



PPK Analysis of Tacrolimus early after Chinese Pediatric and Adult Liver Transplantation with Different CYP3A5 Genotypes

JianWei YANG 1, LiQin ZHU 2 *, Yuan ZHANG 2 & YiHe LIU 3 *

1 Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing, China, 100044

2 Department of Pharmacy & 3 Department of ICU of Transplantation,
Tianjin First Central Hospital, Tianjin, China, 300192

SUMMARY. The purpose of this article is to investigate the population pharmacokinetics (PPK) of tacrolimus (TAC) in Chinese adult and pediatric liver transplant patients and to identify clinical factors and CYP3A5 polymorphisms that influence tacrolimus early post operative clearance. Details of drug doses, sampling times and concentrations were collected retrospectively from routine therapeutic drug monitoring data early after liver transplant surgery. TAC pharmacokinetics was studied by nonlinear mixed-effect modeling (NONMEM) method. A number of clinical covariates and CYP3A5 genotypes were tested for their influence on TAC apparent clearance (CL/F). A one-compartment model with first-order absorption and elimination adequately described the data. The CL/F and apparent volumes of distribution (V/F) in the final population model were 8.88 L/h and 236 L, respectively. The absorption rate constant (Ka) was fixed at 4.48 h⁻¹. The inter-individual variability in CL/F was 31.2 %. In the final model, CYP3A5 genotype, TBIL, ALP and body weight were found to have significant influence on the CL/F. In conclusion, the PPK analysis of TAC in Chinese adult and pediatric liver transplant patients resulted in identification of the CYP3A5 genotype, TBIL, ALP and body weight as significant covariates on the apparent clearance of TAC.

RESUMEN. El propósito de este artículo es investigar la población farmacocinética (PPK) de tacrolimus (TAC) en adultos chinos y niños con trasplante de hígado e identificar los factores clínicos y polimorfismos de CYP3A5 que influyen en el clearance de TAC a principios del proceso post-operatorio. Los detalles de dosis de drogas, tiempos de muestreo y concentraciones se recogieron de forma retrospectiva a partir de los datos de monitorización terapéutica de rutina poco después de la cirugía de trasplante de hígado. La farmacocinética de TAC fue estudiada por el método no lineal de modelado de efecto mixto (NONMEM). Un número de covariables clínicas y genotipos de CYP3A5 se ensayaron para determinar su influencia en el clearance aparente de TAC (CL/F). Un modelo de un solo compartimiento con absorción y eliminación de primer orden describe adecuadamente los datos. El CL/F y el volumen aparente de distribución (V/F) en el modelo de la población final fueron 8,88 L/h y 236 L, respectivamente. La constante de velocidad de absorción (Ka) se fijó en 4,48 h⁻¹. La variabilidad interindividual en CL/F fue del 31,2%. En el modelo final se encontró que el genotipo CYP3A5, TBIL, ALP y el peso el cuerpo tienen una influencia significativa en CL F. En conclusión, el análisis PPK de TAC en adultos chinos y niños con trasplante de hígado resultó en la identificación del genotipo CYP3A5, TBIL, ALP y el peso corporal como covariables significativas en el clearance aparente de TAC.

KEY WORDS: adult and pediatric, CYP3A5, NONMEM, PPK, tacrolimus.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: zlq0713@aliyun.com