

Trendovi u istraživanju i razvoju lijekova - novi lijekovi u 2021. godini

Štrbac, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:528873>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Ana Štrbac

**Trendovi u istraživanju i razvoju lijekova –
novi lijekovi u 2021. godini**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb ,2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta te izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Lidije Bach Rojecky .

Zahvaljujem svojoj mentorici Prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky na ukazanom povjerenju, svakom stručnom savjetu , prenesenom znanju , mentorstvu, pruženoj pomoći i savjetovanju koji su olakšali i omogućili pisanje ovoga rada. Veliko hvala i svim prijateljima koji su bili uz mene te savjetovali i ohrabivali kroz cijelo razdoblje studiranja .Najveća hvala ide mojim roditeljima na svoj moralnoj motivaciji , podršci kao i ustrajnosti te svemu što je bilo potrebno da ovo postignem.

Sadržaj

1.	UVOD	1
1.1	Otkriće i razvoj.....	1
1.2	Preklinička istraživanja	2
1.3	Klinička istraživanja	3
1.4	Proces odobravanja lijeka od regulatornih agencija za lijekove	3
1.5	UBRZAVANJE PROCESA RAZVOJA, ODOBRAVANJA I DOSTUPNOSTI LIJEKOVA	5
2.	OBRAZLOŽENJE TEME.....	8
3.	MATERIJALI I METODE.....	9
4.	REZULTATI I RASPRAVA	10
4.1	Lijekovi odobreni za liječenje infektivnih bolesti	10
4.2	Lijekovi za liječenje bolesti srca, bubrega, poremećaja krvi i endokrinih bolesti.....	12
4.3	AUTOIMUNE , UPALNE BOLESTI TE BOLESTI PLUĆA	16
4.4	NEUROLOŠKI TE PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	19
4.5	OSTALI LIJEKOVI.....	21
4.6	BIOSLIČNI LIJEKOVI	23
4.7.	PEDIJATRIJSKA POPULACIJA	25
5.	ZAKLJUČAK.....	26
6.	LITERATURA.....	28
7.	SAŽETAK /SUMARRY	31

1. UVOD

Istraživanje i razvoj novih lijekova je od izuzetne važnosti za sve uključene u liječenje bolesnika, od zdravstvenih sustava, propisivača i izdavača lijekova, do bolesnika koji lijekove primjenjuju. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) i Centar za procjenu i istraživanje lijekova FDA (engl. Center for Drug Evaluation and Research, CDER) svake godine daju pregled novoodobrenih lijekova, među kojima se nalaze uistinu inovativna rješenja za dotad neizlječive bolesti, a koja bi mogla imati ključnu ulogu u napretku razvoja zdravstvene skrbi o oboljelima. Ubrzani postupci odobravanja novih lijekova imaju rastući trend u području terapije karcinoma, ali i drugih rijetkih bolesti, posebice onih za koje nema odgovarajuće terapije (Batta i sur.,2020).

Tijekom razvoja lijeka proizvođač može od regulatornih agencija za lijekove zatražiti smjernice i savjete u pogledu najboljih metoda i dizajna ispitivanja kako bi dobio pouzdane informacije o djelotvornosti i sigurnosti lijeka. Pitanja u vezi s kojima se traži znanstveni savjet mogu se odnositi na proizvodnju, kemijsko, farmaceutsko i biološko ispitivanje lijeka, te kliničke aspekte istraživanja, kao što su prikladnost ispitivanja na bolesnicima ili zdravim dobrovoljcima, odabir mjera ishoda, te metodološka pitanja koja se odnose na odabir statističkih testova, analizu podataka, modeliranje i simulaciju realnih situacija u praksi.

Nekoliko je faza u procesu istraživanja i razvoja novih lijekova. One uključuju istraživanje i razvoj same molekule lijeka, njegova intenzivna preklinička ispitivanja te ispitivanja na ljudima u kliničkim studijama.

1.1 Otkriće i razvoj

Preduvjet za otkriće inovativnog lijeka su nova saznanja o bolestima koja omogućuju detekciju novih terapijskih „meta“- molekula koje u patofiziologiji određene bolesti imaju značajnu ulogu, a čijom bi se manipulacijom moglo djelovati na proces ozdravljenja. Zahvaljujući naprecima u molekularnim metodama i novih tehnologijama, kao i interdisciplinarnoj suradnji znanstvenika različitih profila, a uz pomoć umjetne inteligencije, izvode se brojna ispitivanja kako bi se detektirali oni kemijski spojevi (potencijalni budući lijekovi) koji zadovoljavaju u ovim najranijim fazama visoke kriterije. Pritom se gleda interakcija kemijskog spoja i mete, intenzitet vezanja i kinetika, te se na osnovu strukture

predviđaju osnovne farmakokinetičke karakteristike. Spojevi koji se pokazuju najboljima u tom početnom probiranju (engl. High-throughput screening) pokušavaju se optimizirati kako bi se određena svojstva poput topljivosti, lipofilnosti, stabilnosti poboljšala i u daljnja ispitivanja ušli samo oni spojevi koji pokazuju najbolja farmakološka svojstva i imaju najveći terapijski potencijal.

Provode se eksperimenti koji omogućuju saznanja o najboljem doziranju, najboljem načinu aplikacije lijeka, predviđaju se moguće nuspojave i štetna djelovanja, interakcije s drugim lijekovima te primjenjivost u posebnim populacijama bolesnika (djece, starijih, trudnice) (<https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>).

1.2 Preklinička istraživanja

Prije ispitivanja na ljudima važno je provesti detaljna preklinička istraživanja koja uključuju različite pristupe i metode, od onih in vitro, ex vivo, ispitivanja na organoidima i in vivo na životinjama. Osim ispitivanja toksikokinetike (akutna, subkronična i kronična toksičnost, reproduktivna, genotoksičnost, mutagenost i kancerogenost) ispituje se djelovanje potencijalnog novog lijeka na modelima bolesti, te njegovo ponašanje u organizmu, odnosno farmakokinetika. U preliminarnim ispitivanjima predviđa se najveća podnošljiva doza (engl. maximal tolerated dose , MTD), dok se u kasnijim većim ispitivanjima koja podliježu pravilima dobre laboratorijske prakse (engl. Good laboratory practice , GLP) ispituje i raspon doza, od najmanje učinkovite, one koja ne uzrokuje nikakve nuspojave, do najviše podnošljive. Prema GLP -u , svi pokusi podliježu strogoj propisanoj proceduri koja podrazumijeva visoko educirano osoblje, određene laboratorijske uvjete, kontrolu kvalitete svakog koraka te detaljno bilježenje i opis svih provedenih mjerenja. Nakon prekliničkih testiranja regulatorne agencije za lijekove odlučuju o daljnjem nastavku procesa razvoja novog lijeka, odnosno ispitivanju na ljudima (<https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-2-preclinical-research>).

1.3 Klinička istraživanja

Nekoliko je faza kliničkih studija, od kojih svaka ima svoj specifični dizajn, minimalni broj ispitanika/sudionika te specifične ciljeve. Provode se u skladu s pravilima dobre kliničke prakse (engl. Good clinical practice, GCP). Faza 1 (tzv. first time-in-men) u kojoj najčešće sudjeluje 20 do 100 zdravih dobrovoljaca, traje nekoliko mjeseci i ima ulogu procjene sigurnosti i pronalaženje sigurnih doza potencijalnog novog lijeka. Istraživači nastoje prilagoditi sheme doziranja temeljene na životinjskim podacima kako bi doznali koliko lijeka tijelo može tolerirati i koje su akutne nuspojave. Približno 70 % lijekova nastavljaju u iduću fazu.

Faza 2 (tzv. Proof-of-concept-study) u kojoj sudjeluje nekoliko stotina ispitanika s bolešću/stanjem za koje bi potencijalni novi lijek bio indiciran, traje više mjeseci do 2 godine i ima za cilj određivanje djelotvornosti i sigurnosnog profila (nuspojava). Tek u ovoj fazi potencijalni novi lijek ima mogućnost pokazati djelovanje na bolest za koju je prvotno razvijan. Studija je najčešće placebo kontrolirana jednostruko slijepa. Približno 33 % lijekova nastavljaju u iduću fazu.

Faza 3 u kojoj sudjeluje 300 do 3000 ispitanika koji boluju od određene bolesti/stanja traje 1 do 4 godine, a provodi se s ciljem određivanja djelotvornosti i sigurnosti u usporedbi s placebo i lijekom komparatorom. Ova faza daje najbolji uvid u sigurnosni profil lijeka jer u prijašnjim fazama je moguće da su manje česte nuspojave prošle nezamijećeno. Budući da su ove studije veće i duže, moći će se primijetiti i manje česte ili rijetke nuspojave. Ove su studije placebo kontrolirane i dvostruko slijepa, obično multicentrične jer se provode na razini više kliničkih centara i u njih je uključeno više zemalja. Približno 25-30 % lijekova nastavlja u iduću fazu (<https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>).

