

Cours de Pharmacocinétique
UE 18 Pk – DFGSP3

Pr Angelo PACI
Service de Pharmacologie – Institut Gustave Roussy
Pharmacocinétique – Pharmacie clinique
angelo.paci@universite-paris-saclay.fr

ENSEIGNEMENTS DE PHARMACOCINÉTIQUE

DFGSP3

- Cours 1 : Rappels des fondamentaux en Pharmacocinétique
- Cours 2 : Doses répétées IV bolus
- Cours 3 : Doses répétées voie orale
- Cours 4 : Variabilité pharmacocinétique
- **Cours 5 : Pharmacocinétique non linéaire**
- Cours 6 : Pharmacocinétique des biothérapies
- Cours 7 : Interactions médicamenteuses et suivi thérapeutique
- Cours 8 : Protocoles d'études pharmacocinétiques

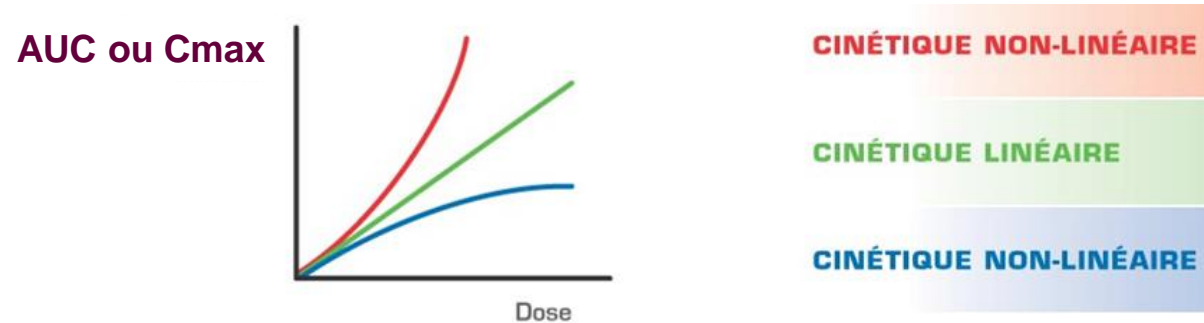
Cours 5

Pharmacocinétique non linéaire

PLAN

- **Principes généraux : Linéarité & Stationnarité**
- Ordre des processus
- Linéaire ou non-linéaire?
- Non linéarité liée à la biodisponibilité
- Non linéarité liée au métabolisme
- Non linéarité liée à la disposition (distribution et élimination)

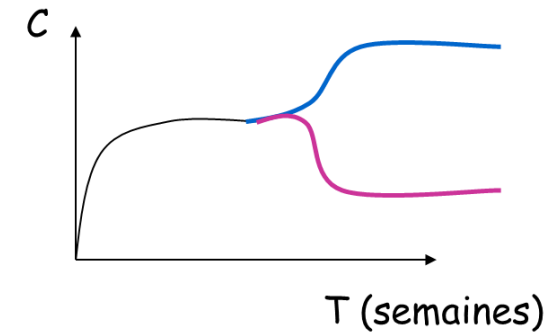
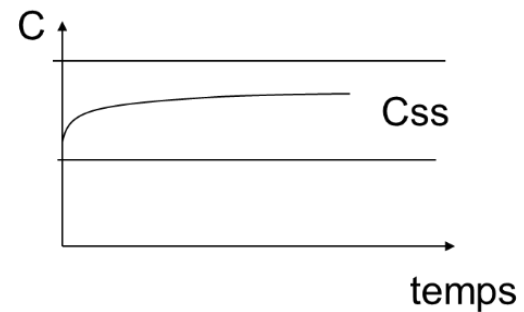
Linéarité de la pharmacocinétique



| | PK linéaire | PK non linéaire |
|--|---|--|
| Relation dose/concentration | proportionnelle | non proportionnelle |
| Effet sur la concentration d'une adaptation de posologie sur une base proportionnelle | Prévisible → adaptation de posologie possible « règle de 3 » | Non prévisible → risque de surdosage ou sous-dosage en cas d'augmentation de posologie |
| Paramètres PK : clairance, t _{1/2} , F, V _d , constantes de vitesse | indépendants de la dose | dépendants de la dose |
| Origine | | Phénomènes de saturation : Absorption, métabolisme, transport, fixation... |
| Autres appellations | PK « dose indépendante » | PK « dose ou concentration dépendante » |

Stationnarité de la pharmacocinétique : linéarité / temps

| | PK stationnaire | PK non stationnaire |
|---|--|---------------------|
| Relation dose / concentration | indépendante du temps | dépendante du temps |
| Paramètres PK : dose unique / doses répétées | identiques | différents |
| Rapport d'accumulation | $R = \frac{1}{1 - e^{-ke t}}$ par voie IV bolus | NA |
| Equilibre | atteint | non atteint |

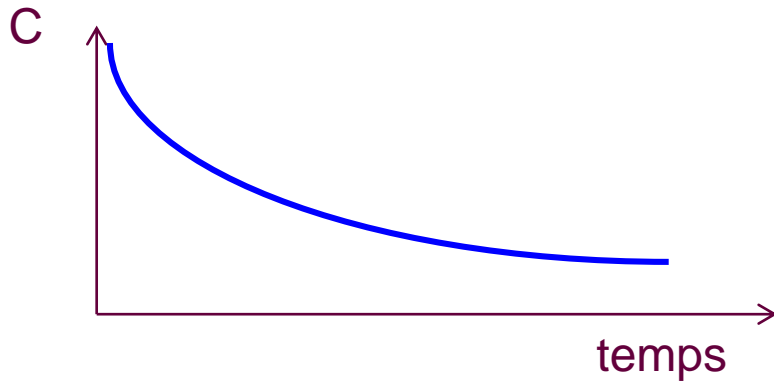
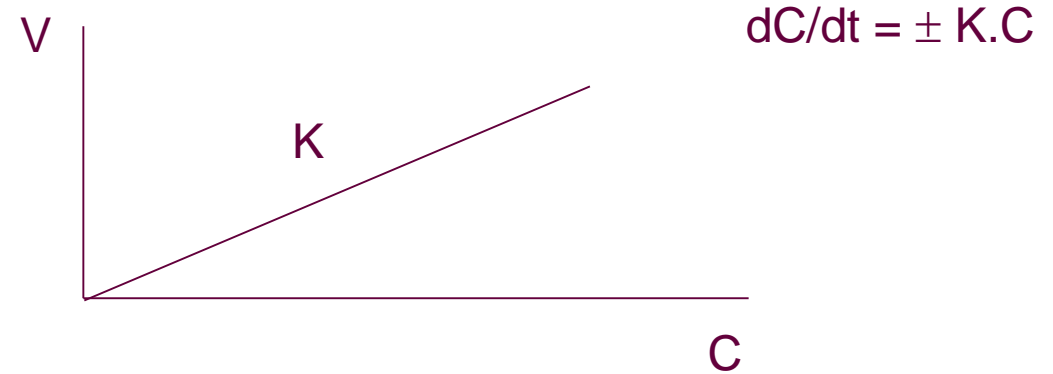


PLAN

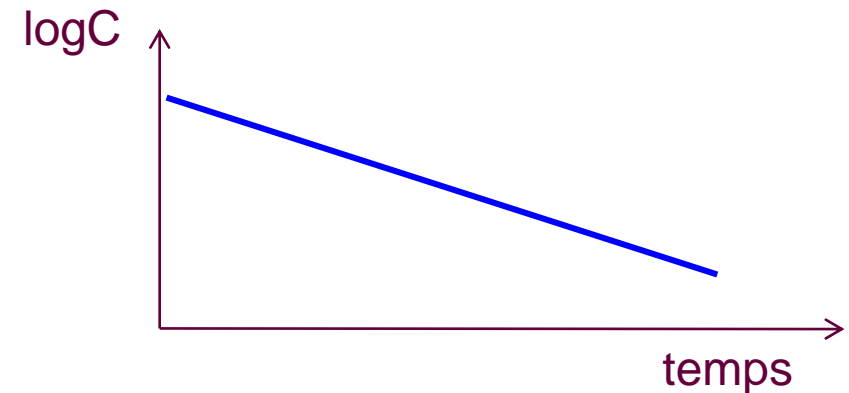
- Principes généraux : Linéarité & Stationnarité
- **Ordre des processus**
- Linéaire ou non-linéaire?
- Non linéarité liée à la biodisponibilité
- Non linéarité liée au métabolisme
- Non linéarité liée à la disposition (distribution et élimination)

Ordres des processus : ordre 1

**Vitesse du phénomène (ADME)
proportionnelle à la concentration**

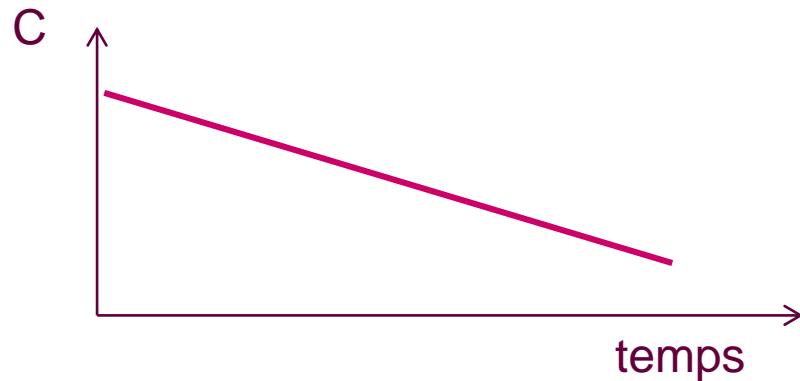
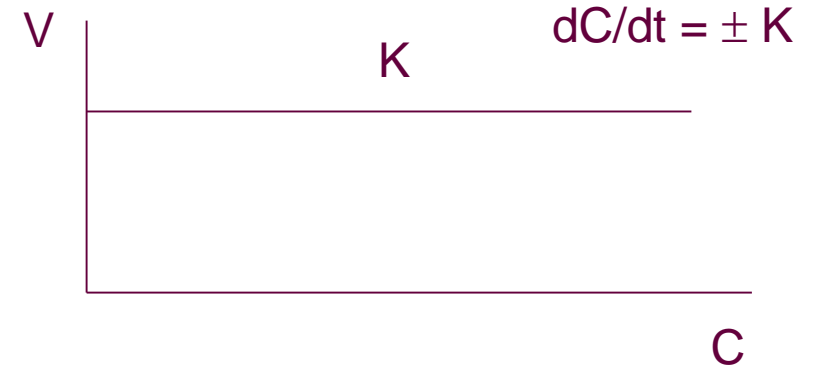


