

## РАЗВОЈ ПОПУЛАЦИОНОГ ФАРМАКОКИНЕТИЧКОГ МОДЕЛА ЦИКЛОСПОРИНА КОД ПЕДИЈАТРИЈСКИХ ПАЦИЈЕНАТА СА ТРАНСПЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ

**Аутор:** Јелена Ребић

**e-mail:** [jelenarebic285@gmail.com](mailto:jelenarebic285@gmail.com)

**Ментори:** проф. др Катарина Вучићевић, асист. Маша Рогановић

Катедра за фармакокинетику и клиничку фармацију, Фармацеутски факултет Универзитета у Београду

**Увод:** Циклоспорин (СуА) је имуносупресивни лек чији су фармакокинетички параметри веома варијабилни и зависе од фактора попут старости, пола, телесне масе, примене других лекова. Поред тога, мали терапијски индекс СуА захтева спровођење терапијског мониторинга (ТДМ), чиме се смањује могућност појаве нежељених ефеката или неуспеха терапије.

**Циљ рада:** Процена популационих вредности фармакокинетичких параметара и идентификација фактора варијабилности СуА код педијатријских пацијената са трансплантираним бубрегом ради сумирања и интерпретације информација које ће се користити у даљем истраживању и у клиничке сврхе.

**Материјал и методе:** ТДМ концентрације СуА и други подаци од значаја, прикупљани су ретроспективно из медицинске документације пацијената. Коришћен је популациони фармакокинетички приступ за обраду података. Прикупљени подаци су анализирани у *MonolixSuite*<sup>®</sup> програму (верзија 2021R1, Lixoft, Француска).

**Резултати:** Једнопросторни модел са ресорпцијом и елиминацијом првог реда најбоље описује податке. Фармакокинетичке параметарско-коваријатне релације које доводе до статистички значајног пада вредности статистичких параметара (*OFV*, *AIC*, *BIC*, *BICc*) су утицај телесне масе и хематокрита на клиренс. Добијене вредности популационих параметара у финалном моделу су  $ka_{pop} = 0,5 \text{ l/h}$ ,  $V_{pop} = 50 \text{ l}$ , and  $CL_{pop} = 12,13 \text{ l/h}$ .

**Закључак:** Анализирањем података закључено је да телесна маса и хематокрит утичу на клиренс СуА, што се даље може користити у сврху прилагођавања дозе сваком пацијенту.

**Кључне речи:** циклоспорин; педијатријски пацијенти; популациона фармакокинетичка анализа

## DEVELOPMENT OF A POPULATION PHARMACOKINETIC MODEL OF CYCLOSPORINE IN PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

**Author:** Jelena Rebic

**e-mail:** [jelenarebic285@gmail.com](mailto:jelenarebic285@gmail.com)

**Mentors:** Full Prof. Katarina Vucicevic, TA Masa Roganovic

Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy University of Belgrade

**Introduction:** Cyclosporine (CyA) is an immunosuppressive drug which inhibits calcineurin protein. Its pharmacokinetic parameters are highly variable and depend on factors such as age, gender, body weight and co-medication. Therapeutic drug monitoring (TDM) of CyA is necessary due to its narrow therapeutic index, and this intervention minimises the probability of side effects and treatment failure.

**The Aim:** Estimation of population pharmacokinetic (PK) parameters and identification of PK variability factors in pediatric patients with transplanted kidney which can be used in further research and clinical use.

**Material and Methods:** Population pharmacokinetic approach was used to analyse retrospectively collected data. Analysis was performed in *MonolixSuite*<sup>®</sup> program (version 2021R1, Lixoft, France).

**Results:** One-compartment model with the first order absorption and elimination best described the data. Inclusion of effect of weight and hematocrit on clearance caused the significant drop of statistical parameters values compared to the structural model. The values of population pharmacokinetic parameters in the final model are  $ka_{pop} = 0.5 \text{ l/h}$ ,  $V_{pop} = 50 \text{ l}$ , and  $CL_{pop} = 12.13 \text{ l/h}$ .

**Conclusion:** It was concluded that body weight and hematocrit affect CyA clearance which can further be used for the dose adjustment for every patient individually.

**Keywords:** cyclosporine; pediatric patients; population pharmacokinetic analysis