1.4 Proces odobravanja lijeka od regulatornih agencija za lijekove

Nakon završetka faze 3 sva dokumentacija od početka i najranijih faza razvoja lijeka predaje se nadležnoj regulatornoj agenciji koja će procijeniti provedena istraživanja i na osnovu rezultata donijeti odluku o daljnjem postupku. Ukoliko je lijek zadovoljio stroge kriterije te su sva istraživanja provedena u skladu s dobrom laboratorijskom, kliničkom i proizvođačkom

praksom, dobiva se odobrenje te se lijek počinje primjenjivati za liječenje određene bolesti/ stanja na velikoj populaciji bolesnika.

Podaci dostavljeni u zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet moraju uključivati informacije o: skupinama bolesnika koje se namjerava liječiti, kakvoći lijeka, uključujući njegova kemijska i fizikalna svojstva; usklađenosti s međunarodnim zahtjevima za laboratorijska ispitivanja, proizvodnju lijekova i provedbu kliničkih ispitivanja; mehanizmu djelovanja i eliminacije lijeka iz tijela; koristi koje su uočene u skupini bolesnika kojoj je lijek namijenjen; nuspojavama lijeka u bolesnika, uključujući posebne populacije kao što su djeca ili starije osobe; načinu na koji će se upravljati rizicima i pratiti ih nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet; te o informacijama koje se namjeravaju prikupiti iz ispitivanja praćenja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Proizvođač lijeka informacije o poznatim ili potencijalnim pitanjima u pogledu sigurnosti lijeka, način na koji će se upravljati rizicima i pratiti ih nakon izdavanja odobrenja, te koje se informacije namjeravaju prikupiti iz ispitivanja praćenja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet detaljno opisuje u posebnom dokumentu naziva „plan upravljanja rizikom“ .

Proizvođač lijeka mora također dostaviti i informacije koje se pružaju bolesnicima i zdravstvenim radnicima (tj. sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku), a a posebna tijela unutar regulatornih agencija (npr. CHMP u sklopu EMA) ih pregledava i daje suglasnost.

Tada slijedi faza 4 u kojoj se provodi post-marketinško praćenje lijeka, a koja traje beskonačno, odnosno dok god gdje je lijek na tržištu. U toj fazi se lijek prati, prijavljuju se neželjeni učinci te se procjenjuju eventualni signali i rizici primjene koji bi mogli rezultirati donošenjem određenih mjera minimalizacije rizika ili, u određenim slučajevima, rezultirati povlačenjem lijeka iz primjene (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>).

1.5 UBRZAVANJE PROCESA RAZVOJA, ODOBRAVANJA I DOSTUPNOSTI LIJEKOVA

Budući da je dostupnost lijekova koji se koriste za liječenje ozbiljnih bolesti u velikom interesu javnosti, pogotovo ako je riječ lijeku koji je prvi u skupini ili ako ima prednost naspram postojeće terapije, FDA je razvila četiri različita i uspješna pristupa kojima je proces odobravanja lijekova i njihova dostupnost na tržištu značajno ubrzan (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>).

1. PRIORITY REVIEW – prioritetni pregled

U okviru ovog pristupa za razliku od standardnog pregleda dokumentacije, proces traje do 6 mjeseci, umjesto standardnih 10 mjeseci. Ovim načinom odobravanja omogućit će se brži način procjene dokumentacije o lijeku koji će, ako bude odobren, značajno poboljšati sigurnost ili učinkovitost liječenja, dijagnoze ili prevencije ozbiljnih stanja u odnosu na placebo. Značajnim poboljšanjem se također smatra i značajan pozitivan utjecaj na suradljivost bolesnika što može utjecati na kliničke ishode, kao i dokazi o sigurnosti i učinkovitosti u određenoj subpopulaciji bolesnika.

O ovom načinu procjene odlučuje regulatorna agencija za lijekove, a prijedlog može doći i od samog proizvođača lijeka (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>).

1. FAST TRACK – ubrzani proces

Riječ je o procesu koji je dizajniran da olakša razvoj i ubrza pregled lijekova koji služe za liječenje ozbiljnih stanja/bolesti i bolesti za koje nema odgovarajućih terapijskih opcija (engl., unmet medical need).

Određivanje ozbiljnosti stanja/bolesti se temelji na procjeni utjecaja koji lijek ima na faktore preživljavanja, svakodnevnog funkcioniranja ili vjerojatnosti napredovanja stanja/bolesti u znatno ozbiljnije ukoliko ostane neodgovarajuće liječeno.

AIDS, Alzheimerova demencija, zatajivanje srca i rak su očiti primjeri, kao i epilepsija, depresija i dijabetes. U slučaju da postoje dostupne terapije za određeno stanje/bolest, lijek

mora pokazati prednosti kao što su veći učinak, izbjegavanje teških nuspojava za razliku od omogućene terapije, poboljšanje stanja gdje rana dijagnoza rezultira uspješnijim ishodom te smanjenje značajne kliničke toksičnosti. (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>)

Ovaj proces procjene lijeka treba zatražiti proizvođač lijeka, već i tijekom faze ranog razvoja molekule.

3. BREAKTHROUGH THERAPY – terapija od velikog značaja

Riječ je o procesu osmišljenom da ubrza razvoj i pregled lijekova koji liječe ozbiljna stanja i kada preliminarni klinički dokazi ukazuju da je lijek značajno bolji naspram postojeće terapije. Procjenjuje se utjecaj novog lijeka na ireverzibilni morbiditet ili mortalitet ili simptome koje predstavljaju ozbiljne posljedice bolesti. Proizvođač lijeka podnosi regulatornoj agenciji zahtjev za ovom oznakom ne kasnije od faze 2 kliničkog istraživanja lijeka.

4. ACCELERATED APPROVAL – ubrzano odobravanje

FDA je pokrenula program ubrzanog odobravanja kako bi omogućila ranije odobrenje lijekova koji liječe ozbiljna stanja i koji su namijenjeni liječenju bolesti bez odgovarajuće terapije. Procjenjuje se ispunjava li lijek postavljene ciljeve temeljem promjena „surogat“ markera, kao što je laboratorijsko mjerenje, radiografska slika, fizički znak ili druga mjera za koju se smatra da predviđa kliničku korist.

Proizvođači lijekova i dalje moraju provoditi studije kako bi potvrdili očekivanu kliničku korist. Ove studije poznate su kao potvrdna ispitivanja faze 4. Ako potvrdno ispitivanje pokaže da lijek stvarno pruža kliničku korist, tada FDA daje odobrenje za lijek. Ako potvrdno ispitivanje ne pokaže da lijek pruža kliničku korist, FDA ima mogućnost povlačenja lijeka s tržišta (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>).

Europska agencija za lijekove (EMA) ima dva takva programa ACCELERATED ASSESSMENT (2005) I CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION (2006) te PRIME (PRIORITY MEDICINES) (2016) (Batta i sur.,2020).

Ubrzana procjena (engl. accelerated assessment) omogućuje skraćenje razdoblja u kojem odbor EMA odgovoran za medicinske proizvode za ljudsku primjenu (CHMP) donosi odluku o odobravanju temeljem pregleda dokumentacije o lijeku koju je podnio proizvođač.

Uvjetno odobravanje (engl., conditional marketing) omogućuje EMA-i da odobri lijek na temelju nedostatnih podataka o lijeku u slučaju da korist lijeka na tržištu nadvladava rizik od nedostatka svih potrebnih podataka o lijeku. Radi se o lijekovima koji su namijenjeni za liječenje bolesti s visokim mortalitetom, kao i za rijetke (engl., *orphan*) bolesti, kao i u slučaju pandemija (www.ema.europa.eu).

U posebnoj su kategoriji **prioritetni lijekovi (PRIME)** namijenjeni za liječenje bolesti bez odgovarajuće terapije. Kako bi se potaknuo i ubrzao razvoj novog lijeka, te dobili što robustniji rezultati, EMA potiče proizvođače pružajući im podršku kroz sve faze istraživanja i razvoja takvog lijeka, koji na kraju prolazi ubrzani postupak odobravanja (Wang i sur.,2022).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Odobravanje novih lijekova u svrhu unaprjeđivanja zdravstvene skrbi oboljelih uključuje multidisciplinirani pristup i suradnju znanstvenika različitih profila, od molekularnih biologa, genetičara, kemičara, biostatističara, do farmakologa, liječnika i farmaceuta. Premda je proces istraživanja i razvoja novog lijeka dug proces, regulatorna tijela za lijekove su pronašla načine kako pomoći proizvođačima s ciljem ubrzavanja procesa razvoja, kao i procesa procjene dokumentacije o lijeku i njegova konačnog odobravanja. Lijekovi koji se koriste za liječenje rijetkih bolesti, kao i kroničnih bolesti za koje nema odgovarajuće terapije, kao i razvoj lijekova koji imaju bolji sigurnosti profil u odnosu na standardnu terapiju su od posebnog javno-zdravstvenog interesa.