$$C = C_0 e^{-ket}$$

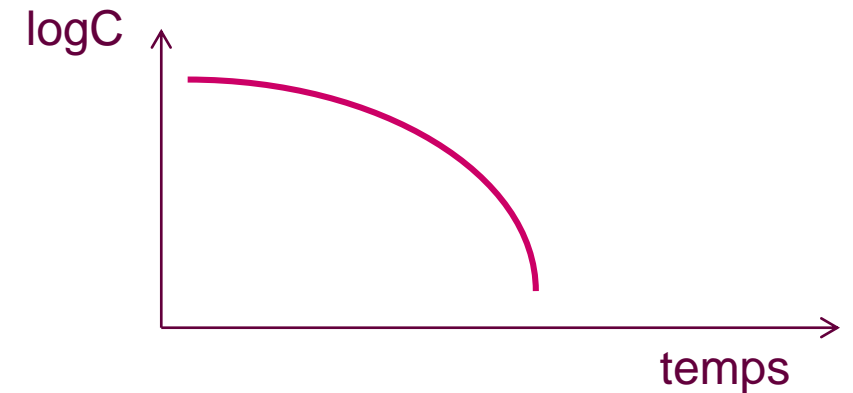


Ordre des processus : ordre 0

**Vitesse du phénomène (ADME)
constante quelle que soit la
concentration**



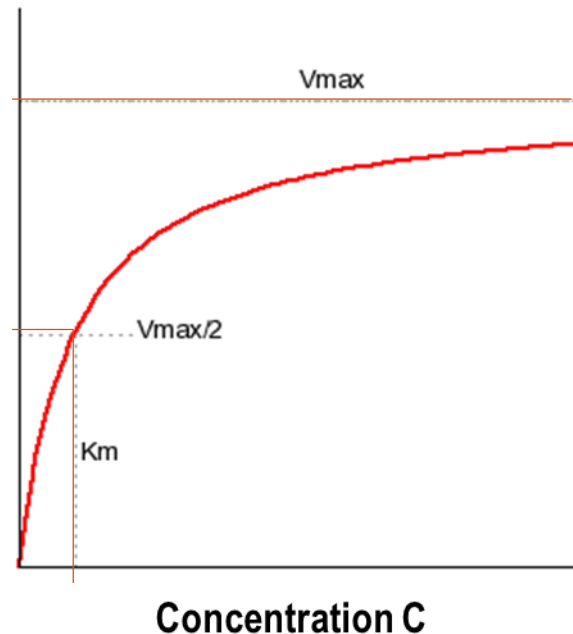
$$C = C_0 - kt$$



Ordre des processus : « mixte »

Equation Michaëlis Menten

Vitesse d'élimination : dQ/dt



$$dQ/dt = \frac{V_m C}{K_m + C}$$

Vmax = V_m = vitesse maximale du processus

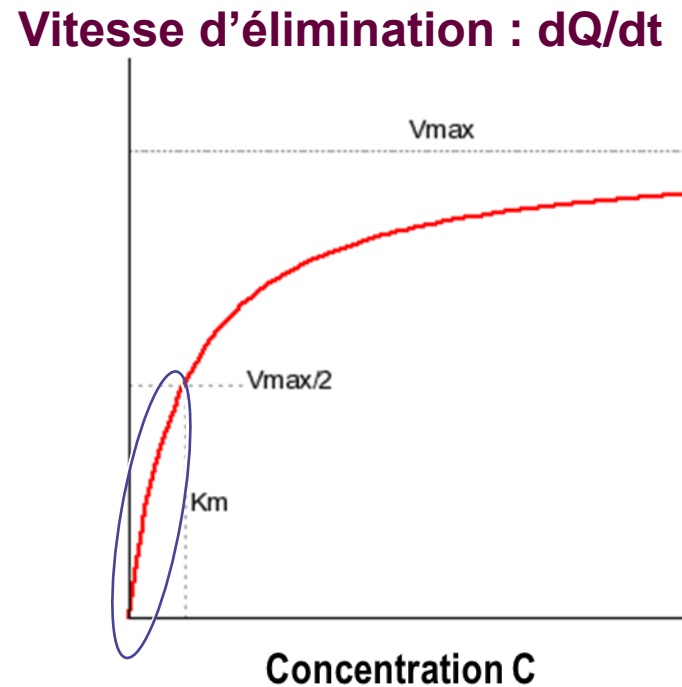
Km = [C] correspondant à $V_m/2$
représente l'affinité pour l'enzyme ou le transporteur

2 cas extrêmes → C faible et C très grand

Ordre des processus : « mixte »

Equation Michaëlis Menten

$C \ll K_m$: ordre 1



$$dQ/dt = \frac{V_m C}{K_m + C}$$

$$dQ/dt \cong \frac{V_m}{K_m} C$$

$Cl = \text{vitesse d'élimination} / C$

$$Cl = [dQ/dt] / C$$

$$Cl = \frac{V_m}{K_m}$$

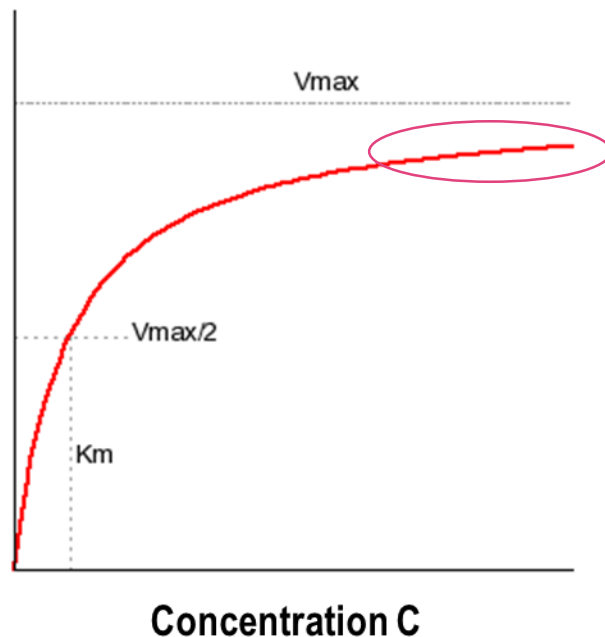
→ Cl constante, indépendante de C

Ordre des processus : « mixte »

Equation Michaëlis Menten

$C \gg K_m$: ordre 0

Vitesse d'élimination : dQ/dt



$$dQ/dt = \frac{V_m C}{K_m + C}$$

$$dQ/dt \cong V_m$$

Pente = V_m

$Cl = \text{vitesse d'élimination}/C$

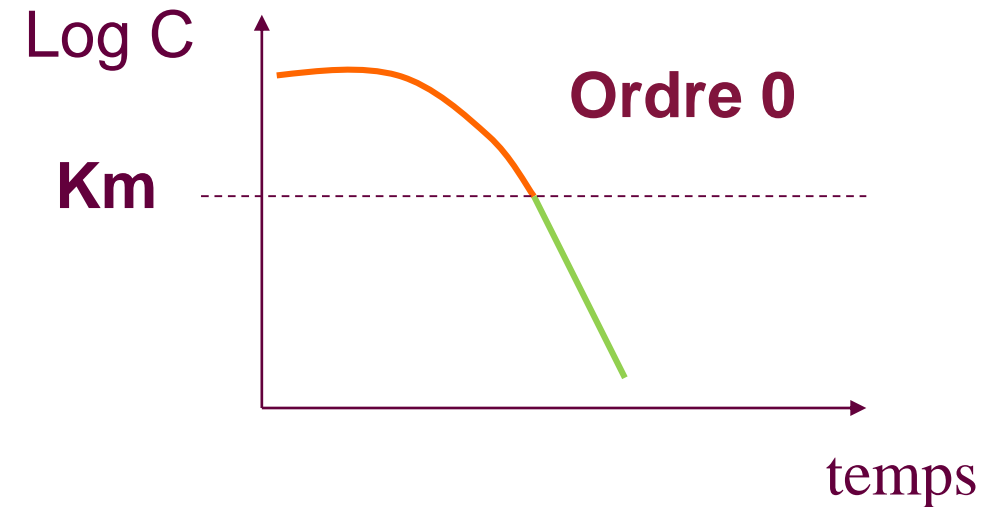
$$Cl = [dQ/dt]/C$$

$$Cl = \frac{V_m}{K_m + C} \rightarrow Cl \text{ dépend de } [C]$$

Ordre des processus : « mixte »

Equation Michaëlis-Menten

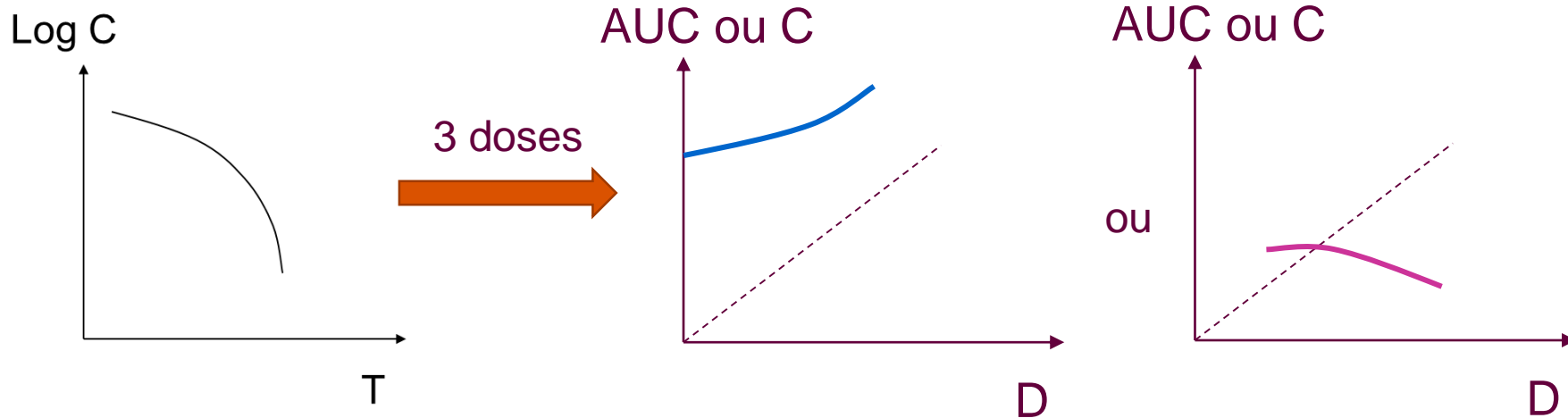
$C \gg K_m$: ordre 0 \rightarrow saturation



PLAN

- Principes généraux : Linéarité & Stationnarité
- Ordre des processus
- **Linéaire ou non-linéaire?**
- Non linéarité liée à la biodisponibilité
- Non linéarité liée au métabolisme
- Non linéarité liée à la disposition (distribution et élimination)

Détection de la non-linéarité : 1^{er} cas



Ordre ?

