

ASSESSMENT OF CYCLOSPORIN A EXPOSURE AND IDENTIFICATION OF VARIABILITY FACTORS IN THE EARLY POSTTRANSPLANTATION PERIOD

**Maša Roganović^{1*}, Mirjana Cvetković², Ivana Gojković², Brankica Spasojević²,
Mirjana Kostić², Branislava Miljković¹, Katarina Vučićević¹**

¹University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Belgrade, Serbia

²University Children's Hospital Tiršova, Belgrade, Serbia

*masa@pharmacy.bg.ac.rs

Cyclosporin A (CyA) is an immunosuppressant used as part of a post-transplant therapeutic protocol to prevent graft rejection. Due to the large pharmacokinetic variability that characterizes it, it is necessary to conduct therapeutic drug monitoring (TDM). The aim of the conducted research is to assess the exposure of CyA in the period of up to 3 months after transplantation (early post-transplantation period) with the identification of factors that influence the values of the pharmacokinetic parameters of CyA. From pediatric patients with kidney transplants, at the University Children's Hospital Tiršova, data about dosage regimens, cotherapy, and measured CyA concentrations (C_0 - immediately before the next dose and C_2 - 2 hours after the morning dose) were collected retrospectively. Data were analysed in NONMEM® (version 7.4). Twenty six patients (up to 12 years old) were included in the analysis. The pharmacokinetic model that best described the data is a one-compartment model with first-order absorption. Haematocrit, serum creatinine and body mass were identified as the main factors of variability. In further analysis, it is necessary to include data about genetic polymorphism, which is expected to have the greatest impact on drug exposure and change the power ratio of factors that influence CyA parameter values and concentrations. The obtained results are expected considering the characteristics of CyA. In addition to identification, quantification of the influence of the mentioned factors is crucial for establishing an optimal dosing regimen in the early post-transplantation period in children, when the risk of graft rejection is the highest.

**PROCENA IZLOŽENOSTI CIKLOSPORINU A I IDENTIFIKACIJA FAKTORA
VARIJABILNOSTI U RANOM POSTTRANSPLANTACIONOM PERIODU**

**Maša Roganović^{1*}, Mirjana Cvetković², Ivana Gojković², Brankica Spasojević²,
Mirjana Kostić², Branislava Miljković¹, Katarina Vučićević¹**

¹Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i
kliničku farmaciju, Beograd, Srbija

²Univerzitetska dečja klinika Tiršova, Beograd, Srbija

*masa@pharmacy.bg.ac.rs

Ciklosporin A (CyA) je imunosupresiv koji se koristi kao deo posttransplantacionog terapijskog protokola u cilju prevencije odbacivanja grafta. Zbog velike farmakokinetičke varijabilnosti koja ga karakteriše, neophodno je sprovođenje terapijskog monitoringa (*therapeutic drug monitoring, TDM*). Cilj sprovedenog istraživanja je procena izloženosti CyA u periodu do 3 meseca nakon transplantacije (rani posttransplantacioni period) uz identifikaciju faktora koji utiču na vrednosti farmakokinetičkih parametara CyA. Od pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim bubregom, u Univerzitetskoj klinici Tiršova, retrospektivno su prikupljeni podaci o primenjenoj dozi CyA, koterapiji, izmerenim koncentracijama CyA (C_0 – neposredno pred davanje naredne doze i C_2 – 2 sata nakon jutarnje doze) i vrednostima laboratorijskih parametara od značaja. Podaci su obrađivani upotrebom populacione farmakokinetičke analize u programu NONMEM® (verzija 7.4). U analizu je uključeno 26 pacijenata starosti do 12 godina. Farmakokinetički model koji najbolje opisuje dostupne podatke je jednodimenzionalni model sa apsorpcijom prvog reda. Kao glavni faktori varijabilnosti identifikovani su hematokrit, serumski kreatinin i telesna masa. U daljoj analizi, neophodno je uključiti podatke o genetskom polimorfizmu, za koje se očekuje da će imati najveći uticaj na izloženost leku i promeniti odnos snaga faktora koji utiču na vrednosti parametara CyA i koncentraciju. Dobijeni rezultati su očekivani imajući u vidu karakteristike CyA. Pored identifikacije, i kvantifikacija uticaja navedenih faktora je ključna za uspostavljanje optimalnog režima doziranja u ranom posttransplantacionom periodu kod dece, kada je rizik od odbacivanja grafta najveći.