarabar D, Rancic N, Jacimovic N, Katic J, Dagovic A, Jakovljevic M. Five-year survival and costs of care in metastatic colorectal cancer: conventional vs. monoclonal antibody - based treatment protocols. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(8): 963-970.

Vavic N, Rancic N, **Dragojević Simić V**, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic Lj, Mikov M. The Influence of Comedication on Tacrolimus Blood Concentration in Patients Subjected to Kidney Transplantation: Retrospective Study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39(4): 243-253.

Тренутно актуелни научни пројекти у којима предложени ментор учествује:

Као **руководилац пројекта** МФВМА08/22-24 под насловом „Популациона токсикокинетика антиепилептика и корелација са клиничким исходима и директним медицинским трошковима код пацијената након самотровања овом групом лекова” на Медицинском факултету ВМА, Универзитет одбране у Београду; од 2022. године.

Као сарадник на пројекту МФВМА04/22-24 под насловом „Економска исплативост имплементације одређивања слободне циркулишуће lncRNA у дијагностику карцинома простате; повезаност са клиничким, лабораторијским и радиолошким карактеристикама” чији је руководилац доц. др Немања Ранчић, Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране у Београду; од 2022. год.

Као сарадник на пројекту МФВМА/03/23-25 под насловом „**Инфективне болести као актуелни јавни здравствени проблем: превенција, дијагностика и лечење**” чији је руководилац проф. др Весна Шуљагић, Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране у Београду, од 2023. год.

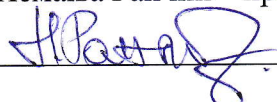
Као сарадник на пројекту из програма ПРИЗМА Фонда за науку Републике Србије под називом "*Detection and quantification of residual disease in patients with high-risk and advanced melanoma as a marker of therapy response and prognosis (ReDiMEL)*", финансиран од стране Европске уније и Светске банке, чији је руководилац проф. др Лидија Кандолф, Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране у Београду, од 2024. год. Број пројекта 6795.

УЖЕ НАУЧНЕ ОБЛАСТИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

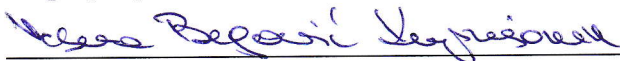
1. доц. др Немања Ранчић, виши научни сарадник МФ ВМА (председник комисије) – ужа научна област Фармакологија и токсикологија
2. проф. др Весна Беговић Купрешанин, ванредни професор МФ ВМА (члан комисије) - ужа научна област Инфективне и тропске болести
3. др сц. биол. Бојана Цикота Алексић, виши научни сарадник МФ ВМА (члан)-ужа научна област Хумана генетика
4. проф. др Викторија Драгојевић Симић, редовни професор МФ ВМА (члан и ментор) - ужа научна област Фармакологија и токсикологија
5. проф. др Момир Миков, редовни професор Фармацеутски факултет Нови Сад, Универзитет привредна академија (члан) - ужа научна област Фармакологија и токсикологија

Чланови комисије

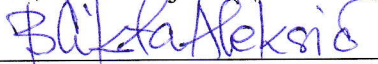
доц. др Немања Ранчић – председник комисије



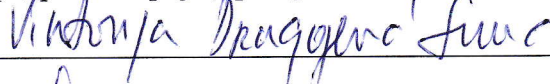
проф. др Весна Беговић Купрешанин – члан



др сц. биол. Бојана Цикота Алексић – члан



проф. др Викторија Драгојевић Симић – члан,



проф. др Момир Миков – члан