0

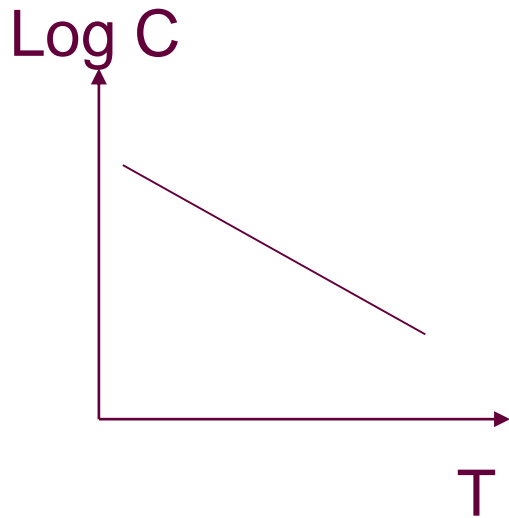
Type de PK ?

Non linéaire

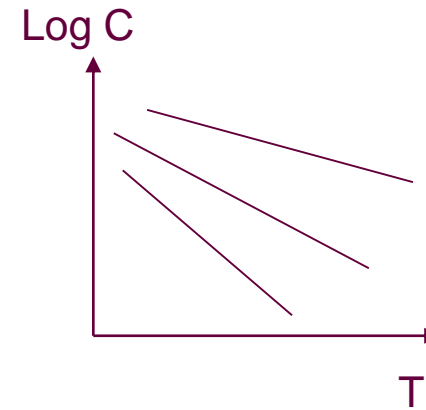
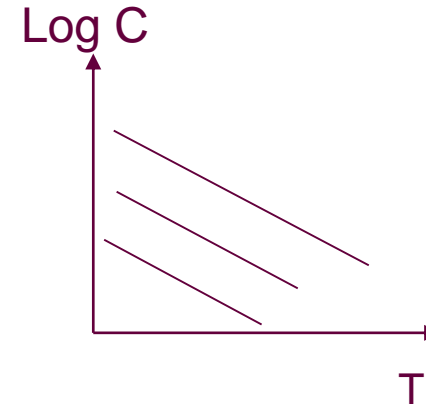
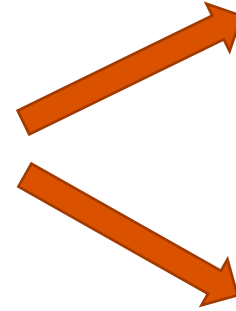
C et AUC non proportionnelle à D

PK non linéaire dose-dépendante

Détection de la non-linéarité : 2^{ème} cas



3 doses



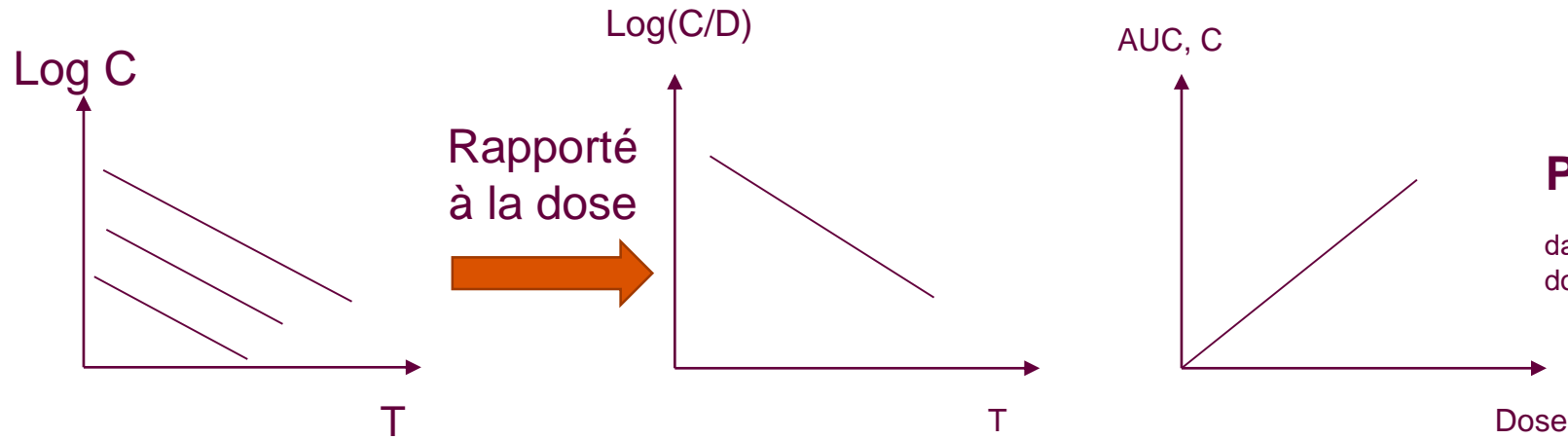
Ordre ? 1

Type de PK ? on ne peut pas conclure

Détection de la non-linéarité : 2^{ème} cas

Ordre 1, Type de PK ?

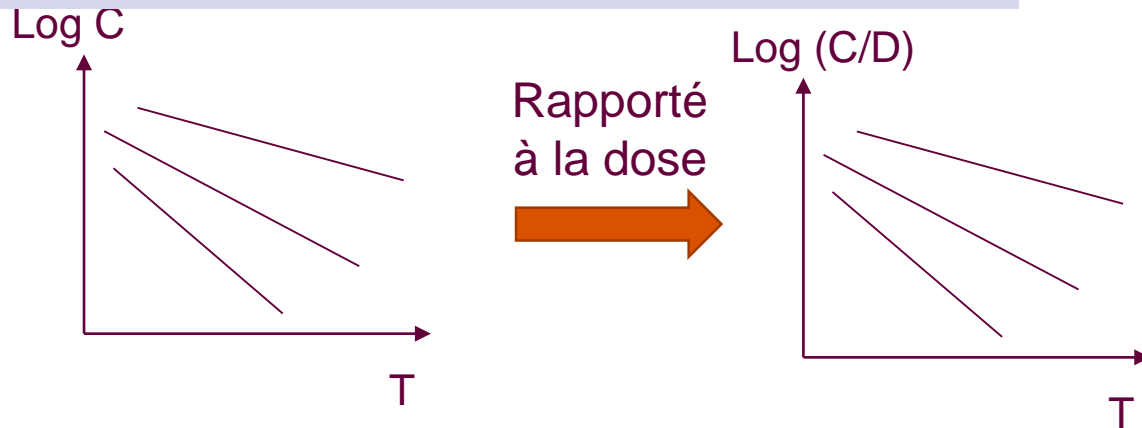
Superposition ? Oui



PK linéaire

dans l'intervalle de doses observées

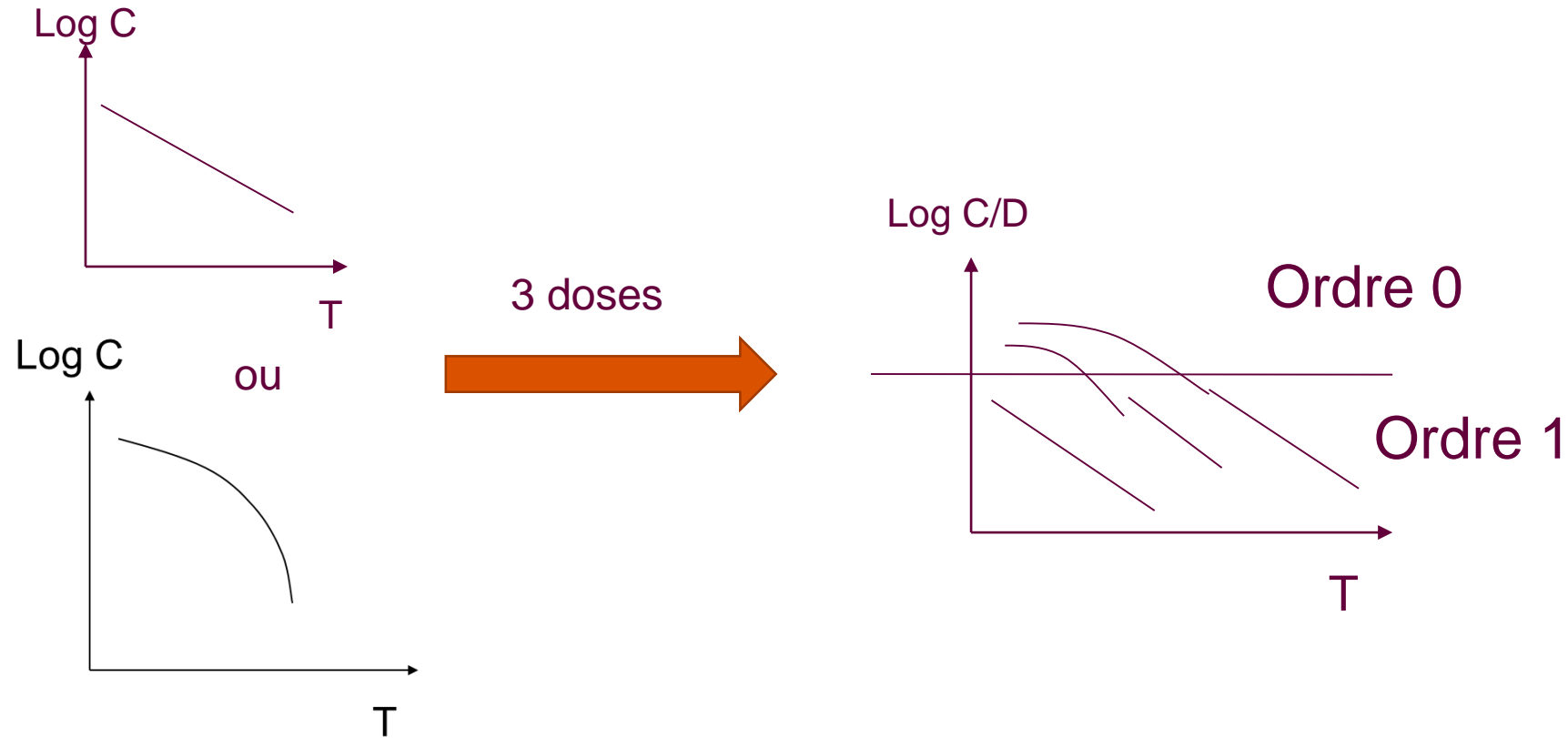
Superposition ? Non



PK non linéaire

$T_{1/2}$ et k_e varient avec le dose

Détection de la non-linéarité : 3^{ème} cas



Ordre ?

1 si $C \ll K_m$ et 0 si $C \gg K_m$

Type de PK ?

