

Population Pharmacokinetics: Pendekatan Alternatif pada Studi Penggunaan Obat di Indonesia

Population Pharmacokinetics : An Alternative Approach for Drug Use Study in Indonesia
Anggi Gayatri^{1*}

Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Corresponding email: anggig@gmail.com

ABSTRAK

Dosis terapi yang tepat dalam pemberian obat akan memberikan efek terapi yang optimal dengan efek samping terendah. Namun, seringkali ketika obat pertama kali dipasarkan belum dapat ditentukan dosis optimal untuk populasi khusus seperti pasien anak, ibu hamil dan menyusui. Salah satu solusi permasalahan ini adalah dengan menerapkan metode farmakometriks, yaitu metode analisis farmakokinetik yang menerapkan konsep matematika, statistik, dan farmakologi untuk menjelaskan hubungan dosis, konsentrasi obat dalam plasma, dan pengaruh faktor kovariat terhadap respons obat. Metode ini dapat diaplikasikan pada seluruh aspek pengembangan dan penggunaan obat. Pendekatan populasi dalam studi farmakokinetik yang banyak digunakan adalah pendekatan *nonlinear mixed effect model* (NONMEM). Langkah awal dalam metode ini adalah dengan pembuatan model farmakokinetik yang dilanjutkan dengan evaluasi ketepatan model dengan metode visual menggunakan grafik ataupun secara numerik berdasarkan parameter statistik. Jika sudah didapatkan model terbaik, maka dapat dilakukan simulasi dengan memasukkan berbagai kemungkinan perubahan dosis ataupun perubahan cara penggunaan obat yang lain sehingga dapat diperoleh kadar terapeutik yang sesuai. Salah satu keuntungan menggunakan metode ini adalah relatif murah, tidak dibutuhkan alat laboratorium yang mahal, namun perlu keahlian khusus dalam pengolahan data. Dengan keuntungan tersebut, diharapkan metode ini dapat mulai dikembangkan dan diterapkan di negara-negara berkembang untuk menyelesaikan berbagai permasalahan kesehatan.

Kata kunci : dosis terapi, farmakokinetik, farmakometriks, populasi khusus

ABSTRACT

The correct therapeutic dose in drug administration will provide optimal therapeutic effects with the lowest side effects. However, it is often when the drugs are marketed for the first time, the optimal dose cannot be determined for special populations such as pediatric patients, pregnant women, and breastfeeding mothers. The solution to this problem is to apply the pharmacometric method, which is a pharmacokinetic analysis method that applies mathematical, statistical, and pharmacological concepts to explain the relationship between dose, drug concentration in plasma, and the effect of covariate factors on drug response. This method can be applied to all aspects of drug usage and development. The population approach in pharmacokinetic studies that is widely used is the nonlinear mixed effect model (NONMEM) approach. The first step in this method is to create a pharmacokinetic model followed by evaluation of the accuracy of the model using visual methods using graphs or numerically based on statistical parameters. If the best model has been obtained, a simulation can be carried out by including various possible changes in dosage or changes in the way of using drugs so that the appropriate therapeutic level can be obtained. One of the advantages of using this method is that relatively inexpensive, does not require expensive laboratory equipment, but requires special expertise in data processing. With these advantages, it is hoped that this method can begin to be developed and applied in developing countries to solve various health problems.

Key words : therapeutic dose, pharmacokinetic, pharmacometric, special population.