Godišnje oko 50-tak novih lijekova dođe na tržište, od čega najviše ima malih molekula, zatim bioloških lijekova, od čega su najzastupljenija monoklonska protutijela, a od terapijskih područja najzastupljeniji su onkološki lijekovi.

Ovaj pregledni diplomski rad sažeto prikazuje lijekove koji su odobreni u 2021. godini od strane FDA i EMA-e, te naglašava važnost daljnjeg ulaganja u razvoj novih lijekova. Ovim diplomskim radom nisu obuhvaćeni lijekovi za liječenje malignih bolesti.

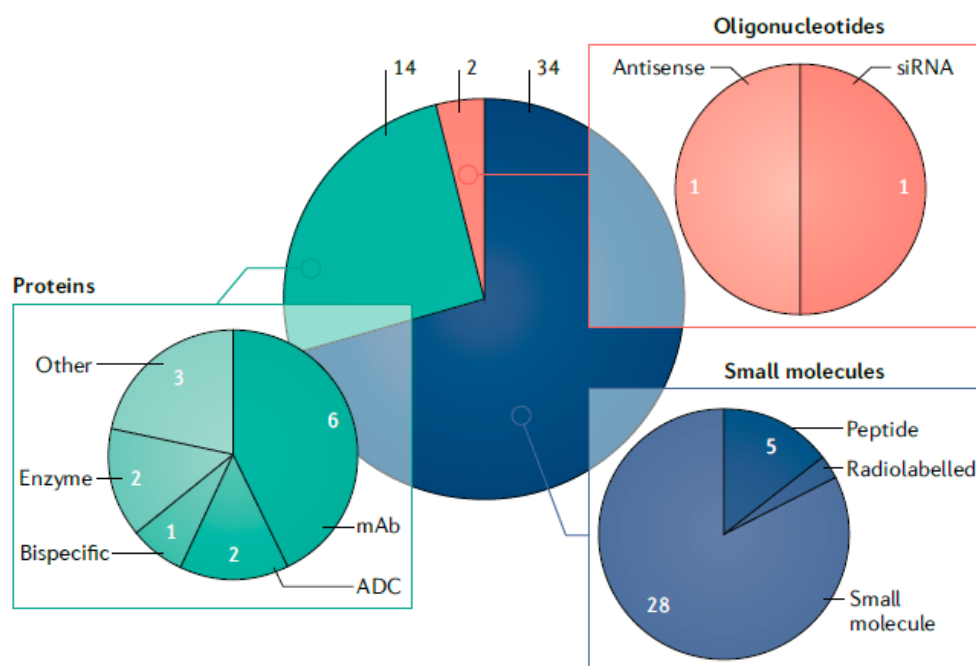
3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog preglednog diplomskog rada su pretraživane mrežne stranice regulatornih agencija za lijekove: Američke agencije za hranu i lijekove (engl., *Food and Drug Administration, FDA*), Europske agencije za lijekove (engl., *European Medicines Agency, EMA*) kao i mrežne stranice proizvođača lijekova. Pretraživana je i bibliografska baza PubMed prema ključnim riječima od interesa kako bi se dobili recentni podaci o lijekovima odobrenim u 2021. godini.

Rezultati pretraživanja literature i mrežnih stranica sažeto su prikazani u ovom preglednom diplomskom radu.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Godina 2021. je obilježena odobravanjem raznovrsnih terapija, među kojima mnoge pomažu pacijentima u povećanju kvalitete njihovog života te smanjuju simptome ili ozbiljnost same bolesti. S obzirom na vrstu terapije /lijeka, u 2021. najviše je bilo odobrenih malih molekula, zatim proteinskih molekula te dva oligonukleotida (Slika 1).



Slika 1. odobreni lijekovi u 2021. godini prema vrsti (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru Avram i sur.,2021)

U nastavku će biti opisani lijekovi odobreni unutar određenih terapijskih skupina.

4.1 Lijekovi odobreni za liječenje infektivnih bolesti

Unutar ove skupine odobrena su tri lijeka, dva s *orphan* indikacijom, te jedna kombinacija lijekova za liječenje HIV infekcije.

Tablica 1. Lijekovi odobreni za liječenje bolesti uzrokovanih mikroorganizmima (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>).

ZAŠTIĆENO IME LIJEKA	DJELATNA TVAR	OBLIK	POSEBNOSTI ODOBRAVANJA
Livtensity	maribavir	tableta	orphan lijek, prvi u skupini, terapija od posebnog značaja, prioritetni pregled
Fexinidazole	fexinidazole	tableta	orphan lijek, prioritetni pregled dokumentacije
Cabenuva	cabotegravir i rilpvirin	injekcija	ubrzani proces, prioritetni pregled dokumentacije

Maribavir je lijek koji se koristi za liječenje posttransplantacijske infekcije citomegalovirusom u pacijenata kod kojih terapija ostalim antivirusicima nije učinkovita. Osnovni mehanizam lijeka je kompetitivna inhibicija protein kinazne aktivnosti humanog citomegalovirusa. Namijenjen je odraslima i djeci starijoj od 12 godina. Nakon oralne primjene, biodostupnost mu je 30-40 %, metabolizira se u jetri preko CYP3A4, a poluvrijeme eliminacije iz plazme je 43 h. Ne primjenjuje se u kombinacijama s ganciklovirom i valganciklovirom zbog mogućeg inhibitornog djelovanja na te lijekove. U odnosu na ostale lijekove za liječenje infekcija uzrokovanih citomegalovirusom, profil podnošljivosti i sigurnosti je značajno bolji (Kleiboeker i sur.,2022).

Fexinidazol je lijek namijenjen za liječenje bolesti spavanja (afrička tripanosomijaza), uzrokovana parazitom *Trypanosoma brucei gambiense*. Parazitska nitro-reduktaza aktivira fexinidazol i njegove metabolite (sulfoksid i sulfon) pri čemu nastaju reaktivni amini koji imaju toksično djelovanje na tripanosome budući da oštećuju DNA i proteine. Riječ je o prvom u potpunosti oralnom tretmanu te je indiciran kod odraslih i djece starije od 6 godina. Dobro se apsorbira nakon oralne primjene i tijekom prvog prolaska kroz jetru prevodi se u

aktivne metabolite, s poluvremenom eliminacije oko 20 h. Česte nuspojave prilikom primjene ovog lijeka su anemija, ekstrapiramidalni poremećaj, psihijatrijske smetnje poput anksioznosti, halucinacija te kardiovaskularni poremećaji poput produženja QT intervala (Imran i sur.,2022).

Kabotegavir i rilpvirin kao fiksna kombinacija inhibitora integraze i virusne transkriptaze indicirana je za liječenje odraslih osoba s HIV-1 infekcijom te djeci starijoj od 12 godina. Glavni mehanizam djelovanja kabotegravira je inhibicija HIV integraze vezanjem na aktivno mjesto, a rilpvirina je inhibicija HIV-1 replikacije te nekompetitivna inhibicija HIV-1 reverzne transkriptaze. Ova kombinacija lijekova razvijena je kao depo-oblik za duboku intramuskularnu primjenu svaka 4 tjedna za liječenje, a moguća je primjena i za profilaksu kod visokorizičnih osoba (engl. pre-exposure prophylaxis). Oba lijeka imaju poluvrijeme eliminacija duže od 4 tjedna ako se primijene u dugo-djelujućem obliku. Podnošljivost ove kombinacije je dobra, a uz uobičajene reakcije vezane uz mjesto primjene, zabilježeni su i nazofaringitis, glavobolja, infekcije gornjeg dišnog sustava (Bares i Scarsi, 2022).

4.2.Lijekovi za liječenje bolesti srca, bubrega, poremećaja krvi i endokrinih bolesti

Lijekovi odobreni u 2021. godini za liječenje bolesti srca, bubrega, poremećaja krvi i endokrinih bolesti prikazani u Tablici 2.

