



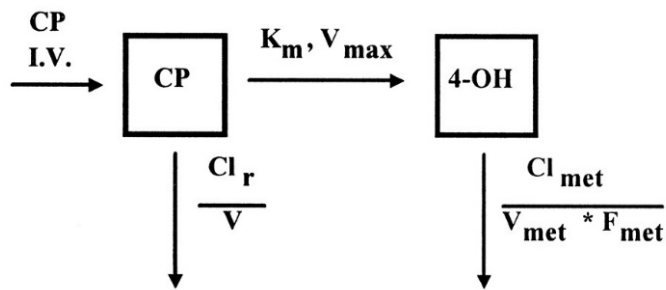
FARMACOKINETIEK

BRAINFEED

BASALE CONCEPTEN

- Farmacokinetiek
 - Wat doet het lichaam met het geneesmiddel?
- Farmacodynamiek
 - Wat doet het geneesmiddel met het lichaam?
 - Werkingsmechanisme

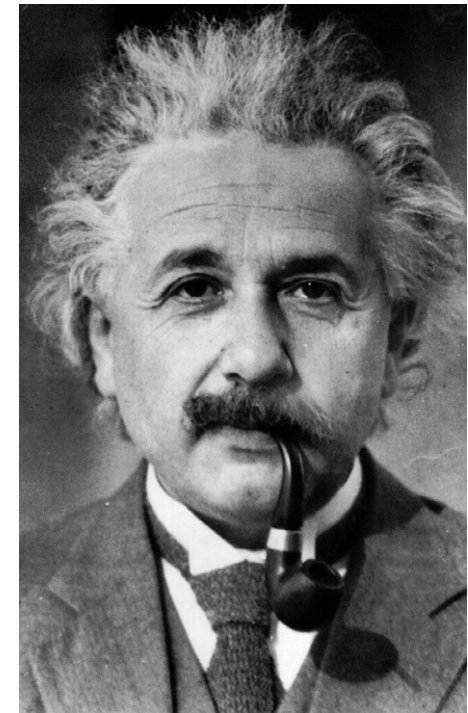
FARMACOKINETIEK



$$\frac{dC_{met}}{dt} = \frac{V_{max} C V}{(K_m + C) V_{met}} - K C_{met}$$

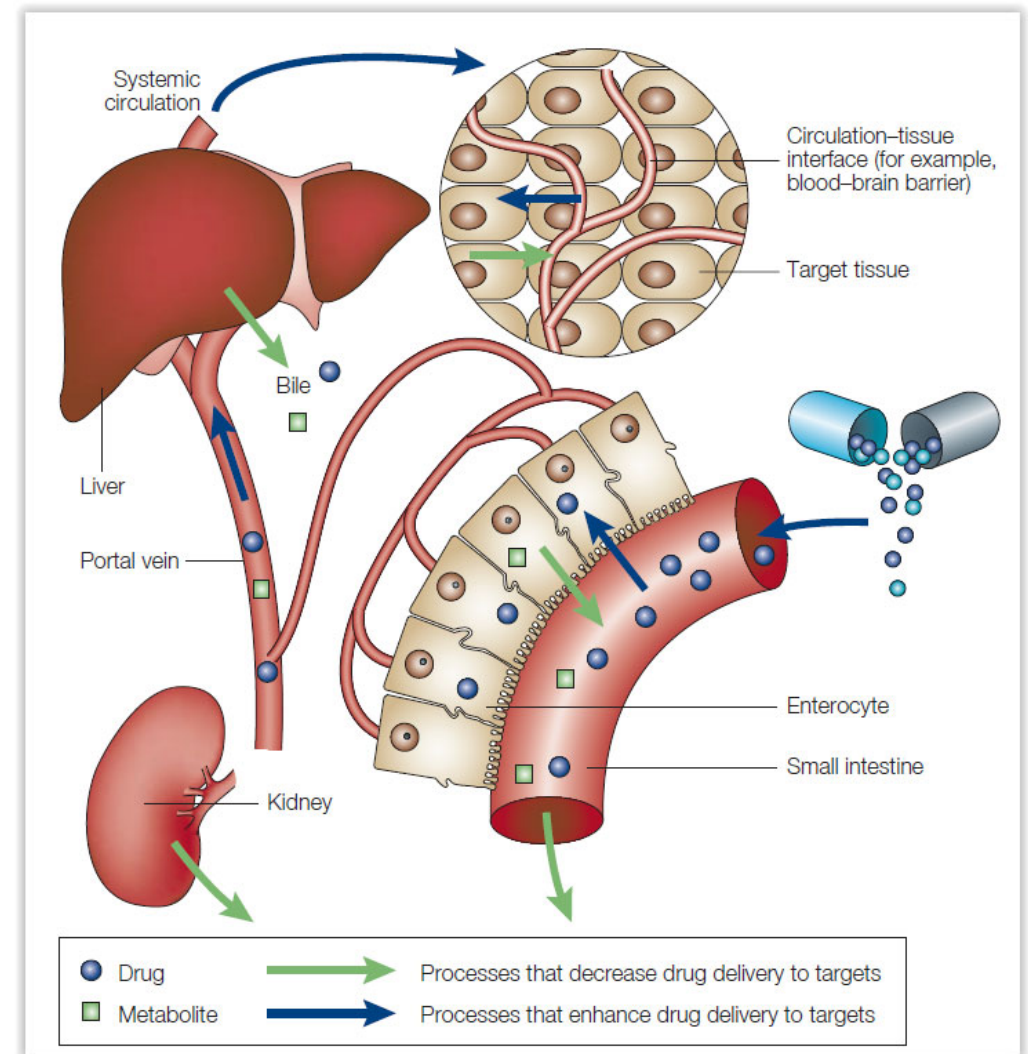
$$\frac{dC}{dt} = \frac{R}{V} - \frac{Cl_r C}{V} - \frac{V_{max} C}{K_m + C}$$