PENDAHULUAN

Pada pemberian obat, efek terapi yang optimal dengan risiko efek samping terendah akan tercapai jika diketahui dosis terapi yang tepat. Dosis obat dihitung berdasarkan nilai beberapa parameter farmakokinetik dan dihubungkan dengan respons terapi (farmakodinamik) pada pasien. Pada umumnya, parameter farmakokinetik obat berupa kemampuan absorpsi, distribusi, dan eliminasi rata-rata pasien yang diperoleh dari subjek sehat ketika melakukan uji klinik fase 1 (Holford, 2012). Pada uji klinik fase 2 dan 3 akan didapatkan hubungan dosis dengan respons pasien terhadap pemberian obat (Clinical Research, 2018). Sering kali kondisi subjek dalam uji klinik berbeda dengan keadaan pasien pada pemberian obat di klinik (Charles, 2014). Dalam praktiknya, dokter juga sering kali harus memberikan obat pada pasien anak, lanjut usia, ibu hamil dan menyusui, atau pasien dengan penyakit komorbid tertentu yang tidak menjadi subjek ketika uji klinik. Sesuai dengan prinsip etik penelitian, pasien anak, ibu hamil dan menyusui merupakan populasi khusus yang tidak dapat diikutsertakan dalam uji klinik, kecuali jika terapi yang diujikan memang bermanfaat untuk kelompok tersebut (WMA Declaration of Helsinki, 2018). Oleh karenanya, sering kali perusahaan pembuat obat belum dapat menentukan dosis optimal untuk populasi khusus tersebut ketika obat pertama kali dipasarkan. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah ini adalah dengan menerapkan metode farmakometrik, atau yang lebih populer dengan sebutan *population pharmacokinetics*, yaitu metode analisis farmakokinetik yang menerapkan konsep matematika, statistik, dan farmakologi untuk menjelaskan hubungan dosis, konsentrasi obat dalam plasma, dan pengaruh faktor kovariat terhadap respons obat. Dalam perkembangannya, penerapan metode analisis ini tidak terbatas hanya

untuk penghitungan dosis bagi pasien. Namun, juga dapat diterapkan secara luas pada seluruh tahap pengembangan obat mulai dari fase penelitian *in vitro* hingga analisis data penggunaan obat setelah obat dipasarkan (Lala, 2012).

FARMAKOKINETIK DAN FARMAKODINAMIK

Farmakokinetik adalah proses yang dialami obat ketika obat masuk ke dalam tubuh manusia, yang terdiri atas proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Holford, 2012). Studi farmakokinetik pada manusia biasanya dilakukan ketika uji klinik fase 1 pada proses pengembangan obat. Pendekatan yang paling banyak digunakan adalah dengan melakukan evaluasi individual dan spesifik untuk masing-masing pasien. Untuk mendapatkan estimasi nilai parameter farmakokinetik primer (waktu paruh, *clearance*, volume distribusi) dibutuhkan pengambilan darah atau bahan biologis yang cukup sering pada waktu-waktu tertentu (sekitar 10-15 kali hingga eliminasi sempurna) dari tiap pasien. Jumlah subjek yang dilibatkan sekitar 10-20 orang dan merupakan subjek sehat, yang hasilnya akan diekstrapolasi pada pasien dewasa dan anak-anak (Charles, 2014); (Reed, 1999).

Farmakodinamik adalah respons tubuh akibat obat yang diminum. Pengujian efek pemberian obat dilakukan pada uji klinik fase 2 dan 3 dengan subjek penelitian adalah pasien dengan diagnosis sesuai indikasi obat yang diuji. Kriteria subjek pada uji klinik ini biasanya cukup ketat dan tidak selalu mengikutsertakan pasien-pasien dengan komorbid tertentu (Clinical Research, 2018). Pada studi evaluasi hubungan karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik, akan didapatkan kadar terapeutik obat. Berdasarkan nilai *clearance*, volume distribusi, dan kadar terapeutik rata-rata maka dapat dihitung

dosis standar obat. Dosis standar ini belum tentu sesuai untuk semua pasien. Pada keadaan tertentu seperti pasien anak, ibu hamil, dan pasien dengan penurunan fungsi ginjal atau hati perlu penghitungan dosis tersendiri. Farmakokinetik obat pada populasi tersebut berbeda dengan subjek dewasa sehat karena perbedaan proses fisiologis tubuh yang mengakibatkan perubahan farmakokinetik obat (Reed, 1999).