Tablica 2. (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>)

IME LIJEKA	DJELATNA TVAR	OBLIK	PUT ODOBRENJA
Besremi	ropeginterferon alfa-2b-njft	injekcija	Prvi lijek u skupini; orphan lijek
Bylvay	odeviksabat	Kapsula i oralna peleta	prvi u skupini, orphan lijek, prioritetni pregled dokumentacije

Empaveli	pegacetacoplan	injekcija	prvi u skupini, orphan lijek, prioritetni pregled dokumentacije
Evkeeza	evinacumab-dgnb	injekcija	prvi u skupini, orphan lijek, prioritetni pregled dokumentacije, terapija od posebnog značaja
Kerendia	finerenon	tabela	prioritetni pregled literature
Korsuva	difelikefalin	injekcija	prvi u skupini, prioritetni pregled dokumentacije, terapija od posebnog značaja
Leqvio	inclisiran	injekcija	prvi u skupini
Livmarli	maralixibat	Oralna otopina	orphan lijek, terapija od posebnog značaja, prioritetni pregled dokumentacije
Skytrofa	lonapegsomatropin-tcgd	injekcija	orphan lijek
Verquvo	vericigunat	tableta	prioritetni pregled dokumentacije
Voxzogo	vosoritid	injekcija	prvi u skupini, ubrzano odobravanje, prioritetni pregled dokumentacije
Zegalogue	dasiglucagon	injekcija	-

Ropegniterferon alfa je odobren za liječenje policitemije vera. To je novi monopegilirani humani interferon alfa-2b s dodatkom prolina na N-kraju, što mu povećava učinkovitost, ali i sigurnost u odnosu na standardnu terapiju. Interferon alfa djeluje tako da se veže za transmembranske receptore te pokreće složeni slijed događaja unutar stanice koji uključuje aktivaciju određenih enzima. Poluvrijeme eliminacije nakon s.c. primjene je 78-129 sati. Od neželjenih učinaka najčešće uzrokuje alopeciju i umor. Namijenjen je odraslim osobama, a

naglašeno je i testiranje na trudnoću prije primjene budući da može uzrokovati negativne posljedice (Edahiro i sur.,2022).

Odeviksabat je odobren za liječenje kolestatskih bolesti jetre, uključujući i pacijente s familijarnom intrahepatičkom kolestazom. Primjenjuje se oralno za starije od 6 mjeseci, odnosno za liječenje pruritusa u djece starije od 3.mjeseca. Lijek je reverzibilni inhibitor transportera za žučne kiseline na hepatocitima te smanjuje njihovu reapsorpciju iz terminalnog ileuma. Nakon oralne primjene apsorcija iz crijeva je minimalna, a gotovo se u potpunosti izluči nepromijenjen putem fecesa. Dobro se odnosi, pri čemu su proljev, te povećanje bilirubina i jetrenih enzima u krvi najčešće nuspojave (Deeks i Odevixibat, 2021).

Pegacetacoplan je namijenjen odraslim pacijentima s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom. Mehanizam djelovanja je inhibicija C3 komplementa čime sprječava komplementom-posredovanu hemolizu, te kontrolira proksimalnu i terminalnu aktivaciju komplementa. Zbog takvog djelovanja sprječava ekstravaskularnu i intravaskularnu hemolizu. Podnošljivost mu je bolja od standardne terapije za ovu bolest, uz najčešće reakcije na mjestu subkutane primjene, kao i proljev i hemoliza. Premda nije uočena veća incidencija infekcije meningokokima, preporučuje se cijepljenje i to dva tjedna prije prve doze (Wong, 2022).

Evinacumab-dgnb je namijenjen odraslima i djeci starijoj od 12 godina koji boluju od homozigotne familijarne hiperkolesterolemije. To je humano monoklonsko protutijelo koje se veže i inhibira ANGPTL3 (angiopoetin sličan protein-3), koji inhibira lipoprotein lipazu i endotelijalnu lipazuvte hidrolizu lipida. Inhibicija ANGPTL3 dovodi do sniženja vrijednosti LDL, HDL i TG. Upozorenja prilikom primjene ovog lijeka obuhvaćaju reakcije hiperosjetljivosti, reakcije na mjestu s.c. primjene, a uočena je embrio- fetalna toksičnost, stoga se prije primjene prve doze potrebno testirati na trudnoću te koristiti kontraceptivnu zaštitu tijekom liječenja i do 5 mjeseci nakon posljednje doze (Kosmas i sur., 2022).

Finerenon je nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptora s visokom selektivnošću. Indiciran je za liječenje starijih od 18 godina koji boluju od kroničnog zatajenja bubrega i dijabetesa tipa 2, pri čemu pokazuje pozitivne učinke na ukupno preživljenje. Nakon oralne primjene biodostupnost mu je oko 40 %, poluvrijeme eliminacije 3-4 sata, a metabolizira se

preko CYP3A4, pri čemu se primarno izlučuje urinom. Dobro se podnosi, s hiperkalemijom kao najčešćom nuspojavom (Lerma i sur., 2022).

Difelikefalin je agonist perifernih kappa opioidnih receptora te je indiciran za liječenje umjerenog do teškog pruritusa u pacijenata na hemodijalizi s kroničnom insuficijencijom bubrega. Najčešće nuspojave nakon oralne primjene uključivale su proljev, povraćanje i vrtoglavicu (Fugal i sur., 2022).

Inclisiran se primjenjuje u liječenju heterozigotne obiteljske hiperkolesterolemije kao dodatak terapiji odraslim pacijentima koji su već na maksimalnoj dozi statina. Inclisiran je mala interferirajuća RNA (siRNA) koja dovodi do razgradnje mRNA za proprotein konvertazu subtilizin keksin 9 (PCSK9), odnosno inhibira ekspresiju PCSK9 gena. Na taj način dovodi do povećanja broja LDL receptora na membranama hepatocita uslijed njihove smanjene unutarstanične razgradnje, što rezultira većim sniženjem vrijednosti LDL u krvi. Nakon subkutane primjene (svakih 6 mjeseci) nakuplja se u hepatocitima, a metabolizira se nespecifičnim nukleazama. Poluvrijeme eliminacije iz krvi je oko 9 sati. Najčešće prijavljene nuspojave su bile reakcije na mjestu primjene, artralgiya, infekcije urinarnog trakta, a primijećeno je i stvaranje protutijela na lijek (Samuel i sur., 2022).

Maraliksibat je indiciran kod pacijenta u dobi od jedne godine i starijih za liječenje kolestatičkog pruritusa povezanog s Allagileovim sindromom. Lijek je reverzibilni inhibitor transportera žučnih kiselina, smanjuje reapsorpciju žučnih kiselina u području terminalnog ileuma i potiče njihovu eliminaciju kolonom. Apsorpcija nakon oralne primjene je minimalna, a lijek se prvenstveno izlučuje putem fecesa nepromijenjen. Najčešće nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su proljev, povraćanje, abdominalni grčevi te malisorpcija liposolubilnih vitamina A,D,E I K (Shirley, 2022).

Lonapegsomatropin-tcgd se koristi u svrhu poboljšanja rasta kod djece i adolescenata, koji imaju nedostatno lučenje hormona rasta. Lijek se sastoji od tri komponente: rekombinantnog hormona rasta, inertne tvari metoksipropilengikola koji su povezani TransCon (engl., *transient conjugation*) „linkerom“. Ovakva formulacija omogućuje produženo oslobađanje aktivnog hormona i smanjenje renalnog klirensa, zbog čega je indiciran za primjenu jednom tjedno. Lijek se dobro podnosi, s najčešćim nuspojavama u obliku infekcija respiratornog trakta, nazofaringitisom i kašljem (Maniatis i sur., 2022).

Vericigunat je prvi oralni stimulator gvanilat ciklaze za liječenje pacijenata sa zatajivanjem srca s reduciranom ejakcijskom frakcijom. Mehanizam djelovanja se temelji na stimulaciji enzima koji sudjeluje u signalizacijskom putu NO. Kad se NO veže za enzim, on katalizira sintezu intracelularnog cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP), drugog glasnika s bitnom ulogom regulacije vaskularnog tonusa i srčane kontraktilnosti. Nakon oralne primjene dobro se apsorbira, poluvrijeme eliminacije mu je oko 30 sati, a eliminacija renalna u obliku metabolita glukuronida te inaktivnog lijeka fecesom (40 %). Dobro se podnosi, a najčešće nuspojave su hipotenzija, sinkopa i anemija. Zbog embrio-fetalne toksičnosti, kontraindicirana je primjena tijekom trudnoće.

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information_hr.pdf).

Vosoritid je analog C-natriuretskog peptida – modificirani rekombinantni humani C-natriuretski peptid za liječenje pacijenata s ahondroplazijom u dobi 5 godina te starijima. Kao analog C-natriuretskog peptida potiče diferencijaciju i proliferaciju hondrocita. Vosoritid se primjenjuje subkutano jednom dnevno u djece s otvorenim epifizama, a poluvrijeme eliminacije mu je 10 puta duže od endogenog peptida. Važno upozorenje prilikom primjene lijeka je rizik od sniženja krvnog tlaka. Navedene nuspojave uključuju i povraćanje, eritem na mjestu primjene kao i natečenost zglobova (Duggan, 2021).