Mixte

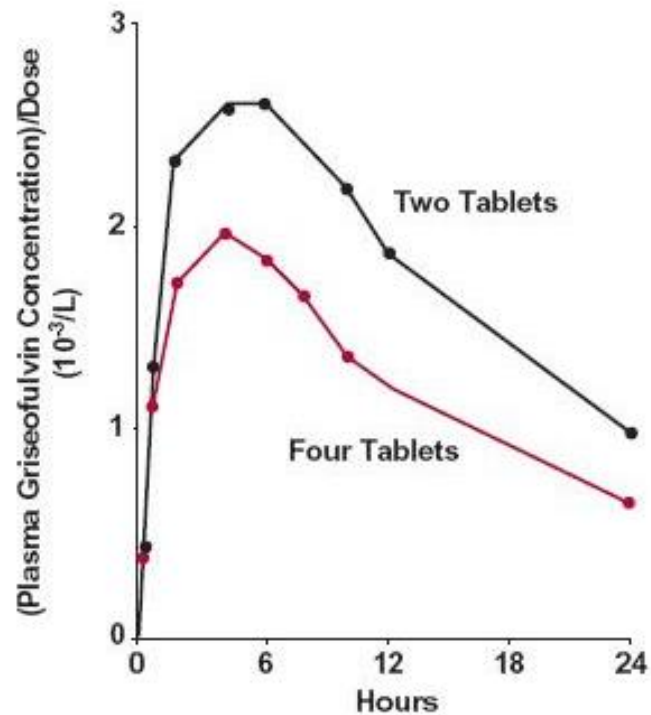
PLAN

- Principes généraux : Linéarité & Stationnarité
- Ordre des processus
- Linéaire ou non-linéaire?
- **Non linéarité liée à la biodisponibilité**
- Non linéarité liée au métabolisme
- Non linéarité liée à la disposition (distribution et élimination)

Cinétique non linéaire par saturation de l'absorption

Solubilité faible dans le liquide gastro-intestinal

Griséofulvine

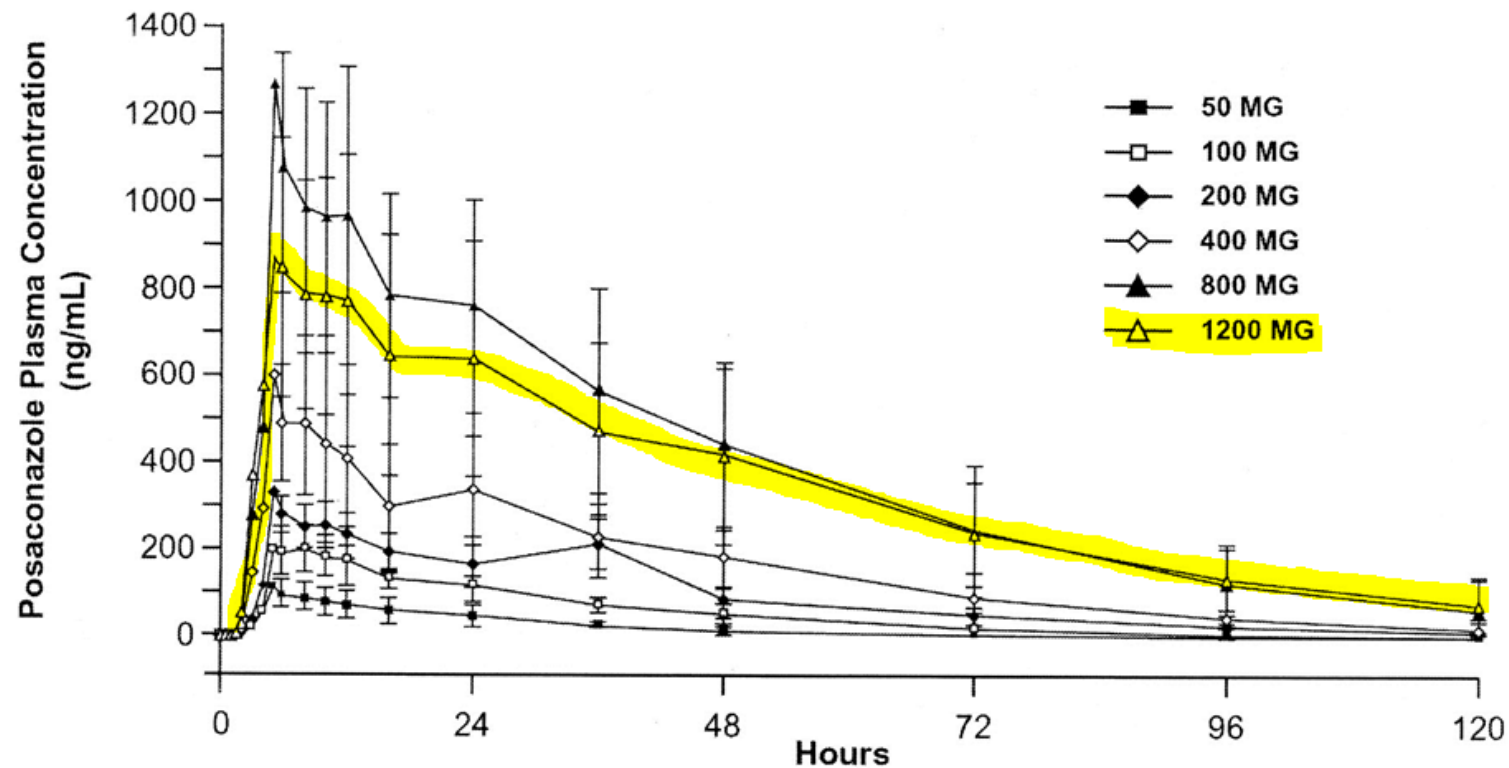


Barrett WE, Bianchine JR. The bioavailability of ultramicrosize griseofulvin (Gris-PEG) tablets in man. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1975;18(3):501-509.

Cinétique non linéaire par saturation de l'absorption

Solubilité faible dans le liquide gastro-intestinal

Posaconazole



Cinétique non linéaire par saturation de l'absorption

Solubilité faible dans le liquide gastro-intestinal

Posaconazole

Rachel Courtney et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2003;47:2788-2795

TABLE 2. Pharmacokinetic parameters for posaconazole in plasma after administration of a single dose (RSD study)

| Posaconazole dose (mg) ^a | C_{max} (ng/ml) | T_{max} (h) | AUC_{t_f} (ng · h/ml) | AUC_{∞} (ng · h/ml) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (ml/min) | V/F (liters) |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------|-------------------------|----------------------------|---------------|-----------------|----------------|
| 50 | 113 (46) ^b | 6.3 (51) | 2,317 (50) | 2,501 (45) | 15.9 (18) | 389 (40) | 511 (32) |
| 100 | 235 (26) | 7.3 (36) | 6,101 (28) | 6,357 (27) | 18.3 (13) | 275 (21) | 431 (20) |
| 200 | 332 (21) | 5.8 (35) | 10,354 (30) | 10,896 (31) | 24.5 (22) | 341 (40) | 674 (18) |
| 400 | 611 (31) | 6.3 (44) | 19,401 (33) | 20,264 (33) | 24.1 (24) | 363 (35) | 781 (49) |
| 800 | 1,320 (26) | 6.2 (46) | 46,984 (40) | 49,841 (43) | 24.4 (33) | 320 (48) | 594 (19) |
| 1,200 | 933 (28) | 8.8 (85) | 41,755 (42) | 45,260 (44) | 28.5 (26) | 585 (73) | 1,341 (58) |

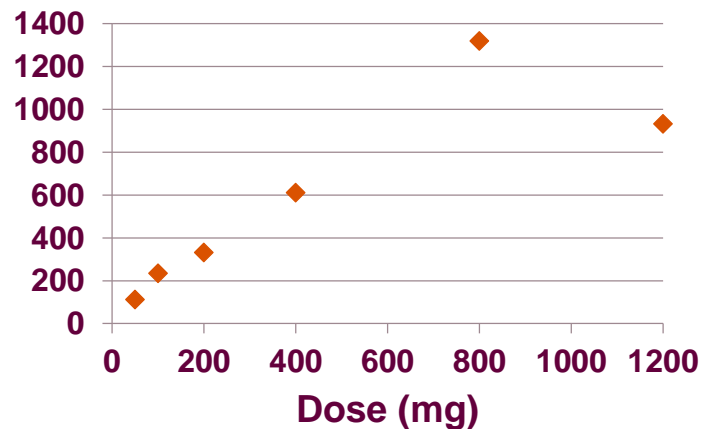
^a Each dose group contained six subjects.

^b The values in parentheses are CVs (in percent).

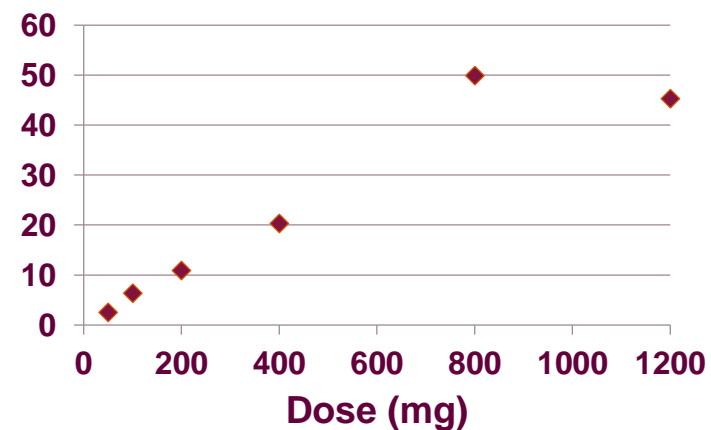
t_f : time of final sample

∞ : infini

C_{max} (ng/mL)