POPULATION PHARMACOKINETICS

Population pharmacokinetics (atau dikenal juga dengan istilah *pharmacometrics*) adalah metode analisis farmakokinetik dengan pendekatan populasi yang menerapkan ilmu matematika, statistik, dan farmakologi untuk menjelaskan hubungan dosis, konsentrasi obat dalam plasma, dan pengaruh faktor kovariat terhadap respons obat. Pada prinsipnya, teknik yang digunakan pada pendekatan ini adalah dengan membuat model farmakologi obat dan mensimulasikan berbagai perubahan cara penggunaan obat untuk mengetahui respons tubuh, yang selanjutnya dapat diterapkan penggunaannya kepada pasien (Bonate, 2011).

Pendekatan populasi ini berbeda dengan studi farmakokinetik klasik yang biasanya melibatkan subjek sehat. Nilai parameter farmakokinetik obat, seperti *clearance* dan

volume distribusi pada pasien sakit kemungkinan berbeda dengan pasien sehat karena perubahan proses fisiologi ketika sakit. Pada praktik klinik penggunaan obat pada masing-masing pasien juga kemungkinan berbeda; sehingga sulit untuk melakukan pengambilan darah pada jadwal yang sama untuk tiap pasien. Dengan menggunakan metode *population pharmacokinetics*, analisis farmakokinetik dapat dilakukan dengan data yang bersifat *sparse sample* (sampel darah atau bahan biologi lain dari tiap individu berjarak interval waktu cukup jauh dan jadwal pengambilan sampel pada tiap individu berbeda-beda). Data *sparse sample* ini akan dianalisis bersama sebagai satu unit analisis dan akan diperoleh nilai estimasi *clearance* dan volume distribusi pada populasi tersebut. Tabel 1 memperlihatkan perbedaan antara studi farmakokinetik dengan pendekatan klasik dan pendekatan populasi. Salah satu manfaat metode ini adalah untuk menyediakan data farmakokinetik pada populasi khusus (misalnya pasien usia lanjut dan anak-anak) dan menjadi data pendukung untuk menghitung dosis rekomendasi pada populasi tersebut (Charles, 2014).

Tabel 1. Perbedaan farmakokinetik klasik dan *population pharmacokinetics*

	Farmakokinetik Klasik	Farmakokinetik Populasi
Populasi/ subjek	<ul style="list-style-type: none"> ● Sukarelawan sehat ● pasien dengan kriteria sangat ketat 	Populasi adalah pasien target (pasien anak, usia lanjut, pasien AIDS, pasien dengan komorbid tertentu)
Jumlah sampel	Sedikit (sangat dibatasi, biasanya hanya 10-20 orang)	Banyak (bersifat observasional dan/atau eksperimental)

Pengambilan sampel untuk pengukuran kadar obat dalam darah	Biasanya sekitar 15-20 kali pengambilan setelah pemberian obat. Data dari masing-masing subjek harus lengkap.	Biasanya sekitar 6-8 kali pengambilan setelah pemberian obat. Waktu pengambilan sampel dari tiap subjek tidak harus selalu sama.
Variabilitas inter-individu	Diminimalkan dengan pembatasan kriteria subjek yang sangat ketat	Terdapat variabilitas karakteristik individu, keadaan klinis, dan adanya kemungkinan polifarmasi
Hubungan kadar obat dengan respons klinis (hubungan farmakokinetik-farmakodinamik)	Terbatas	Dapat memprediksi hubungan konsentrasi dan respons obat (efikasi dan efek samping) sehingga berguna dalam pengaturan dosis, penentuan <i>therapeutic window</i> dan panduan dosis yang aman.

Dikutip dari: Shen D, Lu Z. Population pharmacokinetics studies with nonlinear mixed effects modeling. Poster paper. SAS Global Forum. 2007.