Dasiglucagon je analog glukagona (u odnosu na endogeni glukagon ima sedam zamijenjenih aminokiselina), indiciran za liječenje ozbiljne hipoglikemije kod pedijatrijske populacije već od šeste godine te odraslih. Stabilan je u vodenoj otopini, što omogućuje jednostavniju hitnu primjenu subkutanim injekcijama u slučaju hipoglikemije. Nakon aktivacije glukagonskih receptora, stimulira razgradnju glikogena i povećava koncentraciju glukoze u krvi. Najčešće nuspojave uključuju mučninu, povraćanje i glavobolju. Kontraindiciran je u pacijenata s feokromocitomom i inzulinomom (Goodhart, 2022).

4.3 AUTOIMUNE , UPALNE BOLESTI TE BOLESTI PLUĆA

Za liječenje autoimunih bolesti, bolesti pluća i upalnih bolesti, u 2021. godini odobreno je 6 lijekova koji su prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>)

IME LIJEKA	DJELATNA TVAR	OBLIK	PUT ODOBRENJA
Lupkynis	voclosporin	kapsula	Prioritetni pregled dokumentacije, ubrzani proces, prvi u skupini, ubrzani razvoj
Nexviazyme	avalglukozidaza- alfa-ngpt	injekcija	Orphan lijek, ubrzani razvoj, prioritetni pregled dokumentacije, terapija od posebnog značenja
Ponvory	ponesimod	tableta	-
Saphnelo	anifrolumab-fnia	injekcija	prvi u skupini, ubrzani razvoj, ubrzani proces pregleda dokumentacije
Tezspire	tezepelumab-ekko	injekcija	Prioritetni pregled dokumentacije, prvi u skupini
Vyvgart	efgaritigimod alfa- fcab	injekcija	ubrzani proces, prvi u skupini, orphan lijek, brzi razvoj

Voklosporin je inhibitor kalcineurina s imunosupresivnim djelovanjem, indiciran u kombinaciji s drugom imunosupresivnom terapijom kod pacijenta s aktivnim lupus nefritisom. Nakon oralne primjene apsorbira se ovisno o dozi, a u potpunosti se metabolizira preko CYP3A4 te eliminira kao metaboliti putem fecesa. Za razliku od ostalih inhibitora kalcineurina, farmakokinetika voklosporina je predvidiva, a inter-individualne razlike manje. Potreban je oprez kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i bubrega te u kombinaciji s jakim inhibitorima CYP3A4. Važno upozorenje prilikom uporabe lijeka je moguća akutna ili kronična nefrotoksičnost, neurotoksičnost, hipertenzija, hiperkalijemija. Također nije

preporučeno cijepljenje živim cjepivima, te uzimanje lijeka za vrijeme trudnoće jer može izazvati fetalna oštećenja. Pacijenticama se ne preporučuje dojenje barem 7 dana nakon posljednje doze (Van Gelder i sur., 2022).

Avalglukozidaza-alfa-ngpt je hidrolitički lizosomalni glikogen-specifični enzim namijenjen liječenju Pompeove bolesti, koja nastaje zbog nedostatka enzima alfa kisele glukozidaze te dovodi do nakupljanja glikogena u lizosomima različitih tkiva, najviše mišićima skeletnog i dišnog sustava te srca. Namijenjen je pacijentima starijim od jedne godine. Najčešće nuspojave uključuju glavobolju, umor povraćanje i vrtoglavicu .

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexviadyme>).

Ponesimod je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim oblicima multiple skleroze kojima je bolest aktivna na temelju kliničkih ili radioloških značajki. Ponesimod je visokoselektivni modulator receptora sfingozin 1 fosfata (S1PR) na limfocitima te tako onemogućuje izlazak limfocita iz limfnih čvorova. Smanjenjem migracije limfocita u središnji živčani sustav se ostvaruju imunomodulatorno i neuroprotektivno djelovanje. Nakon oralne primjene postiže o dozi ovisnu maksimalnu koncentraciju u plazmi. Poluvrijeme eliminacije iz krvi mu je oko 32,4 sata, metabolizira se u dva farmakološki aktivna metabolita, a eliminira se prvenstveno fecesom. Česte zabilježene nuspojave su infekcije gornjeg respiratornog trakta, hipertenzija i povećanje jetrenih transaminaza. Kontraindiciran je u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, s aktivnim zloćudnim bolestima, bolesnika koji su u prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda ili moždani udar, te koji boluju od nestabilne angine pectoris. Kontraindiciran je i u trudnica (ispitivanja na životinjama su ukazala na reproduktivnu toksičnost) te žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (Markham, 2021).

Anifrolumab-fnia je indiciran kao dodatna terapija kod odraslih bolesnika koji unatoč standardnoj terapiji imaju umjereni do teški aktivni sistemski eritemski lupus (SLE). To je monoklonsko protutijelo, koje se veže s visokom selektivnošću za receptore interferona tipa 1. Na taj način se inhibira signalizacija putem interferona tipa 1 te njegova biološka aktivnost. Inhibicijom INF1 blokira se diferencijacija plazma stanica i normaliziraju se razine određenih tipova T stanica u perifernoj krvi. Time se ponovno uspostavlja ravnoteža između urođene i stečene imunosti koja je narušena kod SLE-a. U slučaju trudnoće ili dojenja

isključena je primjena lijeka. Najčešće prijavljivane nuspojave su infekcije gornjih dišnih puteva i herpes zoster (Deeks, 2021).

Tezepelumab-ekko je humano monoklonsko protutijelo koje blokira timusni stromalni limfopoetin, te je indiciran u bolesnika s teškom astmom kao terapija održavanja. Namijenjen je pedijatrijskoj dobi od 12 godina i starijima. Važna upozorenja prilikom primjene se odnose na infekcije parazitima. U SAD-u odobren je za liječenje teškog eozinofilnog ezofagitisa (*orphan* indikacija). Trebaju se izbjegavati cijepljenja živim atenuiranim cjepivima. Tretman se ne bi trebao koristiti za izlječenje akutnih simptoma astme te akutnih egzacerbacija. Kontraindikacija lijeku je hipersenzitivna reakcija. Lijek se ne bi trebao primjenjivati trudnicama te kod dojenja.

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>).

Efgartigimod alfa-fcab je IgG1 Fc fragment, blokator neonatalnih Fc receptora , indiciran za liječenje generalizirane mijastenije gravis kod odraslih pacijenta, koji su pozitivni na antitijela za acetilkolinске receptore. Nakon vezanja za Fc receptore na IgG protutijelima, dolazi do njihove ubrzane razgradnje što rezultira smanjenjem ukupnog IgG i razine patoloških autoprotutijela za acetilkolinске receptore. Primjenjuje se intravenski. Terminalno vrijeme poluživota je 80-120 h. Najčešće nuspojave su infekcije respiratornog i urinarnog trakta te glavobolja (Heo, 2022).

4.4 NEUROLOŠKI TE PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

Samo je nekoliko lijekova odobreno za liječenje neuroloških i psihijatrijskih bolesti u 2021. godini, od kojih je jedna kombinacija poznatog lijeka olanzapina i nove molekule semidorfana (Tablica 4).

Tablica 4. (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>)

IME LIJEKA	DJELATNA TVAR	OBLIK	PUT ODOBRENJA
Aduhelm	aducanumab-avwa	injekcija	Prvi u skupini

Amondys 45	casimersen	injekcija	Orphan lijek, , ubrzani postupak odobrenja, prioritetni pregled dokumentacije
Azstarys	serdexmethylphenidate dexmethylphenidate	kapsula	
Lybalvi	olanzapin i samidophan	tableta	-
Qelbree	viloxazin	kapsula	-

Aducanumab-avwa je humano monoklonsko IgG1 protutijelo za neurotoksični oblik amiloid beta proteina koji stvara agregate, te uzrokuje njihov ubrzani klirens. Indiciran je za liječenje bolesnika s blagim kognitivnim deficitom i blagom bolesti. Učinkovitost aducanumaba nije dokazana kod osoba sa srednje jakim i teškim oblikom bolesti. Posebna upozorenja prilikom primjene obuhvaćaju reakcije hiperosjetljivosti, i to angioedem i utrikariju (Vaz i sur., 2022).

Casimersen je antisense oligonukleotid namijenjen za liječenje Duchennove mišićne distrofije kod pacijenta kod kojih je potvrđena mutacija gena *DMD* (kodira protein distrofin) koji je podložan preskakanju na egzonu 45 uslijed čega ne dolazi do stvaranja proteina distrofina potrebnog za normalnu funkciju mišića. Primjenjuje se intravenskom infuzijom. Lijek se veže za egzon 45 *DMD* gena pre-mRNA te dovodi do isključivanja navedenog egzona prilikom procesuiranja mRNA. Najčešće nuspojave su infekcije gornjeg respiratornog trakta, kašalj i glavobolja, a potreban je oprez zbog bubrežne toksičnosti (Shirley, 2021).

