

Population Pharmacokinetic of Artemisinin Derivatives

Khalid Altigani Awad Alkarem AHMED, Ismail A. WALBI,
Mohammad Shabib AKHTAR* & Nehal MOHSIN

Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Najran University,
Najran-11001, Najran, Kingdom of Saudi Arabia

SUMMARY. Artemisinin-based combination therapy is recommended by WHO as the first-line treatment for uncomplicated *P. falciparum* malaria. Physiological changes occur during pregnancy, age-related differences between adult and children that can influence medicine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Disease state and other complications also may affect the antimalarial dispositions. This review examines artemisinin derivatives population pharmacokinetic studies conducted in various sub-populations, highlighting commonalities and variations among the studies to evaluate the variability among different sub-populations. An electronic literature search was conducted from Embase, PubMed and ScienceDirect according to the recommendations of PRISMA, using the search term *Artemether and population pharmacokinetics*, or *Artemether and nonlinear mixed effect*, or *Artemether and nonlinear mixed-effects*, or *Artemether and NONMEM*. Sixteen articles were included in this review; 4 out of which were carried out in each of children, and pregnant women. The reported PK values in pregnant/non-pregnant studies ranged from minimum of 197 and 57 to maximum of 2160 and 373 L for the V of artemisinin and DHA respectively, while in children reported as minimum of 28.2 and 11 L and maximum of 382 and 52L. Clearance of artemisinin and DHA in children ranged from minimum of 14.3 and 11 L/h and maximum of 146 and 95.2 L/h, respectively. The co-administration of efavirenz, nevirapine, or lopinavir/ritonavir decreased the exposure to dihydroartemisinin by 71.7, 41.3, and 59.7%, respectively. Many variables were evaluated, but a few ones such as bodyweight, on CL and V, concomitant antiretroviral on CL were included in final model to describe the variability between sub-populations.

RESUMEN. La OMS recomienda el tratamiento combinado a base de artemisinina como tratamiento de primera línea para el paludismo por *P. falciparum* no complicado. Se producen cambios fisiológicos durante el embarazo, diferencias relacionadas con la edad entre adultos y niños que pueden influir en la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos. El estado de la enfermedad y otras complicaciones también pueden afectar las disposiciones antipalúdicas. Esta revisión examina los estudios farmacocinéticos poblacionales de derivados de la artemisinina realizados en varias subpoblaciones, destacando los puntos en común y las variaciones entre los estudios para evaluar la variabilidad entre las diferentes subpoblaciones. Se realizó una búsqueda de literatura electrónica desde Embase, PubMed y ScienceDirect de acuerdo con las recomendaciones de PRISMA, utilizando el término de búsqueda Arteméter y farmacocinética poblacional, o Arteméter y efecto mixto no lineal, o Arteméter y efectos mixtos no lineales, o Arteméter y NONMEM. Se incluyeron dieciséis artículos en esta revisión; 4 de los cuales se llevaron a cabo en cada uno de los niños y mujeres encintas. Los valores farmacocinéticos informados en estudios con embarazadas/no embarazadas oscilaron entre un mínimo de 197 y 57 y un máximo de 2160 y 373 L para la V de artemisinina y DHA respectivamente, mientras que en niños se informó un mínimo de 28,2 y 11 L y un máximo de 382 y 52L. El aclaramiento de artemisinina y DHA en niños osciló entre un mínimo de 14,3 y 11 L/h y un máximo de 146 y 95,2 L/h, respectivamente. La coadministración de efavirenz, nevirapina o lopinavir/ritonavir disminuyó la exposición a la dihidroartemisinina en un 71,7, 41,3 y 59,7 %, respectivamente. Se evaluaron muchas variables, pero algunas como el peso corporal, en CL y V, antirretroviral concomitante en CL se incluyeron en el modelo final para describir la variabilidad entre las subpoblaciones.

KEY WORDS: artemisinin, *P. falciparum* malaria, population pharmacokinetic.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: shabibpharma@gmail.com