Pendekatan *nonlinear mixed effect model* (NONMEM) adalah metode *population pharmacokinetics* yang saat ini banyak digunakan. Metode ini dikenalkan pertama kali oleh Sheiner dan Beal pada tahun 1979. Dalam metode ini, data dari populasi digunakan sebagai satu unit analisis. Istilah “nonlinear” digunakan karena variabel dependen, misalnya konsentrasi obat, bersifat tidak linier. Istilah “*mixed-effects*” mengacu pada parameter dalam model. Parameter yang tidak bervariasi antar individu disebut sebagai “*fixed effects*”, contohnya estimasi parameter farmakokinetik individu, dosis obat, usia, dan berat sebagai faktor kovariat. Parameter yang bervariasi antar individu disebut “*random effects*”, contohnya variasi antar individu, variasi antar waktu pemberian obat, dan *residual variability*. Analisis dengan metode *nonlinear mixed-effects model* dapat dikerjakan secara manual dengan penurunan rumus matematika dan penerapan prinsip statistik ataupun penggunaan *software* komputer. *Software* yang paling banyak digunakan saat ini oleh pengguna dari akademisi dan perusahaan farmasi adalah NONMEM (Owen, 2014).

Langkah awal dalam metode *population pharmacokinetics* ini adalah pembuatan model farmakokinetik yang terdiri atas 3 model utama yaitu model struktural, model statistik, dan model kovariat. Model struktural menjelaskan perubahan konsentrasi obat seiring dengan perubahan waktu. Sementara itu, model statistik berfungsi menjelaskan variabilitas pada model struktural. Secara umum, variabilitas dapat terjadi antara subjek, waktu minum obat, dan variabilitas residual. Model kovariat berfungsi menjelaskan pengaruh efek kovariat terhadap variabilitas dalam model. Prinsip pembuatan model kovariat ini sangat mirip dengan analisis multivariat menggunakan *stepwise method*. Tujuan utama pembuatan model farmakokinetik adalah untuk mengestimasi parameter farmakokinetik dan menganalisis sumber variabilitas dalam populasi. Setelah didapatkan model farmakokinetik, langkah selanjutnya adalah evaluasi ketepatan model yang telah dibuat dengan metode visual menggunakan grafik ataupun secara numerik berdasarkan parameter statistik. Jika sudah didapatkan model terbaik, maka dapat dilakukan simulasi dengan memasukkan berbagai kemungkinan

perubahan dosis ataupun perubahan cara penggunaan obat yang lain sehingga dapat diperoleh kadar terapeutik yang sesuai (Owen, 2014).

Pembuatan model farmakokinetik dapat dilanjutkan dengan pembuatan model farmakokinetik-farmakodinamik. Model ini berguna dalam menghubungkan parameter farmakokinetik seperti kadar obat dengan respons terapi ataupun efek samping obat sehingga dapat disimpulkan kadar terapi ataupun kadar toksik. Prinsip pembuatan model farmakodinamik sama dengan model farmakokinetik (Owen, 2014).

Seperti halnya melakukan studi farmakokinetik dengan pendekatan klasik, maka pendekatan *population pharmacokinetics* juga memiliki beberapa keuntungan dan kerugian. Salah satu keuntungannya adalah studi ini dapat dilakukan pada pasien yang benar-benar menggunakan obat sesuai dengan indikasinya, bukan subjek sehat. Selain itu, pada metode ini hanya dibutuhkan jumlah titik pengambilan lebih sedikit pada sampel darah ataupun cairan tubuh lain dan tidak perlu dilakukan pada waktu yang sama untuk setiap subjek (*sparse sample*). Hal ini dikarenakan, pada metode ini, data dari populasi digunakan sebagai satu unit analisis dan tidak dianggap sebagai data perorangan. Hal ini tentunya menguntungkan karena memberi kenyamanan bagi subjek (tidak terlalu sering diambil darah) dan menghemat biaya. Dengan metode ini, dapat dianalisis faktor kovariat yang dapat menjelaskan variabilitas pada individu. Kerugian yang cukup menonjol pada penggunaan metode ini adalah membutuhkan *software* yang kompleks dan pengoperasiannya membutuhkan keterampilan tersendiri. Selain itu, walaupun analisis ini dapat menggunakan subjek dengan jumlah yang sedikit, hasilnya akan lebih akurat jika jumlah subjek lebih banyak (biasanya lebih dari 40, tergantung dari karakteristik

obat dan tujuan penelitian) (Charles, 2014).