Serdexmethylphenidate i dexmethylphenidate u kombinaciji (70 % / 30 %) su stimulatori središnjeg živčanog sustava za primjenu u pacijenata s ADHD-om (engl. Attention deficit hyperactivity disorder) starosti od 6. godine nadalje. Serdeksmetilfenidat je prolijek deksmetilfenidata (aktivni izomer metilfenidata odgovoran za terapijsko djelovanje). Nakon oralne primjene deksmetilfenidat se brzo oslobađa i apsorbira u sistemska cirkulaciju dok prolijek osigurava stabilno oslobađanje deksmetilfenidata tijekom vremena i dugotrajnije djelovanje. Kontraindicirani su zajedno s inhibitorima monoamino oksidaze zbog većeg rizika od neželjenih učinaka. Kao i kod metilfenidata, potreban je oprez zbog mogućih kardiovaskularnih neželjenih učinaka te središnjih učinaka, poput simptoma manije (Kollins i sur., 2021).

Olanzapin i samidophan je kombinacija atipičnog antipsihotika i antagonista MOR, te parcijalnog agonista KOR i DOR opioidnih receptora, indicirana za liječenje shizofrenije kod odraslih te bipolarnog poremećaja tip 1 u slučaju maničnih epizoda kao monoterapija ili adjuvantna terapija uz litij ili valporat. Samidorfan smanjuje povećanje tjelesne težine i akutno i uslijed dugotrajne primjene do kojeg dovodi olanzapin. S obzirom na antagonizam opioidnih receptora, ova kombinacija je kontraindicirana kod osoba koje primjenjuju opioidne analgetike (Pham i sur., 2022).

Viloxazin je modulator serotoninskog (antagonist 5-HT2b i agonist 5-HT2c receptora) i noradrenalinskog (inhibitor noradrenalinskog transportera) sustava bez psihostimulirajućeg djelovanja te je namijenjen liječenju ADHD poremećaja kod odraslih i pedijatrijskih pacijenta od 6. godine nadalje. Dobro se apsorbira nakon oralne primjene, s poluvremenom eliminacije oko 7 h. Metabolizira se preko CYP2D6, a jaki je inhibitor CAP1A2 enzima, zbog čega su moguće klinički značajne interakcije s lijekovima supstratima. Nuspojave lijeka su blage, a uključuju pospanost, glavobolju i smanjeni apetit (Edinoff i sur., 2021).

4.5 OSTALI LIJEKOVI

U Tablici 5 prikazani su lijekovi iz različitih farmakoterapijskih skupina, odobreni za liječenje različitih bolesti, od kojih su neki s novim mehanizmima lijekova i prvi su u skupini, dok su drugi dodatna molekula u skupini lijekova koja se već koristi u terapiji.

Tablica 5. (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>)

IME LIJEKA	DJELATNA TVAR	OBLIK	PUT ODOBRENJA
Adbry	tralokinumab-ldrm	injekcija	prvi u skupini
Brexafemme	ibrexafungerp	tableta	prvi u skupini, brzi postupak
Nextstellis	drosiprenone i estetrol	tableta	-
Nulibry	fosdenopterin	injekcija	prvi u skupini, orphan lijek, prioritetni pregled

			dokumentacije, terapija od posebnog značenja
Quilipta	atogepant	tableta	
Rezurock	belumosudil	tableta	prvi u skupini, orphan lijek, prioritetni pregled dokumentacije, terapija od posebnog značenja
Tavneos	avacopan	kapsula	prvi u skupini, orphan lijek

Tralokinumab-ldrm je humano IgG4 protutijelo za interleukin 13, indicirano kod pacijenata s umjerenim do ozbiljnim atopijskim dermatitisom koji nije kontroliran topikalnim terapijama. Nakon subkutane primjene, biodostupnost mu je oko 75 %. Primjenjuje se svaka 4 tjedna. Može se koristiti sa ili bez topikalnih kortikosteroida. Ne uzrokuje ozbiljne nuspojave, već se najčešće javljaju reakcije preosjetljivosti, infekcije urinarnog trakta, konjuktivitis i keratitis te rizik od infekcija prilikom primjene živih cjepiva, stoga se ona trebaju izbjegavati (Singh i sur., 2022).

Ibrexafungerp je antifungalni lijek indiciran za liječenje vulvovaginalne kandidijaze. Mehanizam djelovanja se temelji na inhibiciji (1→3)-β-d-glukan sintaze zbog triterpenoidne strukture i posljedične inhibicije sinteze glukana, sastavnog dijela stanične membrane gljivica. Djelotvoran i kod rezistentnih vrsta Candida. Nakon oralne primjene dobro se apsorbira (više od 50 %), a zbog dužeg poluvremena eliminacije (oko 20 h) može se primjenjivati jednom dnevno. Topljiv je u kiselom te se može nakupljati u kiselim sredinama. Metabolizira se hidroksilacijom preko CYP3A4. Kontraindikacija primjeni ovog lijeka je trudnoća. Česte nuspojave uključuju dijareju, abdominalnu bol i mučninu (McCarthy, 2022).

Drosiprenone i estetrol je kombinacija progestina i estrogena biljnog porijekla. Estetrol zbog smanjenog afiniteta za estrogene receptore ER-alfa i antagonističkog djelovanja na membranske estrogene receptore u nekim tkivima ima smanjeni rizik od tromboembolijskih događaja. Profil neželjenih učinaka i kontraindikacije iste su kao kod ostalih oralnih kontraceptiva (Lee i Syed, 2022).

Fosdenopterin se koristi za liječenje bolesnika s nedostatkom kofaktora molibdena tipa A. Mehanizam djelovanja se temelji na sintetskoj formi cikličkog piranopterin monofosfata, koji bolesnicima nedostaje, a tijelu je potreban za proizvodnju molibdenskog kofaktora. Bez njega se kemijski sulfit nakuplja u mozgu uzrokujući oštećenje mozga. Lijek se loše podnosi. Najčešće nuspojave su komplikacije povezane sa kateterom kroz koji se lijek primjenjuje, različite infekcije, povišena temperatura, povraćanje, gastroenteritis i druge (Farrell i sur., 2021).

Atogepant je namijenjen preventivnom liječenju epizodičnih migrena kod odraslih pacijenta. Mehanizam je antagonističko djelovanje na receptore za peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP). To je prva specifična oralna terapija za prevenciju epizodične migrene. Kao česte nuspojave su navedeni konstipacija, mučnina i umor (Lattanzi i sur., 2022).

Belumosudilk je inhibitor Rho-povezane kinaze (ROCK enzim), čime smanjuje brojne proupalne odgovore i narušava ravnotežu između Th17 i Treg stanica. Indiciran je za liječenje pedijatrijskih pacijenata starijih od 12 godina te odraslih s dijagnozom GVHD, kronične bolesti presatka protiv primatelja (engl., graft versus host) nakon nekoliko neuspješnih sistemskih terapija i kod sistemske skleroze. Metabolizira se primarno preko CYP3A4, a sam je inhibitor brojnih enzima i P-glikoproteina. Važno upozorenje prilikom uporabe je fetalna toksičnost. Česte nuspojave uključuju dijareju, dispneju, kašalj, edem, hemoragiju, infekcije, glavobolju (Blair, 2021).

Avacopan je indiciran za liječenje odraslih osoba s teškom granulomatozom s mikroskopskim poliangitisom, upalnim stanjima krvnih žila. Primjenjuje se kao dio kombinirane terapije koja uključuje i lijekove rituksimab i ciklofosamid. Mehanizam se temelji na blokadi receptora za komplement 5a. Vežanjem komplementa 5a na svoj receptor aktiviraju se neutrofili koji doprinose upali malih krvnih žila. Blokodom tih receptora se smanjuje upala i ublažavaju simptomi. Česte nuspojave uključuju smanjenje broja bijelih krvnih stanica, infekciju gornjih dišnih puteva te povraćanje (Harigai i Takada, 2022).

4.6. BIOSLIČNI LIJEKOVI

Godina 2021. je značajna i zbog odobrenja 4 bioslična lijeka, čime se pacijentima omogućava nastavak liječenja

lijekovima koji su mu i financijski dostupniji. (<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>).

Inzulin glargin-yfgn i insulin glargine-aglr su dugodjelujući inzulini za primjenu kod odraslih i pedijatrijskih pacijenta sa šećernom bolesti tip 1 i kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Upozorenja prilikom primjene uključuju hiper- ili hipoglikemiju, hipersenzitivne reakcije, hipokalijemiju i dr. Česte nuspojave uključuju hipoglikemiju, lipodistrofiju, pruritus, osip te povećanje tjelesne težine.

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761201Orig1s000lbl.pdf).

