

US16.3. POPULACIONI FARMAKOKINETIČKI MODEL KAO ALAT ZA SIMULACIJU IZLOŽENOSTI CIKLOSPORINU KOD DECE

M. Roganović¹, M. Cvetković^{2,3}, I. Gojković², B. Spasojević^{2,3}, M. Jovanović¹, B. Miljković¹, K. Vučićević¹

¹Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija, ²Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija,

³Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Terapijski monitoring ciklosporina (TDM) se sprovodi zbog njegove varijabilne farmakokinetike. Demografski, klinički i TDM podaci koriste se za razvoj populacionog farmakokinetičkog modela (popPK). Ovi modeli omogućavaju identifikaciju faktora koji uzrokuju varijabilnost u parametrima izloženosti organizma leku: maksimalna (C_{max}), minimalna koncentracija (C_{min}) i površina ispod krive (PIK). Na osnovu podataka od 58 pacijenata iz Univerzitetske dečje klinike, razvijen je popPK model koji uključuje telesnu masu i hemoglobin kao identifikovane faktore varijabilnosti. Razvijeni model je iskorišćen za simulaciju C_{max} , C_{min} i PIK u programu *e-campsis*[®] (*Calvagone, France*) u virtuelnoj populaciji pacijenata u dva različita klinička scenarija: kada pacijenti imaju normalnu vrednost hemoglobina i sniženu vrednost hemoglobina, a svaki od dva scenarija u dve vremenske tačke. Medijalna vrednost C_{min} , C_{max} i PIK u grupi sa sniženim vrednostima hemoglobina u prvoj i drugoj vremenskoj tački su respektivno: 215 ng/mL, 1851 ng/mL i 6343 ng/mL, odnosno 221 ng/mL, 1918 ng/mL i 6687 ng/mL, a u grupi pacijenata sa normalnim vrednostima hemoglobina 331 ng/mL, 2265 ng/mL i 7857 ng/mL, odnosno 318 ng/mL, 2035 ng/mL i 7210 ng/mL. Najizraženiji uticaj hemoglobina je na C_{min} , gde je grupa sa normalnim vrednostima hemoglobina imala 53.95% veće vrednosti C_{min} , odnosno 43.89% u odnosu na grupu sa sniženim vrednostima. Primena simulacija zasnovanih na popPK modelima predstavlja koristan alat za predviđanje izloženosti leku. Na ovaj način, optimizuje se balans između efikasnosti i bezbednosti terapije, čime se omogućava precizna i blagovremena korekcija doziranja u cilju postizanja maksimalnog terapijskog odgovora.

Zahvalnica

Ovo istraživanje finansiralo je Ministarstvo nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije kroz dva ugovora sa Univerzitetom u Beogradu – Farmaceutskim fakultetom, broj 451-03-33/2026-03/200161 i broj 451-03-34/2026-03/200161.

US16.3. POPULATION PHARMACOKINETIC MODEL AS A TOOL FOR SIMULATING CYCLOSPORINE EXPOSURE IN CHILDREN

M. Roganović¹, M. Cvetković^{2,3}, I. Gojković², B. Spasojević^{2,3}, M. Jovanović¹, B. Miljković¹, K. Vučićević¹

¹University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia, ²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia,

³University of Belgrade – Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

Therapeutic drug monitoring (TDM) of cyclosporine is indicated due to its variable pharmacokinetics. Demographic, clinical and TDM data are used to develop a population pharmacokinetic (popPK) model. These models identify factors causing variability in drug exposure parameters like maximum (C_{max}), minimum concentration (C_{min}) and area under the curve (AUC). Based on data from 58 patients from the University Children's Hospital, a popPK model was developed with body mass and haemoglobin as variability factors. The model was used to simulate C_{max} , C_{min} and AUC in the *e-campsis*[®] program (*Calvagone, France*) in a virtual population of patients in two different clinical scenarios: when patients have normal and reduced haemoglobin levels, and each of the two scenarios at two time points. The median values of C_{min} , C_{max} and AUC in the low-level haemoglobin group at the first and second time points were, respectively: 215 ng/mL, 1851 ng/mL and 6343 ng/mL, and 221 ng/mL, 1918 ng/mL and 6687 ng/mL; and in normal-level haemoglobin group 331 ng/mL, 2265 ng/mL and 7857 ng/mL, and 318 ng/mL, 2035 ng/mL and 7210 ng/mL. The most pronounced effect of haemoglobin is on C_{min} , where the group with normal haemoglobin had 53.95% higher C_{min} levels, i.e. 43.89% compared to the group with reduced levels. Application of simulations based on popPK models is a useful tool for predicting drug exposure. Thus, the balance between the efficacy and safety of the therapy is optimized, which enables precise and timely correction of the dosage in order to achieve the maximum therapeutic response.

Acknowledgement

This research was funded by the Ministry of Science, Technological Development, and Innovation of the Republic of Serbia through two grant agreements with the University of Belgrade – Faculty of Pharmacy (Nos. 451-03-33/2026-03/200161 and 451-03-34/2026-03/200161).