APLIKASI METODE *POPULATION PHARMACOKINETICS*

Metode ini dapat diaplikasikan pada seluruh aspek pengembangan dan penggunaan obat, mulai dari fase uji preklinik, fase uji klinik, hingga tahap pasca pemasaran. Pada tahap preklinik, metode ini dapat digunakan pada uji model hewan untuk mengetahui efikasi dan toksisitas obat, pengaruh beberapa faktor fisiologis terhadap farmakokinetik obat, regimen dosis, dan interaksi obat. Setelah obat dipasarkan, metode ini dapat digunakan untuk melakukan analisis *cost-effectiveness* dan memprediksi efek samping obat yang sebelumnya tidak teridentifikasi (Lala, 2012).

Selain didasarkan pada informasi yang diperoleh dari uji preklinik sebelumnya, pelaksanaan uji klinik obat baru juga sering kali didasarkan pada pertimbangan peneliti karena belum diketahui secara pasti berbagai aspek terkait obat tersebut. Misalnya, dalam menentukan dosis obat pada uji klinik yang biasanya merupakan ekstrapolasi dari studi pada hewan. Dengan memanfaatkan pembuatan model farmakokinetik obat dan simulasi penerapan berbagai tingkatan dosis, maka dapat dipilih beberapa tingkatan dosis yang paling mendekati respons terbaik yang diinginkan. Dengan bantuan metode ini, tingkat keberhasilan proses *trial and error* akan lebih baik, sehingga dapat menghemat biaya (Lala, 2012).

Salah satu contoh pendekatan populasi pada penentuan dosis ketika pengembangan awal obat adalah ketika pengembangan obat Degarelix yaitu antagonis *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang digunakan untuk kemoterapi kanker prostat stadium lanjut. Target terapi pada penggunaan obat ini adalah tercapainya kadar testosteron kurang dari 0,5 ng/mL mulai dari hari ke-

28 sampai 1 tahun penggunaan obat. Namun, uji klinik yang dilakukan gagal mendapatkan dosis optimal untuk mencapai target tersebut. Pendekatan populasi dilakukan dengan mengembangkan model E-R (*exposure-response*) untuk 5 tingkatan dosis yang sebelumnya diujikan pada uji klinik. Dengan model dan simulasi yang dilakukan, akan diperoleh kesimpulan bahwa dibutuhkan *loading dose* yang lebih tinggi dan dosis pemeliharaan yang lebih rendah dibandingkan 5 tingkatan dosis yang diujikan sebelumnya (Lala, 2012).

Dosis obat yang ditetapkan pada uji klinik fase 2 dan 3 adalah dosis untuk pasien dewasa muda. Padahal sering kali dokter perlu memberikan obat pada pasien anak, ibu hamil, atau pasien dengan komorbid penyakit tertentu yang tidak diujikan pada uji klinik sebelumnya. Dengan memanfaatkan metode ini, dapat dilakukan studi dengan subjek pasien yang menggunakan obat tersebut. Sampel darah dari subjek diambil pada beberapa titik pengambilan yang hanya sedikit menambah ketidaknyamanan pada pasien. Dengan diperolehnya hubungan konsentrasi obat, respons terapi (ataupun efek samping), proses simulasi dengan modifikasi berbagai dosis, dan cara pemberian obat dapat diperoleh dosis optimal untuk populasi khusus tersebut. Selain itu, dengan metode ini, juga dapat diketahui pengaruh berbagai faktor klinis terhadap respons obat. Faktor-faktor klinis tersebut sering kali baru diketahui setelah obat dipasarkan dan digunakan secara luas (Standing, 2017).