Ranibizumab-nuna je indiciran za liječenje poremećaja vida uzrokovanim dijabetičkim vaskularnim edemom, zatim za liječenje proliferativne dijabetičke neuropatije, te poremećaja vida uzrokovanim neurovaskularizacijom žilnice. Lijek je fragment humaniziranog monoklonskog antitijela na ljudski čimbenik rasta vaskularnog endotela. Česte nuspojave su anemija, nazofaringitis, anksioznost i glavobolja. Posebno upozorenje prilikom uporabe obuhvaća porast intraokularnog tlaka i imunogenost (www.ema.europa.eu).

Adalimumab-aqvh je TNF blokator indiciran za reumatoidni artritis, psorijativni artritis, juvenilni idiopatski artritis (od dobi 2 godine i stariji), Chronovu bolest (od dobi 6 godina), ulcerozni kolitis te plak psorijazu. Važna upozorenja prilikom primjene lijeka uključuju rizik ozbiljnih infekcija uključujući TBC (ukoliko je test na TBC pozitivan najprije se koristi tretman za istu bolest i prekid uzimanja lijeka) kao i razvoj limfoma kod djece. Neželjene reakcije su infekcije , glavobolje i osip.

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761216s000lbl.pdf).

4.7 PEDIJATRIJSKA POPULACIJA

Za primjenu u pedijatrijskoj populaciji 2021. godine odobreno je nekoliko lijekova koji su na temelju rezultata kliničkih studija pokazali zadovoljavajuću učinkovitost i sigurnost. To su sljedeći lijekovi i indikacije:

- Biktegravir/emtricitabin/tenofovir - za djecu HIV-1 pozitivnu od 2 godine starosti.
- Gelcaprevir/pibrentasvir — za liječenje hepatitisa C u djece starije od tri godine.
- Sofosbuvir/velpatasvir – za liječenje svih genotipova hepatitisa C u djece starije od 3 godine.
- Peramivir – za liječenje starijih od 6 mjeseci s nekompliciranom influencom.
- Eksenatid (produljeno oslobađanje) – za starije od 10 godina s dijabetesom tipa 2.
- Adalimumab - za liječenje djece od 5. godine života s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom.
- Evolocumab – za liječenje heterozigotne ili homozigotne familijarne hiperkholesterolemije starijih od 10 godina.
- Voxelotor – za primjenu u starijih od 4 godine s anemijom srpastih stanica.
- Elecaftor/Lexacaftor/Ivacaftor – za starije od 6 godina starosti s cističnom fibrozom.
- Dabigatran etexilat – antikoagulans za prevenciju i liječenje venske tromboembolije i prevenciju srčanog udara za starije od 8 godina.
- Rivaroxaban - za reduciranje rizika srčanog udara i sistemske embolije kod pedijatrijske populacije s indikacijom kongenitalne bolesti srca uz rizik tromboze (<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>).

5. ZAKLJUČAK

Istraživanje i razvoj novih lijekova predstavlja izazov za sve uključene u taj proces, od bazičnih istraživača na institutima i akademijama koji predlažu nove mete za djelovanje lijekova, do farmaceutske industrije koja provodi preklinička te je uključena u provođenje kliničkih studija. Preklinički i klinički razvoj uključuju dugotrajne i financijski zahtjevne procese, praćene visokim tehnologijama i najnovijim eksperimentalnim metodama. Zbog dugotrajnosti postupaka, visoke cijene te rizika uslijed neispunjavanja strogih zahtjeva i kriterija od strane regulatornih agencija koje lijekove odobravaju, mali broj od ukupnog broja molekula koje su u različitim fazama razvoja dolazi na tržište u jednogodišnjem periodu. Odobravanje novih lijekova putem ubrzanih postupaka omogućilo je brojim pacijentima jednostavniji i ažurniji pristup novim metodama liječenja, kao i dijagnostičkim rješenjima. U 2021. godini od strane FDA odobreno je 50 novih lijekova u SAD-u.

Razvoj novih lijekova u svrhu unaprjeđivanja zdravstvene skrbi oboljelih uključuje multidisciplinirani pristup i suradnju znanstvenika različitih profila, od molekularnih biologa, genetičara, kemičara, biostatističara, do farmakologa, liječnika i farmaceuta.

Od odobrenih lijekova, najviše ima malih molekula, zatim bioloških lijekova, od čega su najzastupljenija monoklonska protutijela, a od terapijskih područja najzastupljeniji su onkološki lijekovi. U 2021. godini odobren je lijek koji je mala interferirajuća RNA, čime se otvara prostor za posttranskripcijsko utišavanje gena kao terapijski pristup u liječenju određenih bolesti i stanja.

Usprkos izazovima pandemije COVID-19, 2021. godinu je obilježio važan napredak u području ne-onkoloških bolesti, poput autoimunih upalnih bolesti; ulceroznog kolitisa, raznih oblika artritisa, kao i sistemskog lupusa te atopičnog dermatitisa. Odobrena su i četiri bioslična lijeka, čime je određena skupa terapija postala financijski dostupnija pacijentima. Proširene su također i indikacije za primjenu određenih lijekova, pri čemu ima najviše antivirusa za pedijatrijsku populaciju.

Tijekom proteklog vremenskog razdoblja prosječno 50-tak novih lijekova koji dolaze na tržište govore u prilog ulaganja u prevenciju, liječenje i unaprjeđenje skrbi o bolesnicima. Lijek koji je dostupan svima, učinkovit i siguran, težnja je svih uključenih u skrb o oboljelima.

Važno je naglasiti da praćenje lijeka nakon njegova odobravanja i dolaska na tržište ima presudnu ulogu u procesu procjene njegove učinkovitosti i podnošljivosti, uz pravovremenu detekciju sigurnosnih signala, predlaganje i provođenje određenih mjera minimizacije rizika primjene lijeka, a sve s ciljem osiguravanja dostupnosti kvalitetnog lijeka onima kojima je on najpotrebniji.

6. LITERATURA

Avram S, Halip L, Curpan R, Oprea TI. Novel drug targets in 2021. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5), 328.

Bares SH, Scarsi KK. A new paradigm for antiretroviral delivery: long-acting cabotegravir and rilpivirine for the treatment and prevention of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*, 2022, 17(1), 22-31.

Batta A, Kaira B, Khirasaira R. Trends in FDA drug approvals over last 2 decades. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9, 105-114.

Blair HA. Belumosudil: First Approval. *Drugs*, 2021, 81(14), 1677-1682.

Deeks ED. Odevixibat: First Approval. *Drugs*, 2021, 81(15), 1781-1786.

Deeks ED. Anifrolumab: First Approval. *Drugs*, 2021, 81(15), 1795-1802.

Duggan S. Vosoritide: First Approval. *Drugs*, 2021, 81(17), 2057-2062.

Edahiro Y, Ohishi K, Gotoh A, et al. Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study [published correction appears in *Int J Hematol*, 2022, 116(4), 642-643].

Edinoff AN, Akuly HA, Wagner JH, Boudreaux MA, Kaplan LA, Yusuf S, Neuchat EE, Cornett EM, Boyer AG, Kaye AM, Kaye AD. Viloxazine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*, 2021, 12, 789982.

Farrell S, Karp J, Hager R, et al. Regulatory news: Nulibry (fosdenopterin) approved to reduce the risk of mortality in patients with molybdenum cofactor deficiency type A: FDA approval summary. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(5), 1085-1087.

Fugal J, Serpa SM. Difelikefalin: A New κ -Opioid Receptor Agonist for the Treatment of Hemodialysis-Dependent Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus [published online ahead of print, 2022 Aug 9]. *Ann Pharmacother*, 2022, 10600280221115889.

Goodhart AL. Dasiglucagon: A Novel Ready-to-Use Treatment for Severe Hypoglycemia [published online ahead of print, 2022 Jul 21]. *Ann Pharmacother*, 2022, 10600280221108425.

Heo YA. Efgartigimod: First Approval. *Drugs*, 2022, 82(3), 341-348.

Harigai M, Takada H. Avacopan, a selective C5a receptor antagonist, for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(3), 475-483.

Imran M, Khan SA, Alshammari MK, Alqahtani AM, Alanazi TA, Kamal M, Jawaid T, Ghoneim MM, Alshehri S, Shakeel F. Discovery, Development, Inventions and Patent Review of Fexinidazole: The First All-Oral Therapy for Human African Trypanosomiasis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(2), 128.

Kleiboeker HL, Descourouez JL, Schulz LT, et al. Maribavir for the Management of Cytomegalovirus in Adult Transplant Recipients: A Review of the Literature and Practical Considerations. *Ann Pharmacotherapy*, 2022, 0(0).

Kollins SH, Braeckman R, Guenther S, et al. A Randomized, Controlled Laboratory Classroom Study of Serdexmethylphenidate and d-Methylphenidate Capsules in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2021, 31(9), 597-609.

Kosmas CE, Bousvarou MD, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Peña Genao E, Echavarria Uceta R, Guzman E. Angiopoietin-Like Protein 3 (ANGPTL3) Inhibitors in the Management of Refractory Hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol*, 2022, 14, :49-59.