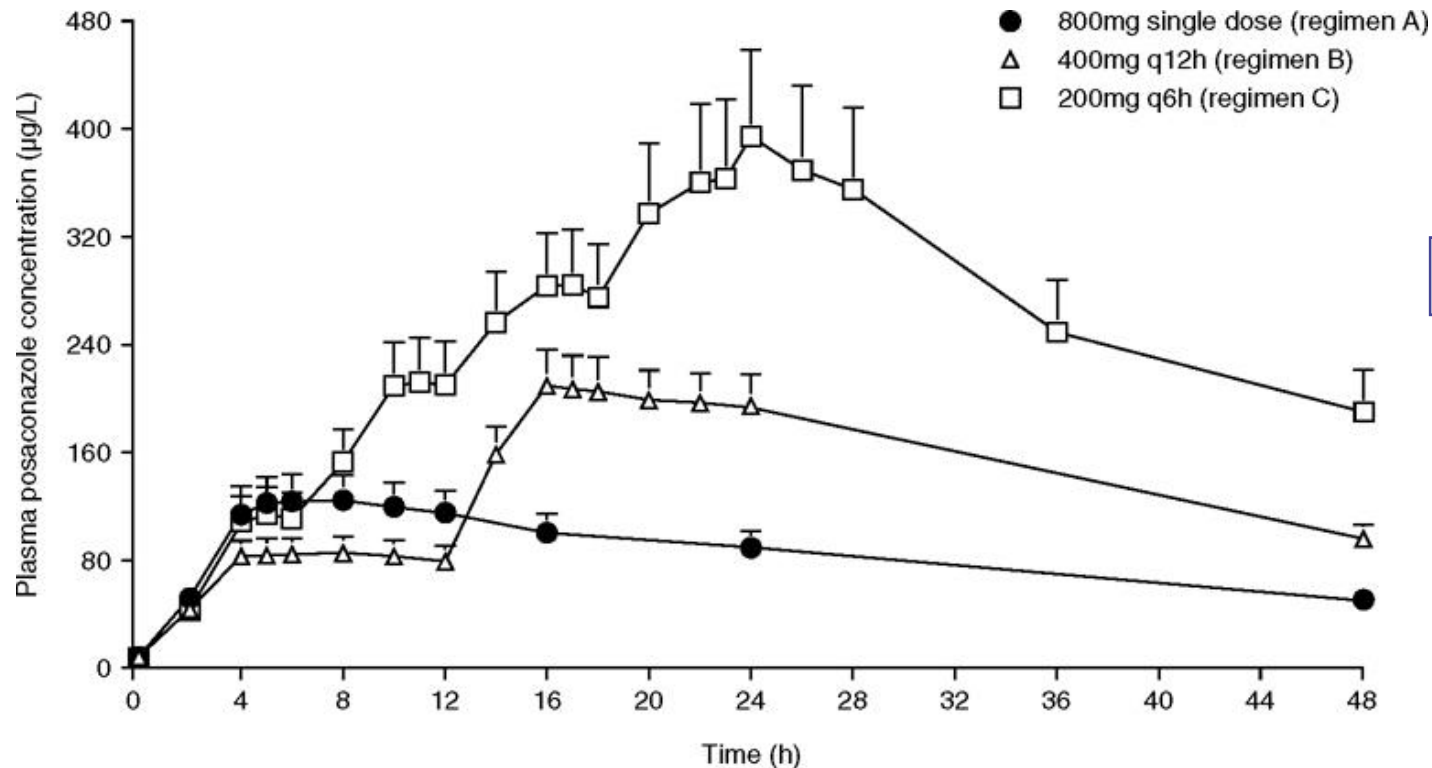
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)



Cinétique non linéaire par saturation de l'absorption

Solubilité faible dans le liquide gastro-intestinal

Posaconazole



F \nearrow par fractionnement

Cinétique non linéaire par saturation de l'absorption

Solubilité faible dans le liquide gastro-intestinal

Posaconazole (Noxafil®)

Depuis 2006



Noxafil®
Suspension
buvable
(200 mg/5 mL)

$F = 8-47\%$
1 dose de 5 mL
3 à 4 fois /jour
avec un repas

Depuis 2014



Noxafil®
Comprimés
gastro-résistants
(100 mg)

Dose de Charge
puis 3 cp
en **1 prise/j**
avec ou sans repas



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM



Lettre aux professionnels de Santé

Juillet 2016

NOXAFIL (posaconazole): comprimés et suspension buvable ne sont pas interchangeables

Information destinée aux hématologues, oncologues, infectiologues, médecins internistes et pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

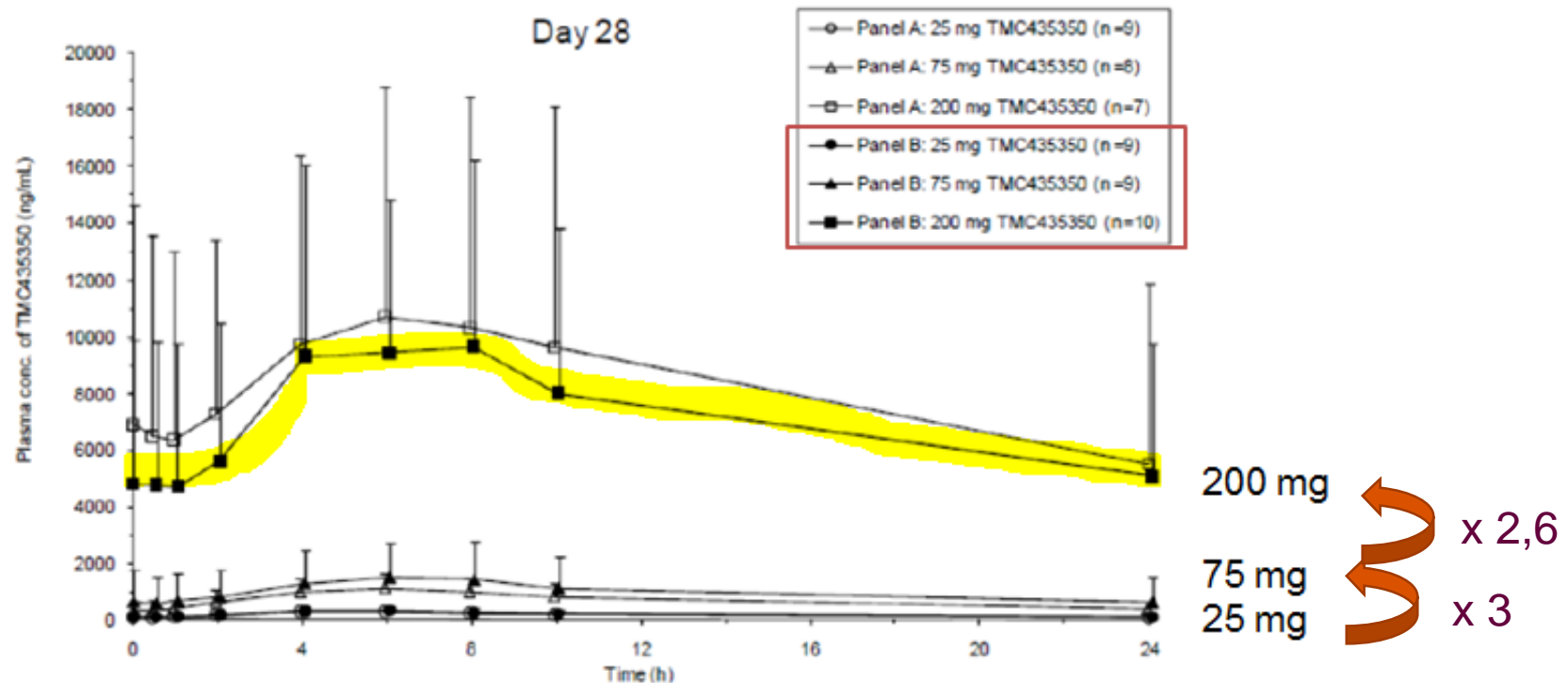
En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), MSD souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes :

Résumé

- Les comprimés et la suspension buvable de NOXAFIL (posaconazole) NE sont PAS interchangeables.
- La substitution des comprimés par la suspension buvable, et inversement, peut entraîner un surdosage ou un sous-dosage, et un risque d'effets indésirables graves ou de manque d'efficacité.
- Les prescripteurs doivent préciser la forme et la posologie de posaconazole sur chaque prescription et les pharmaciens doivent s'assurer que la forme orale appropriée est délivrée au patient.

Cinétique non linéaire par saturation de l'EPP hépatique et des transporteurs

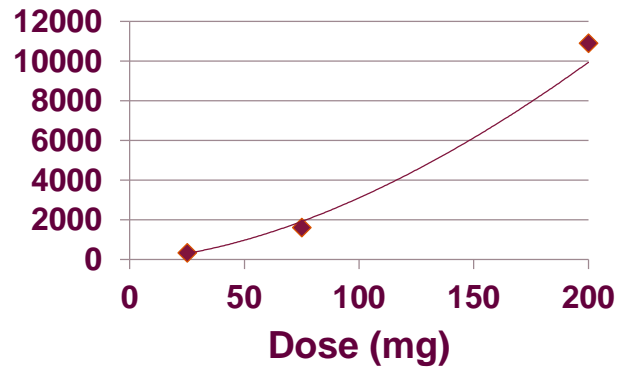
Siméprévir (Olysio®)



Cinétique non linéaire par saturation de l'EPP hépatique et des transporteurs

Siméprévir (Olysio®)

C_{max} ng/mL



AUC (ng.h/mL)

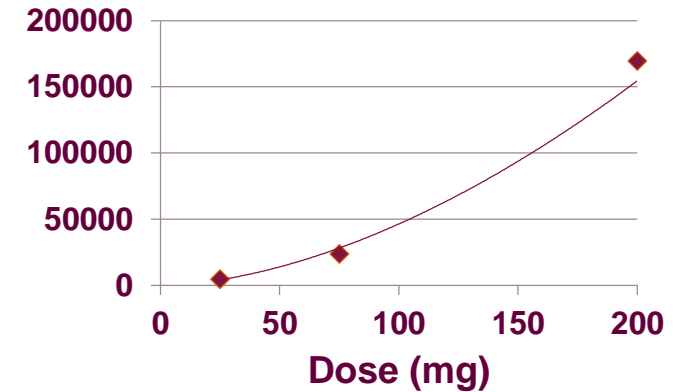


Table 1. Pharmacokinetic parameters following 28 days of administration of simeprevir with PegIFN/RBV to HCV genotype 1-infected treatment-naïve subjects (Trial C201)