Salah satu contoh penerapan metode ini untuk penentuan dosis optimal pada populasi khusus adalah penggunaan azitromisin intravena pada kasus pneumonia komunitas anak usia 2-12 tahun. Ketika studi ini dilakukan, azitromisin intravena belum diindikasikan pada pasien anak. Pada studi didapatkan data dari 95 pasien anak dengan total

jumlah sampel plasma yang dapat dianalisis adalah 140 sampel. Model farmakokinetik terbaik untuk obat ini adalah model dua kompartemen dengan eliminasi linier. Selain itu, disimpulkan juga bahwa berat badan dan kadar SGPT memiliki pengaruh yang signifikan terhadap *clearance* azitromisin. Pada simulasi dengan metode Monte Carlo memperlihatkan bahwa anak dengan fungsi hati yang normal, *loading dose* optimal yang dibutuhkan untuk mencapai target AUC/MIC adalah 15 mg/kg berat badan, dilanjutkan dengan *maintenance dose* 10 mg/kg berat badan. Untuk pasien dengan kadar SGPT > 40, dosis perlu diturunkan 15% untuk mencapai pajanan obat yang sama (Zheng, 2018).

Metode ini juga dapat digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara dosis terapi dengan risiko kejadian efek samping tertentu. Seperti dalam publikasi dari Chotsiri (2017), yang menilai hubungan penggunaan dihidroartemisinin-piperakuin (DHA-PP) dengan kejadian pemanjangan interval QT. Studi dilakukan pada 16 orang sehat yang diberi kombinasi terapi DHA-PP. Dengan pendekatan analisis populasi dan simulasi, dapat disimpulkan bahwa konsentrasi piperakuin di bawah 1000 ng/mL dapat menyebabkan pemanjangan interval QT kurang dari 60 milidetik pada sukarelawan sehat. Pemanjangan interval QT kurang dari 60 milidetik pada keadaan yang diinduksi obat merupakan batas nilai yang masih dapat diterima secara umum sebelum penggunaan obat dihentikan. Dari uji klinik terdahulu diketahui bahwa median konsentrasi maksimum piperakuin pada penggunaan DHA-PP selama 3 hari dengan dosis terapi adalah 244 ng/mL; sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan DHA-PP dalam dosis terapi relatif aman meskipun tidak dilakukan pemeriksaan elektrokardiografi rutin (Chotsiri, 2017).

Pada awal perkembangannya hingga saat ini, metode ini lebih banyak digunakan di negara-negara maju seperti Swiss, Swedia, dan New Zealand. Padahal masalah kesehatan bukan hanya dihadapi oleh negara-negara maju, melainkan juga seluruh negara di dunia. Permasalahan kesehatan yang dihadapi di negara berkembang berbeda dengan negara maju. Misalnya, masalah infeksi tropik yang kadang membutuhkan kombinasi obat, perbedaan variasi genetik yang menyebabkan perbedaan respons obat, dan pola penggunaan obat yang berbeda antarnegara. Walaupun publikasi yang dilakukan oleh negara maju sering kali berhubungan dengan masalah yang dihadapi oleh negara berkembang, akan lebih baik jika metode ini juga dapat digunakan oleh ahli-ahli dari negara berkembang sehingga dapat membantu menyelesaikan berbagai masalah penggunaan obat ataupun mendorong pengembangan obat baru. Beberapa hal yang dibutuhkan dalam menerapkan metode ini adalah keterampilan dan pengalaman melakukan analisis, data dengan kualitas yang baik, kerja kolaborasi antara dokter dan para ahli di bidang farmasi, statistik, matematika, teknologi informasi, dan ahli lain yang mungkin dibutuhkan, serta pemahaman dari pihak regulator mengenai metode ini sehingga dapat memanfaatkan hasil analisis untuk membantu menyelesaikan berbagai permasalahan kesehatan (Pillai, 2013).