Lattanzi S, Trinkka E, Altamura C, et al. Atogepant for the Prevention of Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Neurol Ther*, 2022, 11(3),1235-1252.

Lee A, Syed YY. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception [published correction appears in *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1341]. *Drugs*, 2022, 82(10), 1117-1125.

Lerma EV, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(5), 501-513.

Maniatis AK, Casella SJ, Nadgir UM, Hofman PL, Saenger P, Chertock ED, et al. Safety and Efficacy of Lonapegsomatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: enliGHten Trial 2-Year Results. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7), e2680-e2689.

Markham, A. Ponesimod: First Approval. *Drugs*, 2021, 81, 957–962.

McCarthy MW. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ibrexafungerp. *Drugs R D*, 2022, 22(1), 9-13.

NexviadymeINN-avaglucoSIDasealfa

Dostupno: na ema.europa.eu/medicines/nexviadyme. Pristupljeno 11.studenog 2022.

Novel Drug Approvals for 2021. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>. Pristupljeno: 11. studeni, 2022.

Pham H, Warlick H, Bermudez R, Nguyen Q, Rey JA. Olanzapine/Samidorphan: A New Option for the Treatment of Adults With Schizophrenia or Bipolar I Disorder. *J Pharmacy Technol*, 2022, 38(5), 304-313.

Samuel E, Watford M, Egolum UO, Ombengi DN, Ling H, Cates DW. Inclisiran: A First-in-Class siRNA Therapy for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol [published online ahead of print, 2022 Jun 30]. *Ann Pharmacother*, 2022, 10600280221105169.

Shirley M. Maralixibat: First Approval. *Drugs*, 2022, 82(1), 71-76.

Shirley M. Casimersen: First Approval. *Drugs*, 2021, 81(7), 875-879.

Singh R, Taylor A, Shah MA, Strowd LC, Feldman SR. Review of Tralokinumab in the Treatment of Atopic Dermatitis [published online ahead of print, 2022 Jun 22]. *Ann Pharmacother*, 2022, 10600280221105686.

Tezspire. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>. Pristupljeno: 11. studeni, 2022.

van Gelder T, Lerma E, Engelke K, Huizinga RB. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(5), 515-529.

Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. *Clin Interv Aging*, 2022, 17, 797-810.

Wong RSM. Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13, 20406207221114673.

7.SAŽETAK /SUMMARY

Ovaj pregledni diplomski rad sažeto prikazuje lijekove koji su odobreni u 2021. godini od strane američke i europske regulatorne agencije za lijekova (FDA i EMA), te naglašava važnost daljnjeg ulaganja u razvoj novih lijekova. Ovim diplomskim radom nisu obuhvaćeni lijekovi za liječenje malignih bolesti, kao niti cjepiva.

Razvoj novih lijekova u svrhu unaprjeđivanja zdravstvene skrbi oboljelih uključuje multidisciplinirani pristup i suradnju znanstvenika različitih profila, od molekularnih biologa, genetičara, kemičara, biostatističara, do farmakologa, liječnika i farmaceuta.

Od 50 odobrenih lijekova u SAD-u, najviše ima malih molekula, zatim bioloških lijekova, od čega su najzastupljenija monoklonska protutijela, a od terapijskih područja najzastupljeniji su onkološki lijekovi. U 2021. godini odobren je lijek koji je mala interferirajuća RNA, čime se otvara prostor za post-transkripcijsko utišavanje gena kao terapijski pristup u liječenju određenih bolesti i stanja. Odobrena su i četiri bioslična lijeka te tako ti lijekovi postaju dostupniji većem broju pacijenata. Ovaj broj od 50 novih lijekova govori u prilog ulaganja u prevenciju, liječenje i unaprjeđenje skrbi o bolesnicima. Lijek koji je dostupan svima, učinkovit i siguran, težnja je svih uključenih u skrb o oboljelima.

This review thesis summarizes the drugs approved in 2021 by the US and European Medicines Regulatory Agency (FDA and EMA). It highlights the importance of further investment in the development of new drugs. Medicines for the treatment of malignant diseases , as well as vaccines were not included in this thesis. Development of new drugs for the purpose of improving health care of patients involves a multidisciplinary approach and cooperation of scientists of various profiles ;from molecular biologists, geneticists, chemists, biostatisticians, to pharmacologists, doctors and pharmacists. Of the 50 approved drugs in the USA , the most represented are small molecules , followed by biological drugs of which monoclonal antibodies are the most represented , of therapeutic areas oncology drugs are the most represented. In 2021. a small interfering RNA drug was approved , which opens the way for post-transcriptional gene silencing as a therapeutic approach in the treatment of certain diseases and conditions. Four biosimilar drugs have also been approved , making these drugs more accessible to a larger number of patients. This number of 50 new medicines speaks in favor of investment in prevention , treatment and improvement of patient care . Medicine that is available to everyone , effective and safe is the aspiration of everyone involved in the care of patients.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu

Diplomski rad

Farmaceutsko -biokemijski fakultet

Studij :Farmacija

Zavod za farmakologiju

Domagojeva 2 . 10000 Zagreb , Hrvatska

TRENDOVI U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA – NOVI LIJEKOVI U 2021. GODINI

Ana Štrbac

SAŽETAK

Ovaj pregledni diplomski rad sažeto prikazuje lijekove koji su odobreni u 2021. godini od strane američke i europske regulatorne agencije za lijekove (FDA i EMA), te naglašava važnost daljnjeg ulaganja u razvoj novih lijekova. Ovim diplomski radom nisu obuhvaćeni lijekovi za liječenje malignih bolesti , kao niti cjepiva . Razvoj novih lijekova u svrhu unaprjeđivanja zdravstvene skrbi oboljelih uključuje multidisciplinarni pristup i suradnju znanstvenika različitih profila , od molekularnih biologa , genetičara , kemičara , biostatičara , do farmakologa , liječnika i farmaceuta. Od 50 odobrenih lijekova u SAD-u, najviše ima malih molekula , zatim bioloških lijekova , od čega su najzastupljenija monoklonska protutijela , a od terapijskih područja najzastupljeniji su onkološki lijekovi . U 2021. godini odobren je lijek koji je mala inteferirajuća RNA , čime se otvara prostor za post-transkripcijsko utišavanje gena kao terapijski pristup u liječenju određenih bolesti i stanja . Odobreni su i četiri bioslična lijeka te tako ti lijekovi postaju dostupniji većem broju pacijenata,. Ovaj broj od 50 novih lijekova govori u prilog ulaganja u prevenciju , liječenje i unaprjeđenje skrbi o bolesnicima. Lijek koji je dostupan svima , učinkovit i siguran , težnja je svih uključenih u skrb o oboljelima.

Rad je pohranjen u središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 33 stranice, 1 grafički prikaz , 5 tablica i 35 literaturnih navoda . Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: novi lijekovi, odobravanje novih lijekova , ubrzani putevi odobrenja

Mentor : **Dr.Sc.Lidija Bach -Rojecky**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. Sc. Lidija Bach-Rojecky**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Dr.Sc.Marijana Zovko Končić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko -biokemijskog fakulteta*

Dr.Sc.Monika Barbarić, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko –biokemijskog fakulteta*

Rad je prihvaćen :studen 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb

Diploma thesis

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Study: Pharmacy

Department of Pharmacology

Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

TRENDS IN DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT -NEW MEDICINES IN 2021

Ana Štrbac

SUMMARY

The review thesis summarizes the drugs approved in 2021 by the US and European Medicines Regulatory Agency (FDA and EMA). It highlights the importance of further investment in the development of new drugs. Medicines for the treatment of malignant diseases, as well as vaccines were not included in this thesis. Development of new drugs for the purpose of improving health care of patients involves a multidisciplinary approach and cooperation of scientists of various profiles; from molecular biologists, genetics, chemists, biostatisticians, to pharmacologists, doctors and pharmacists. Of the 50 approved drugs in the USA, the most represented are small molecules, followed by biological drugs of which monoclonal antibodies are the most represented, of therapeutic areas oncology drugs are the most represented. In 2021, a small interfering RNA drug was approved, which opens the way for post-transcriptional gene silencing as a therapeutic approach in the treatment of certain diseases and conditions. Four biosimilar drugs have also been approved, making these drugs more accessible to a larger number of patients. This number of 50 new medicines speaks in favor of investment in prevention, treatment and improvement of patient care. Medicine that is available to everyone, effective and safe is the aspiration of everyone involved in the care of patients.

This thesis is deposited in the Central library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Thesis includes: 33 pages, 1 figure, 5 tables and 35 references: Original is in Croatian language.

Keywords: new drugs, approval of new drugs, accelerated approval

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Full Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky Ph.D.** Full Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Marijana Zovko Končić Ph.D. Full Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Monika Barbarić Ph.D. Associate Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

This thesis was accepted: November 2022