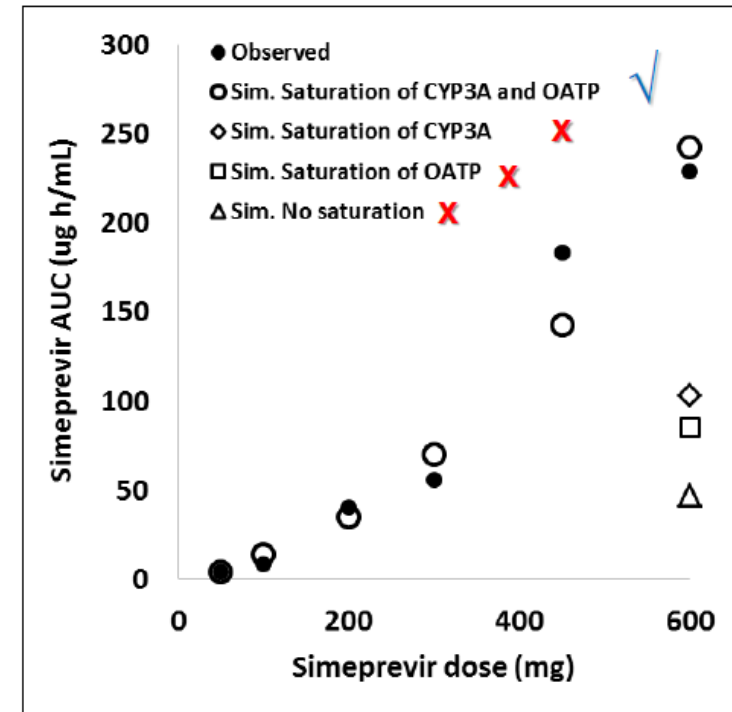
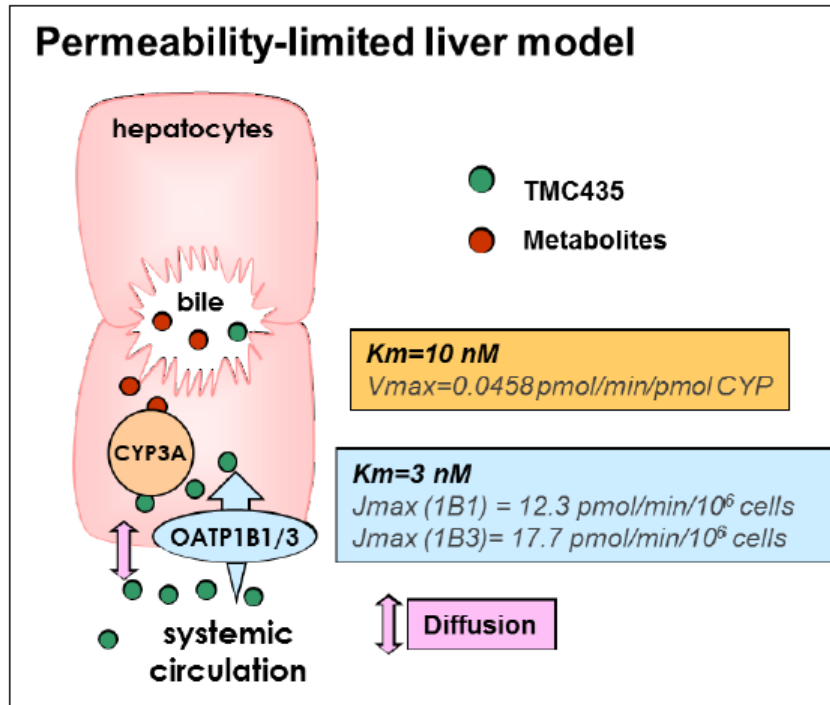
| | Mean (SD) | | |
|---|------------------|------------------|------------------|
| | 25 mg QD | 75 mg QD | 200 mg QD |
| n | 9 | 9 | 10 |
| t_{max}^a (h) | 5.92 (4.00-6.05) | 6.00 (3.87-8.00) | 6.00 (4.00-8.00) |
| C₀ (ng/mL) | 95.8 (61.6) | 633 (1128) | 4818 (5071) |
| C_{max} (ng/mL) | 329 (187) | 1609 (1310) | 10900 (6974) |
| AUC₂₄ (ng.h/mL) | 4527 (2806) | 23610 (26780) | 169400 (126500) |
| t_{1/2,term}^a (h) | 11.5 (2.4) | 14.3 (8.2) | 26.2 (18.5) |

^aMedian (range)

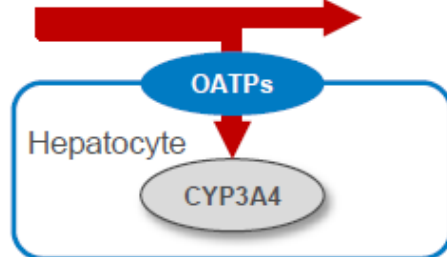
T_{1/2} ↗ avec la dose

Cinétique non linéaire par saturation de l'EPP hépatique et des transporteurs

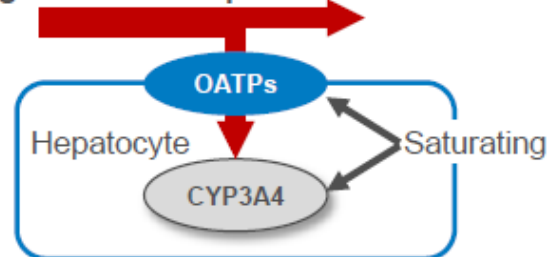
Siméprévir (Olysio®)



Low doses



High and/or multiple doses



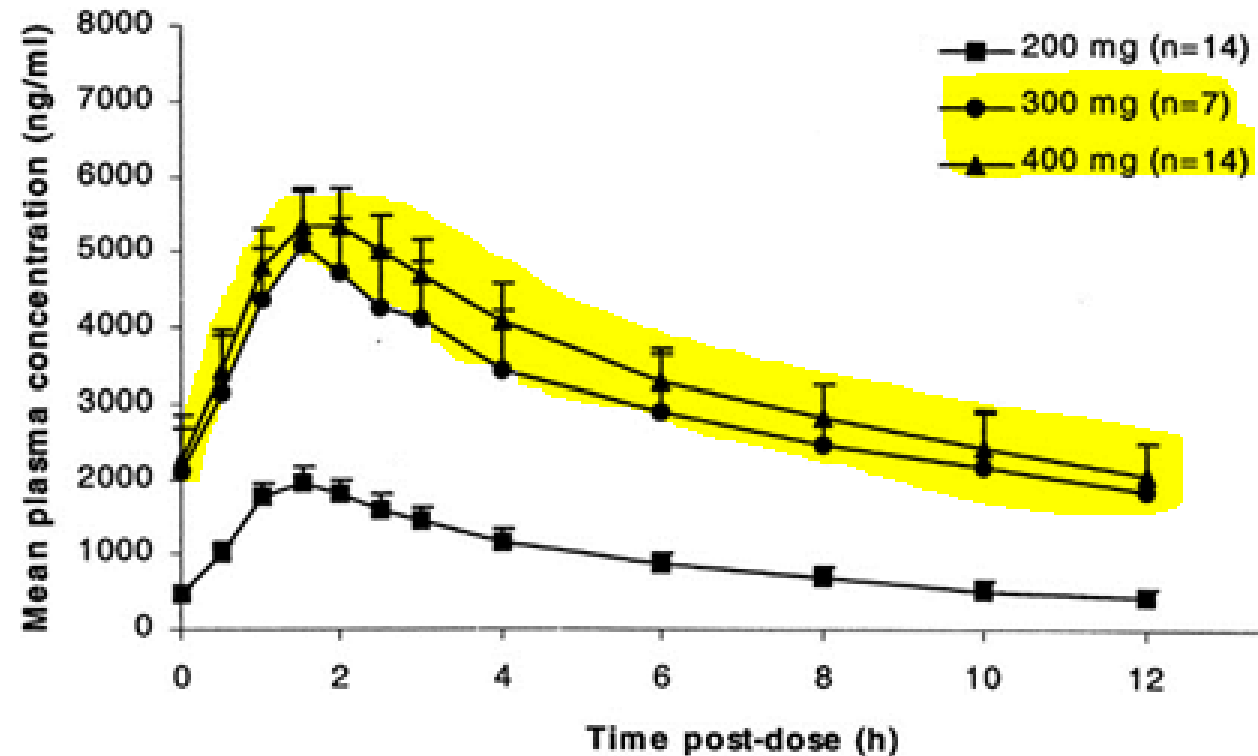
Non-linearity of SMV PK is described by Saturation of both OATP Uptake and CYP3A4 metabolism

PLAN

- Principes généraux : Linéarité & Stationnarité
- Ordre des processus
- Linéaire ou non-linéaire?
- Non linéarité liée à la biodisponibilité
- **Non linéarité liée au métabolisme**
- Non linéarité liée à la disposition (distribution et élimination)

Cinétique non linéaire par saturation du métabolisme

Voriconazole (Vfend®)



Cinétique non linéaire par saturation du métabolisme

Voriconazole (Vfend®)

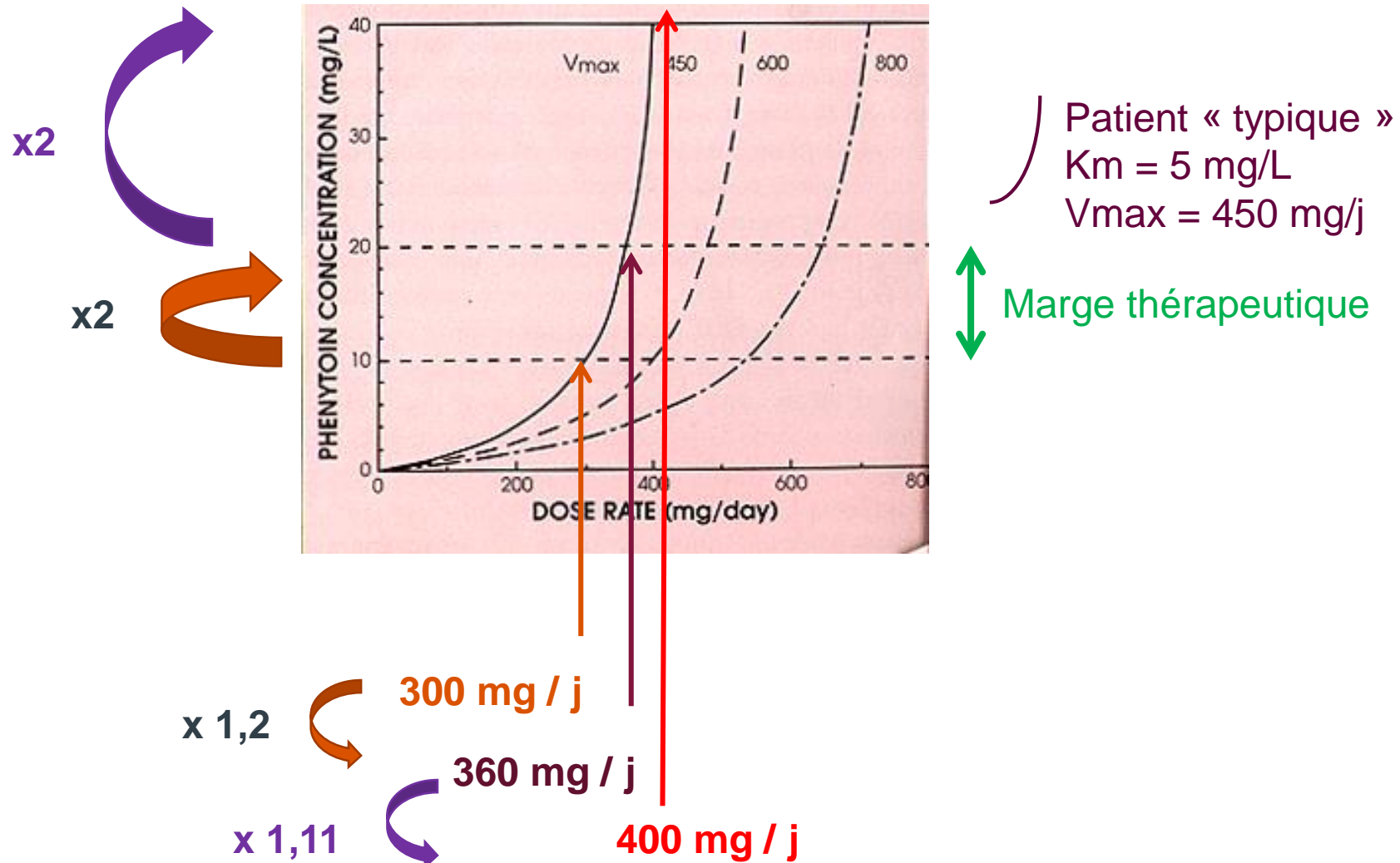
| Sample and parameter (unit) | Dose x 1,5 AUC x 3 | | |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | 200 mg (n = 14) | 300 mg (n = 7) | 400 mg (n = 14) |
| Plasma | | | |
| C_{max} (ng/ml) | 1,885 (1,515–2,347) | 4,839 (3,499–6,698) | 5,272 (4,321–6,431) |
| AUC_{τ} (ng · h/ml) | 9,765 (6,990–13,655) | 30,940 (17,816–53,753) | 37,549 (28,822–48,879) |
| T_{max} (h) | 1.50 (1.25–1.75) | 1.43 (1.25–1.61) | 1.81 (1.50–2.12) |
| V_{ss}/F (ml) | NA ^a | NA | NA |
| V/F (ml) | 160,241 (124,230–196,252) | 106,917 (86,065–127,768) | 123,868 (110,919–136,816) |
| CL/F (ml/h) | 19,985 (14,130–25,840) | 8,358 (3,881–12,835) | 8,100 (5,699–10,501) |
| k_{el} (h ⁻¹) | 0.147 (0.122–0.171) | 0.105 (0.143–0.067) | 0.096 (0.116–0.076) |

