



## Legemiddelforskning på barn

Metodologiske problem belyst med eksempel frå ein valideringsstudie

Lars Småbrekke  
 Institutt for farmasi

Møte i regi av Nasjonalt kompetansenettverk  
 for legemidler til barn

Voss 16.11.09

### Dette skal eg snakka om i dag

- Validering av eit nytt høgdose netilmicinregime til nyfødde
  - Kort om
    - Bakgrunn
    - Funn
  - Mest om
    - Kva me kunne gjort betre
    - Vegen vidare

### Det nye doseringsregimet

- Krav til det nye regimet
  - Enkelt
  - Brukbart til majoriteten av barna
- Netilmicin 6 mg/kg
  - Per 24 h eller 36 h avhengig av gestasjonsalder (GA), postnatal alder (PA) og postmenstruell alder (PMA = GA + PA)
 

• GA < 34 v og PA 0-7 d:	36 h
• PMA < 28 v og PA > 7 d:	36 h
• GA > 34 v og PA 0-7 d:	24 h
• PMA > 28 v og PA > 7 d:	24 h

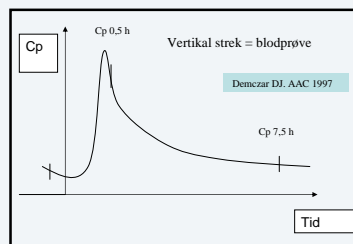
### Administrasjon av det nye regimet

- Infusjon over 30 min
- Blodprøve
  - 30 min og 7,5 h etter avslutta infusjon
    - Valgt på grunnlag av litteraturstudiar
  - Cp minimum 1 h før tredje dose

### Eliminasjon av aminoglykosidar hjå nyfødde

- Hjå vaksne er eliminasjonsforløpet omtalt med 1, 2 og 3-kompartiment modellar
- 1. ordens 1-kompartiment modeller gjev som regel ei brukbar tilnærming
- Våre data gav ikkje grunnlag for avansert farmakokinetisk modellering

### Sannsynleg eliminasjonsforløp av netilmicin hjå nyfødde ved steady-state. (1. ordens modell)



## Netilmicin til til nyfødde

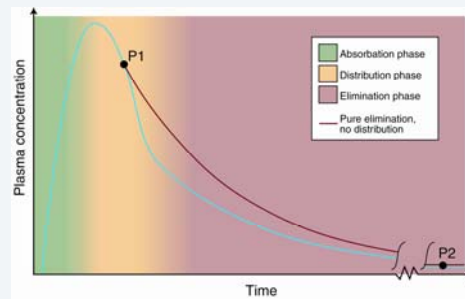
- Første observasjon
  - Halveringstida (utrekna på grunnlag av  $C_p$  0,5 h og  $C_p$  7,5 h) viser seg å predikera målte plasmakonsentrasjoner svært dårleg
  - Årsak?

7

30.11.2009

UNIVERSITETET I TRONDHØM

## Sannsynleg eliminasjonsforløp av netilmicin hjå nyfødde ved steady-state. (1. ordens modell)

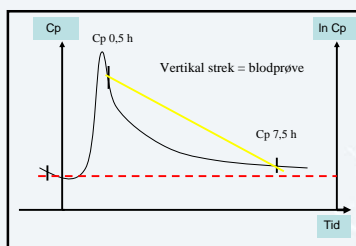


8

30.11.2009

UNIVERSITETET I TRONDHØM

## Sannsynlig eliminasjonsforløp av netilmicin hos nyfødde ved steady-state. Basert på en 1. ordens modell



9

30.11.2009

UNIVERSITETET I TRONDHØM

## Netilmicin til til nyfødde

- Farmakokinetisk modell basert på  $C_{p_{7,5h}}$  og  $C_{p_{min}}$ 
  - Ingen korrelasjon mellom gestasjonsalder (GA) og  $C_{p_{0,5h}}$
  - Signifikant korrelasjon mellom
    - Halveringstid og GA i første leveveka
    - Plasma kreatinin og  $C_{p_{min}} > 2$  mg/l
  - Blant dei med postnatal alder (PA) 0-7 d og GA < 34 veker
    - 15/35 hadde  $C_{p_{min}} > 2$  mg/l
      - Tyder på at doseringsintervallet var for kort

10

30.11.2009

UNIVERSITETET I TRONDHØM

## Netilmicin til nyfødde Forslag til nye doseringsintervall

- Dosering 6 mg/kg
- Doseringsintervall i første leveveka
  - GA < 29 uker: 48 timer
  - GA 29 – 36 uker: 36 timer
  - GA > 36 uker: 24 timer

11

30.11.2009

UNIVERSITETET I TRONDHØM

## Viktig lærdom

- Grundig protokollarbeid
- Sjå etter alternative metodar for å utnyttta data i datasettet

12

30.11.2009

UNIVERSITETET I TRONDHØM

## Vegen vidare

- LC-MS-MS analyse av aminoglykosidar
  - Prøvevolum 25 mikroliter
  - Upåverka av samtidig TPN
- Kinetikkstudiar av gentamicin hjå nyfødde