KESIMPULAN

Population pharmacokinetics adalah metode analisis farmakokinetik (dan farmakodinamik) dengan pendekatan populasi yang menggabungkan prinsip matematika, statistik, dan farmakologi. Metode ini telah digunakan secara luas untuk membantu perencanaan studi preklinik dan uji klinik pengembangan obat, menyelesaikan masalah dalam penggunaan obat dalam praktik klinik, serta digunakan pula dalam mengevaluasi

hubungan dosis dan efek samping obat ketika obat telah dipasarkan. Metode ini akan sangat menguntungkan bila dapat diterapkan di negara berkembang untuk membantu menyelesaikan masalah kesehatan karena relatif murah dan tidak membutuhkan sarana alat yang mahal dan sulit didapatkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Bonate P. L. (2011) 'The Art of Modeling. In: Bonate P.L., Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation', 2nd Ed, New York: Springer Science: 1-56.
- Charles B. (2014), 'Population Pharmacokinetics: An Overview', *Australian Prescriber*, 37: 210-13.
- Chotsiri P., T. Wattanakul, R.M. Hoglund, B. Hanboonkunupakarn, S. Pukrittayakamee, D. Blessborn, P. Jittamala, N. J. White, N.P.J. Day, and J. Tarning. (2017) 'Population Pharmacokinetics and Electrocardiographic Effects of Dihydroartemisinin-Piperaquine in Healthy Volunteers', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(12).
- Food and Drug Administration. 2018. Step 3: Clinical Research. In: Learn About Drug and Device Approvals. [Available from: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3->

- [clinical-research](#), accessed 7 November 2020].
- Holford N.H.G. (2012) 'Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational Dosing & the Time Course of Drug Action. In: Katzung B.G., S. B. Masters, A. J. Trevor, Basic & Clinical Pharmacology', 12th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc: 37-51.
- Joel S.O. and J. Fiedler-Kelly. (2014) 'Introduction to Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effect Models', CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 3, e153.
- Lala M., J. V. S. Gobburu. (2012) 'Pharmacometrics: Concepts and Applications to Drug Development. In: Bruce K., G. J. Burkhart, F. G. Lakkis, Immunotherapy in Transplantation: Principles and Practice', Willey Blackwell, (2): 114-32.
- Pillai G., G. Davies, P. Denti, J-L. Steimer, H. McIlleron, S. Zvada, E. Chigutsa, E. Ngaimisi, F. Mirza, B. Tadmor, and NHG Holford. (2013) 'Pharmacometrics: Opportunity for Reducing Disease Burden in the Developing World: The Case of Africa', CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2(8): 1-4
- Reed M.D. (1999) 'Optimal Sampling Theory: An Overview of Its Application to Pharmacokinetic Studies in Infants and Children', Pediatrics, 104(3): 627-32.
- Shen D and Lu Z. (2007) 'Population pharmacokinetics studies with nonlinear mixed effects modeling', Poster paper, SAS Global Forum.
- Standing J.F. (2017) 'Understanding and Applying Pharmacometric Modelling and Simulation in Clinical Practice and Research', British Journal of Clinical Pharmacology, 83: 247-254.
- WMA Declaration of Helsinki. 2018. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>, accessed on 10 October 2020
- Zheng Y., S-P. Liu, B-P. Xu, Z-R. Shi, K. Wang, J-B. Yang, X. Huang, B-H. Tang, X-K. Chen, H-Yan Shi, Y. Zhou, Y-E. Wu, H. Qi, E-Jacqz-Aigrain, A-D. Shen, and W. Zhao. (2018) 'Population Pharmacokinetics and Dosing

Optimization of Azithromycin in
Children with Community-
Acquired Pneumonia',

Antimicrobial Agents and
Chemotherapy, 62(9): e00686-18.