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_r C$$



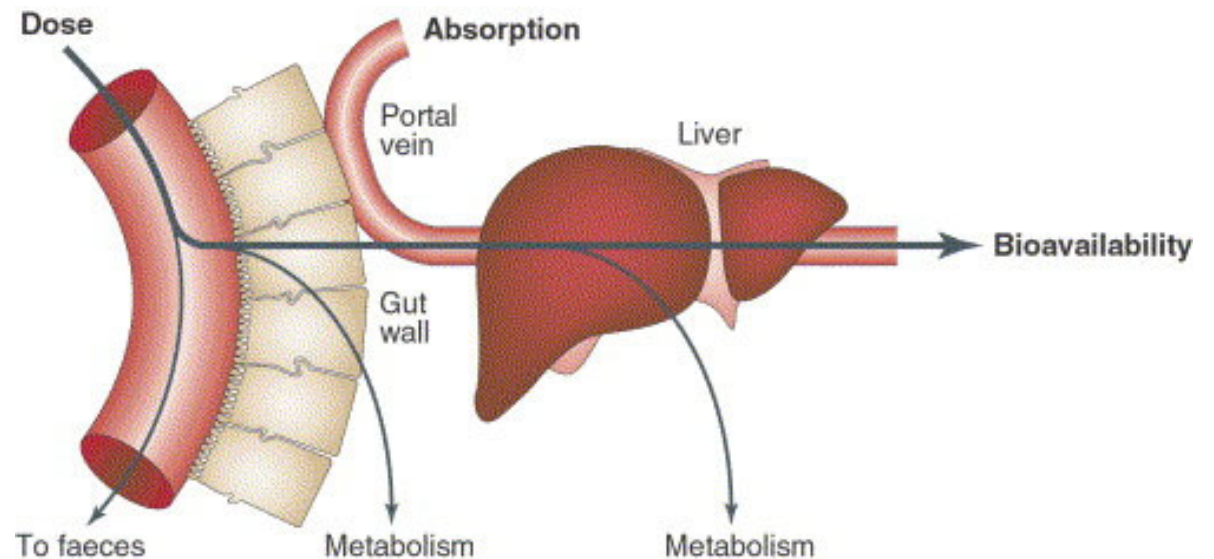
FARMACOKINETIEK: ADME

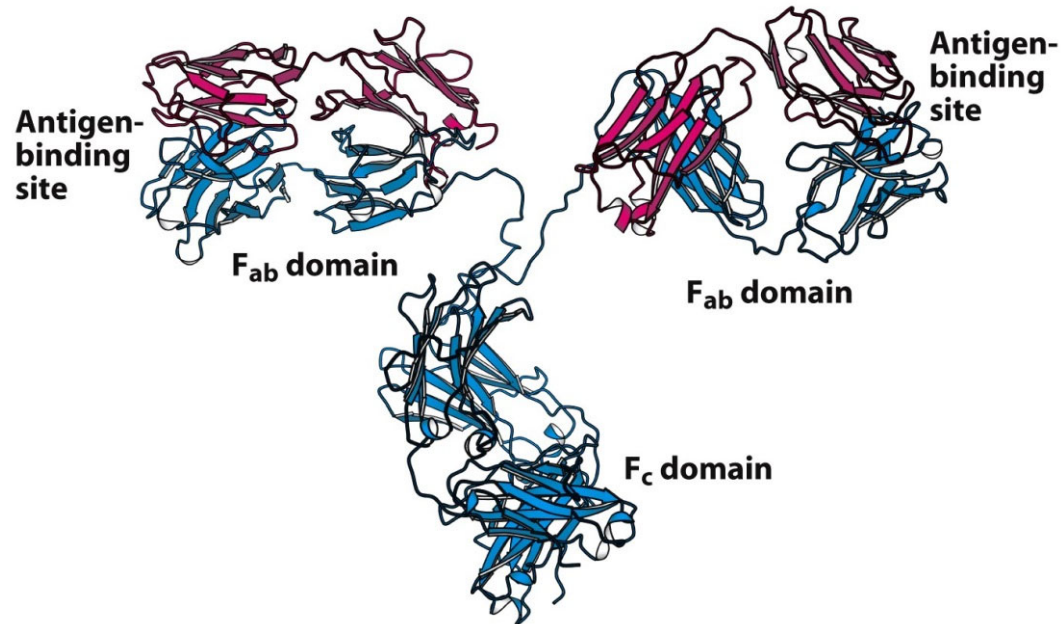