Dose x 2
AUC x 3,8

Données RCP : La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Cinétique non linéaire par saturation du métabolisme

Phénytoïne (Di-hydan[®])



Non stationnarité par auto-induction Carbamazepine (Tegretol®)

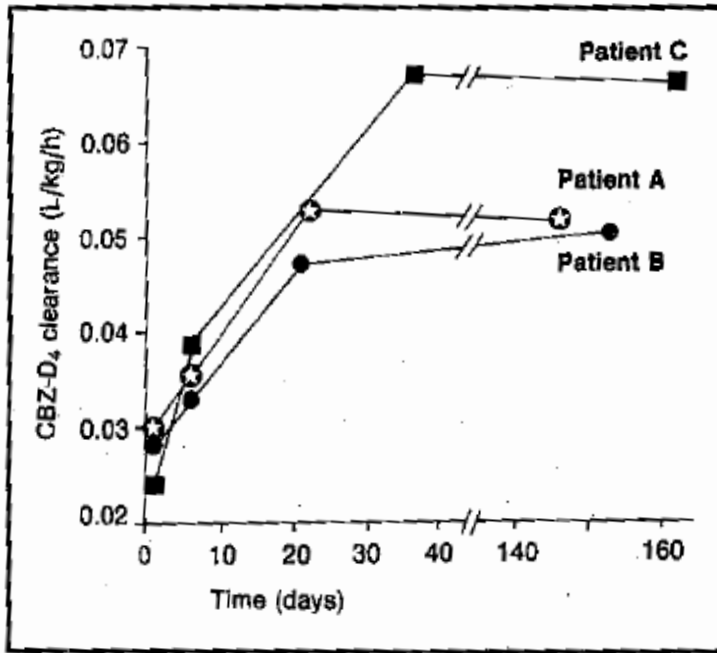
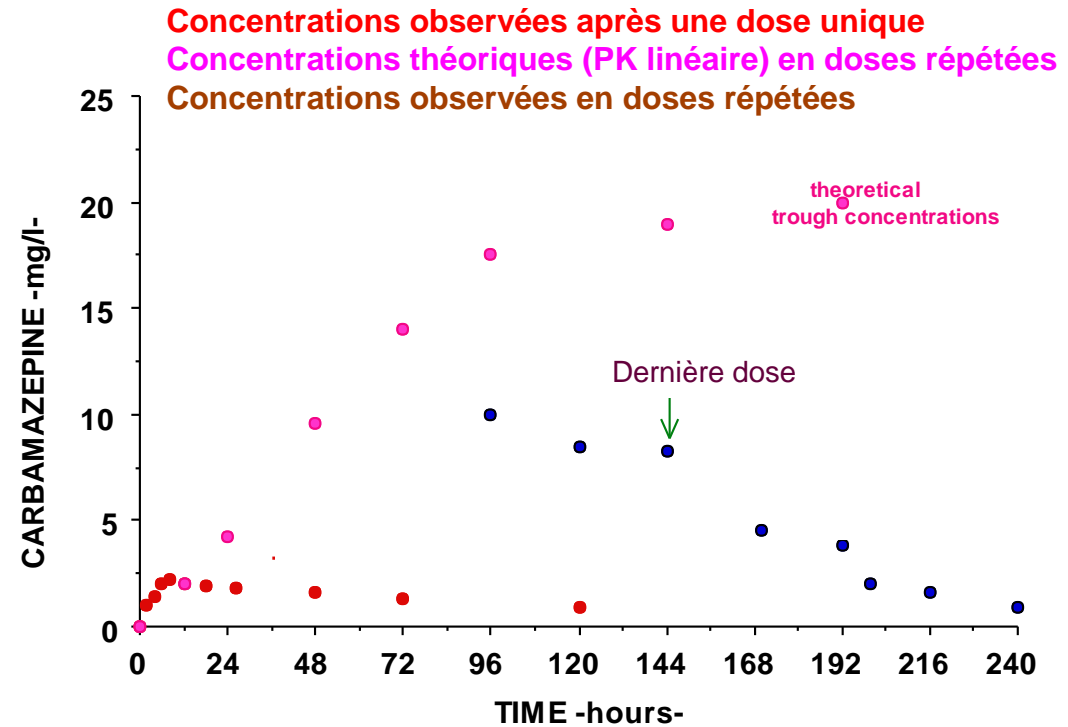


Fig. 4. Plasma clearance of tetradeuterium-labelled carbamazepine (CBZ-D₄), when given as a single oral dose before and at different times during maintenance carbamazepine treatment in 3 children with recently discovered epilepsy. Multiple dosing was started on day 5 (from Bertilsson et al. 1980).

Eur J Clin Pharmacol. 1975 Jun 13;8(5):337-41



dose unique

$T_{1/2} = 36h \pm 15$

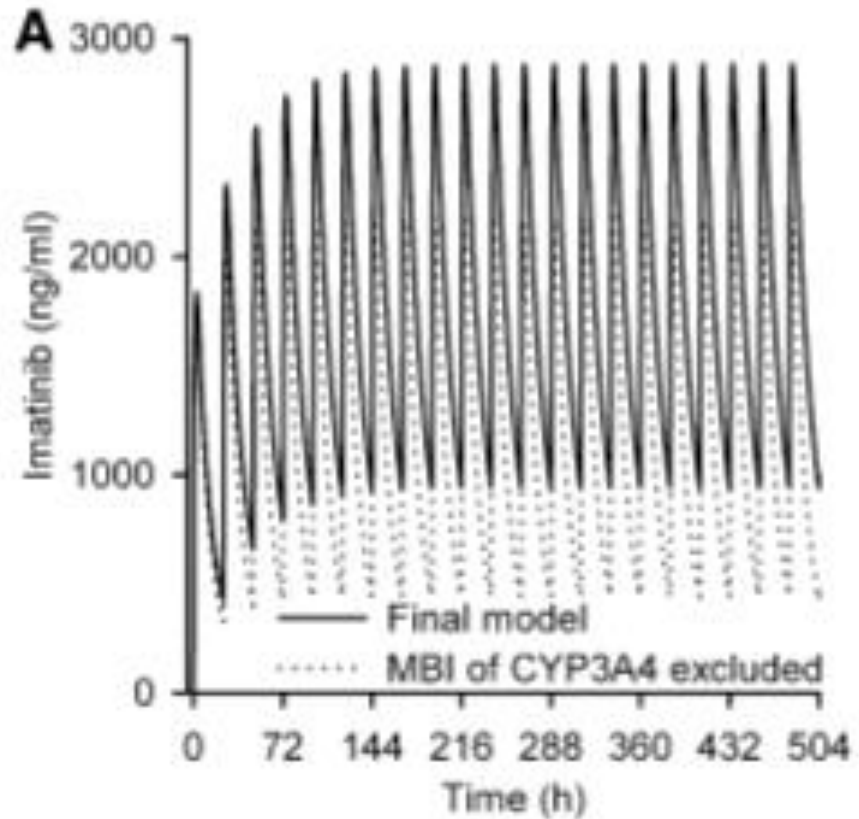
doses répétées

$T_{1/2} = 21 h \pm 5$

Css attendues $\cong 17 \mu\text{g/mL}$

Css observées $\cong 8 \mu\text{g/mL}$

Auto-inhibition du CYP3A4 : imatinib



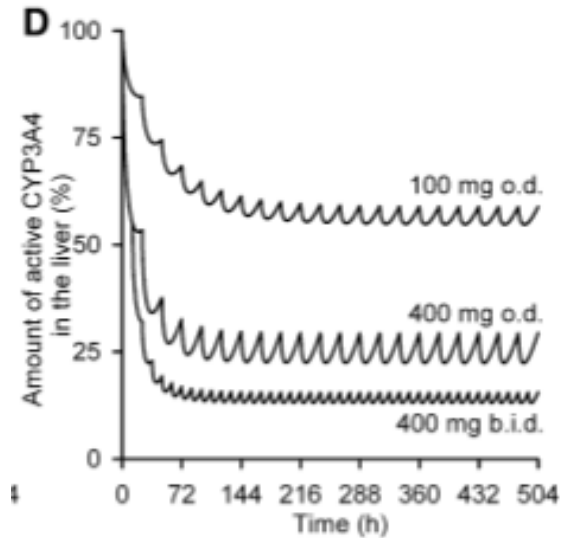
Auto-inhibition du
CYP3A4

MBI : mechanism based inhibition

Filpulla et al., Drug metabolism and disposition. 2013

Auto-inhibition du CYP3A4 : imatinib

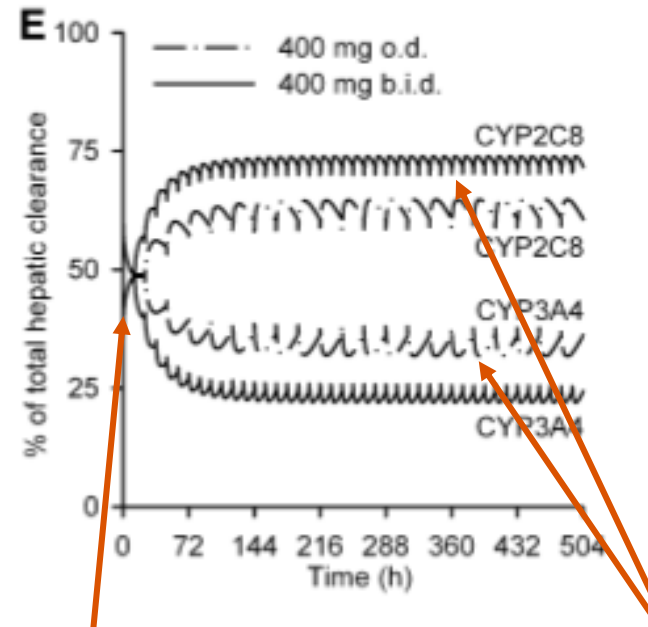
Quantité de CYP3A4 actif dans le foie



Auto-inhibition temps- et dose-dépendants du CYP3A4

Filpulla et al., Drug metabolism and disposition. 2013

Implication des CYP dans le métabolisme de l'imatinib



- En début de traitement
 - 60% CYP3A4
 - 40% CYP2C8
- Traitement à long terme
 - 25-35% CYP3A4
 - 65-75% CYP2C8