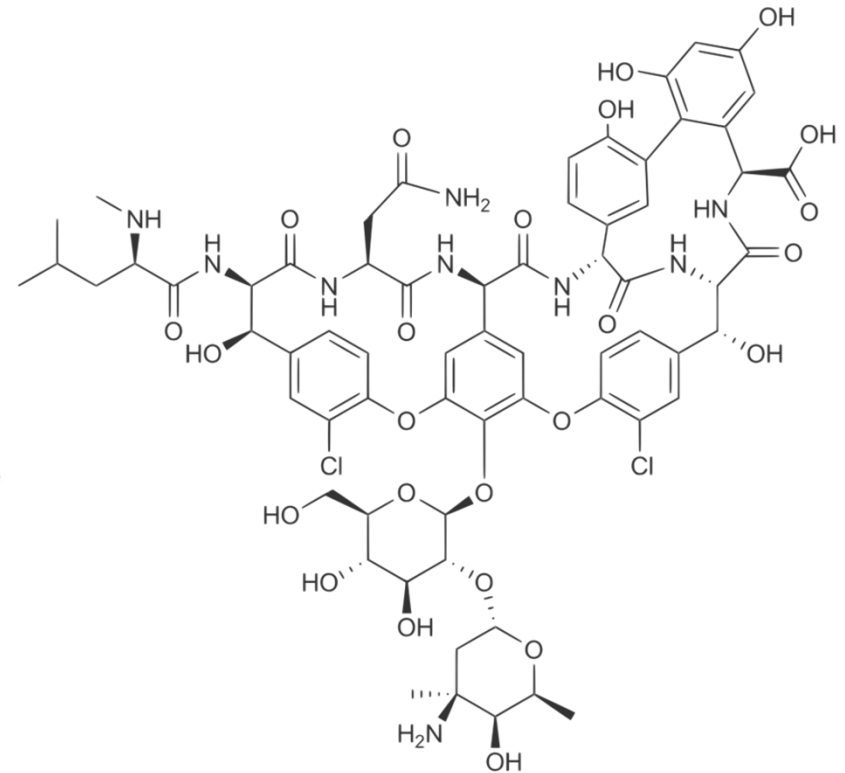
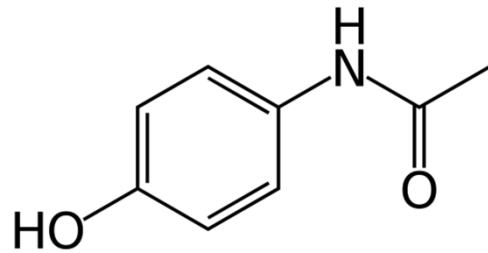
- Absorptie
- Distributie
- Metabolisme
- Eliminatie