→ Peu d'effet des inhibiteurs du CYP 3A4 sur la PK de l'imatinib à long terme

PLAN

- Principes généraux : Linéarité & Stationnarité
- Ordre des processus
- Linéaire ou non-linéaire?
- Non linéarité liée à la biodisponibilité
- Non linéarité liée au métabolisme
- **Non linéarité liée à la disposition (distribution et élimination)**

Clairance des protéines thérapeutiques

| Type de Clairance | Mécanisme | Conséquence PK |
|--|--|--|
| Clairance endogène | Catabolisme : endocytose par cellules endothéliales vasculaires puis lyse intra-lysosomiale | « non spécifique » constante |
| Clairance liée à la cible antigénique | Fixation sur les cibles antigéniques Élimination des cibles → élimination des protéines fixées | Spécifique / Saturable Dépendante de la quantité de cible antigénique |
| Clairance liée aux anticorps induits | Complexe anti- anticorps Élimination du complexe | « immunologique » Nulle si pas d'induction d'anticorps |

Exemple : vedolizumab

Fig. 1 Mean vedolizumab serum concentrations over time after a single intravenous infusion in healthy volunteers. Individuals who were persistently anti-drug antibody positive (C2 positive samples or 1 positive sample with a titer of C25) were excluded from the analysis Figure reproduced from Rosario et al. [25] (Springer International Publishing Switzerland 2016), with permission of Springer Less

Published in Clinical Pharmacokinetics 2017

A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab

M. Rosario, N. L. Dirks, +5 authors | I. Fox

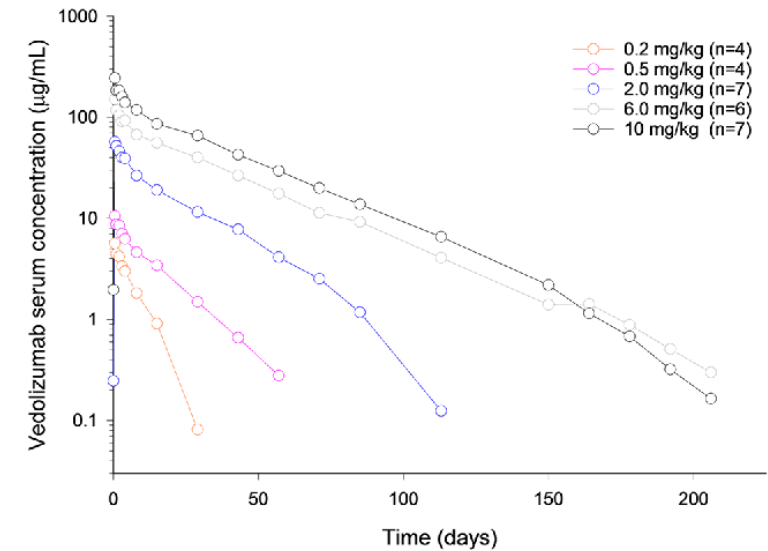


Table 1 Vedolizumab pharmacokinetic parameters after a single intravenous infusion (0.2–10.0 mg/kg) in healthy volunteers [reproduced from Rosario et al. [25] (© Springer International Publishing Switzerland 2016), with permission of Springer]

| Parameter | Vedolizumab dose ^a | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---|--|
| | 0.2 mg/kg (<i>n</i> = 4 ^b) | 0.5 mg/kg (<i>n</i> = 4 ^b) | 2.0 mg/kg (<i>n</i> = 7 ^b) | 6.0 mg/kg (<i>n</i> = 6 ^b) | 10.0 mg/kg (<i>n</i> = 7 ^b) |
| C_{max} (µg/mL) | 5.62 (11.1) | 10.4 (19.7) | 58.4 (19.6) | 150 (12.6) | 243 (9.07) |
| $AUC_{0-t_{last}}$ (µg·day/mL) | 31.3 (15.8) | 119 (37.9) | 955 (15.2) | 3020 (24.2) | 4840 (12.8) |
| $AUC_{0-\infty}$ (µg·day/mL) | 39.1 (14.7) | 127 (36.5) | 969 (14.9) | 3030 (24.2) | 4850 (13.0) |
| V_z (L) | 4.02 (3.76) | 4.89 (12.6) | 3.28 (19.9) | 2.92 (21.6) | 2.73 (35.2) |
| CL (L/day) | 0.412 (10.1) | 0.297 (34.3) | 0.164 (10.7) | 0.136 (22.0) | 0.139 (16.9) |
| $t_{1/2}$ (day) | 6.79 (0.736) | 11.7 (2.83) | 14.1 (2.67) | 15.1 (3.15) | 14.8 (7.38) |

ADA anti-drug antibody, $AUC_{0-\infty}$ area under the serum concentration–time curve from time zero to infinity, $AUC_{0-t_{last}}$ area under the serum concentration–time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration, CL total clearance, C_{max} maximum observed serum concentration, $t_{1/2}$ terminal elimination half-life, V_z volume of distribution during the terminal phase, %CV percent coefficient of variation

^a Values are presented as geometric mean (%CV) for all parameters except $t_{1/2}$, which is presented as arithmetic mean (%CV)

Exemple : vedolizumab

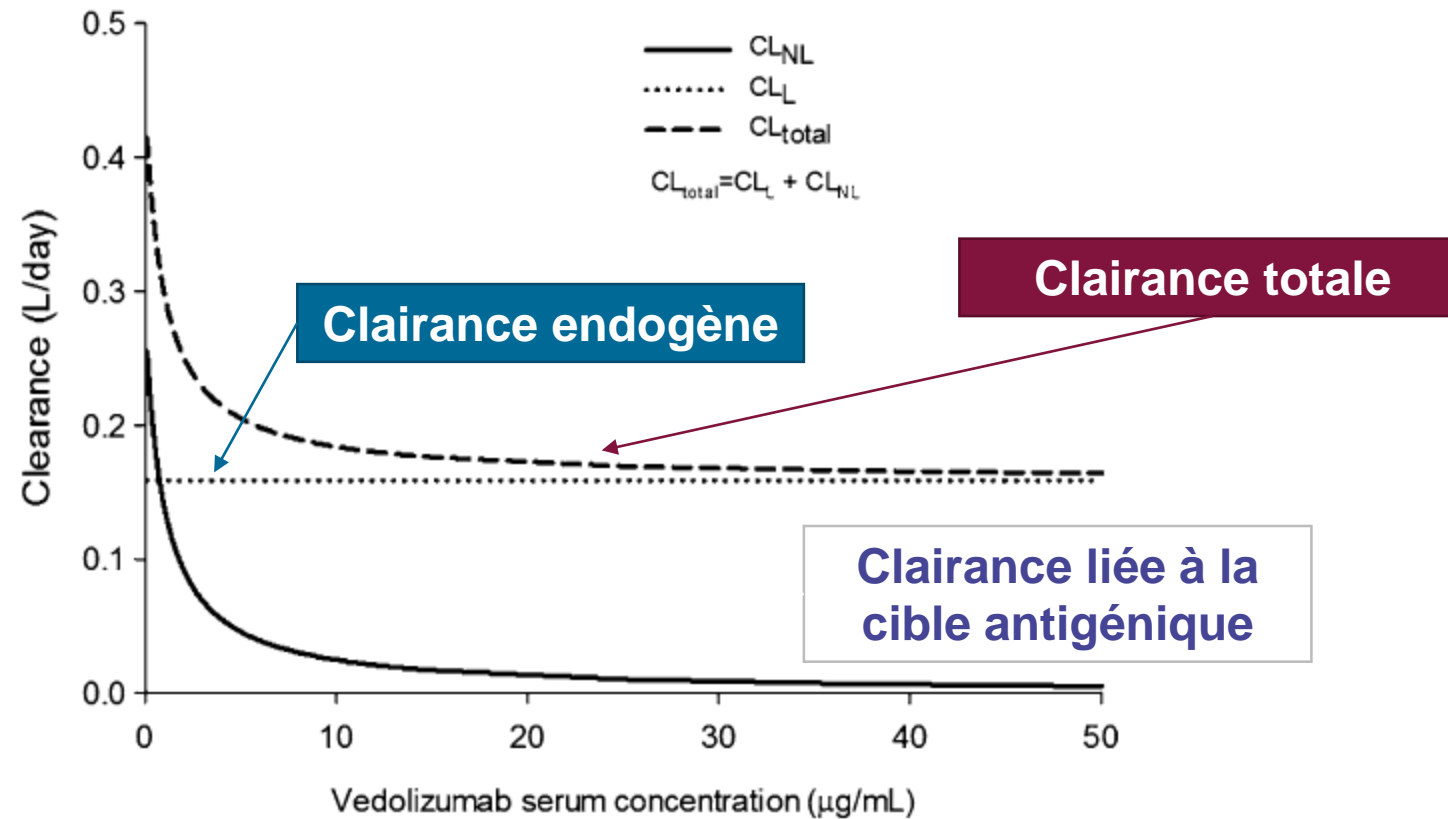


Fig. 2 Relationship between linear clearance (CL_L), non-linear clearance (CL_{NL}), and total clearance (CL_{total}) of vedolizumab

Conclusion

| | PK linéaire | PK non linéaire |
|---|---|---|
| Modifications des concentrations plasmatiques dues à ADME | proportionnelles à la dose administrée (unique ou multiple) | Non proportionnelles à la dose administrée Vitesses de processus ADME dépendants des capacités des enzymes et transporteurs → saturation possible → Source de variabilité de la PK → Problèmes de prédiction |
| Paramètres PK : F, Vd, Cl, Ka, Ke | inchangés | modifiés |