ABSORPTIE

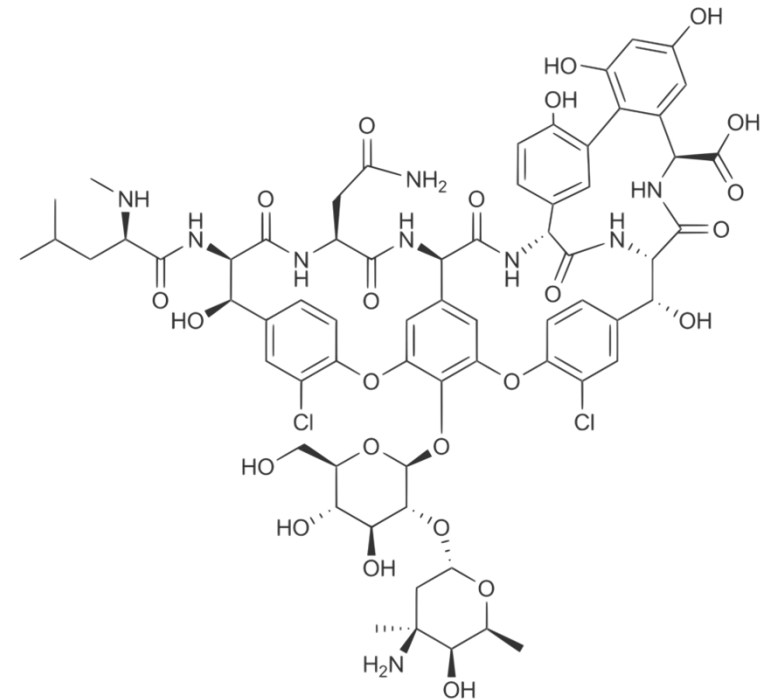
- Fysisch-chemische eigenschappen
 - Molecuulgewicht
 - Oplosbaarheid
- Doseervorm
- Membraanpassage
- Afbraak ter plaatse





VOORBEELD: VANCOMYCINE

- Tweedelijs antimicrobieel middel
- Oraal: geen absorptie
- Werking oraal: intraluminaal
 - Clostridium difficile
 - Pseudomembraneuze colitis
- Systemisch: infusie



FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN: PKA

- Zure of basische geneesmiddelen



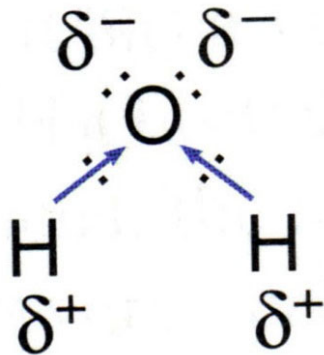
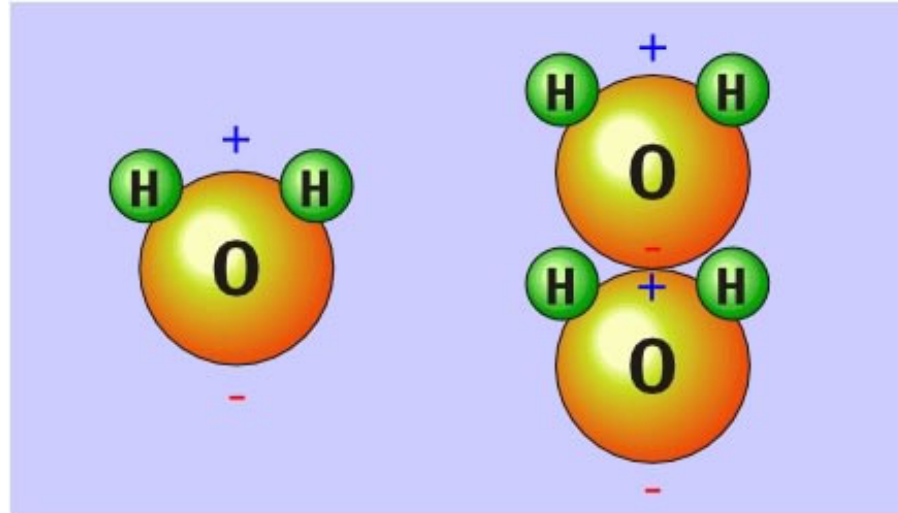
- Vaste orale toedieningsvorm

– pH maag

– Zuurremming → verschuiving evenwicht

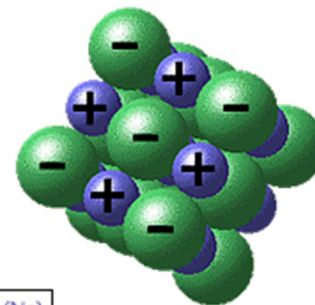


WATER = H₂O = POLAIR

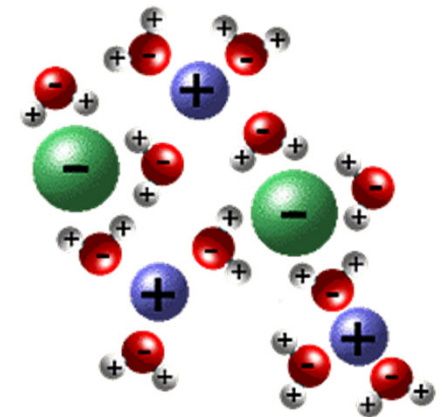


NaCl crystal structure

sodium (Na)
chlorine (Cl)



NaCl in water

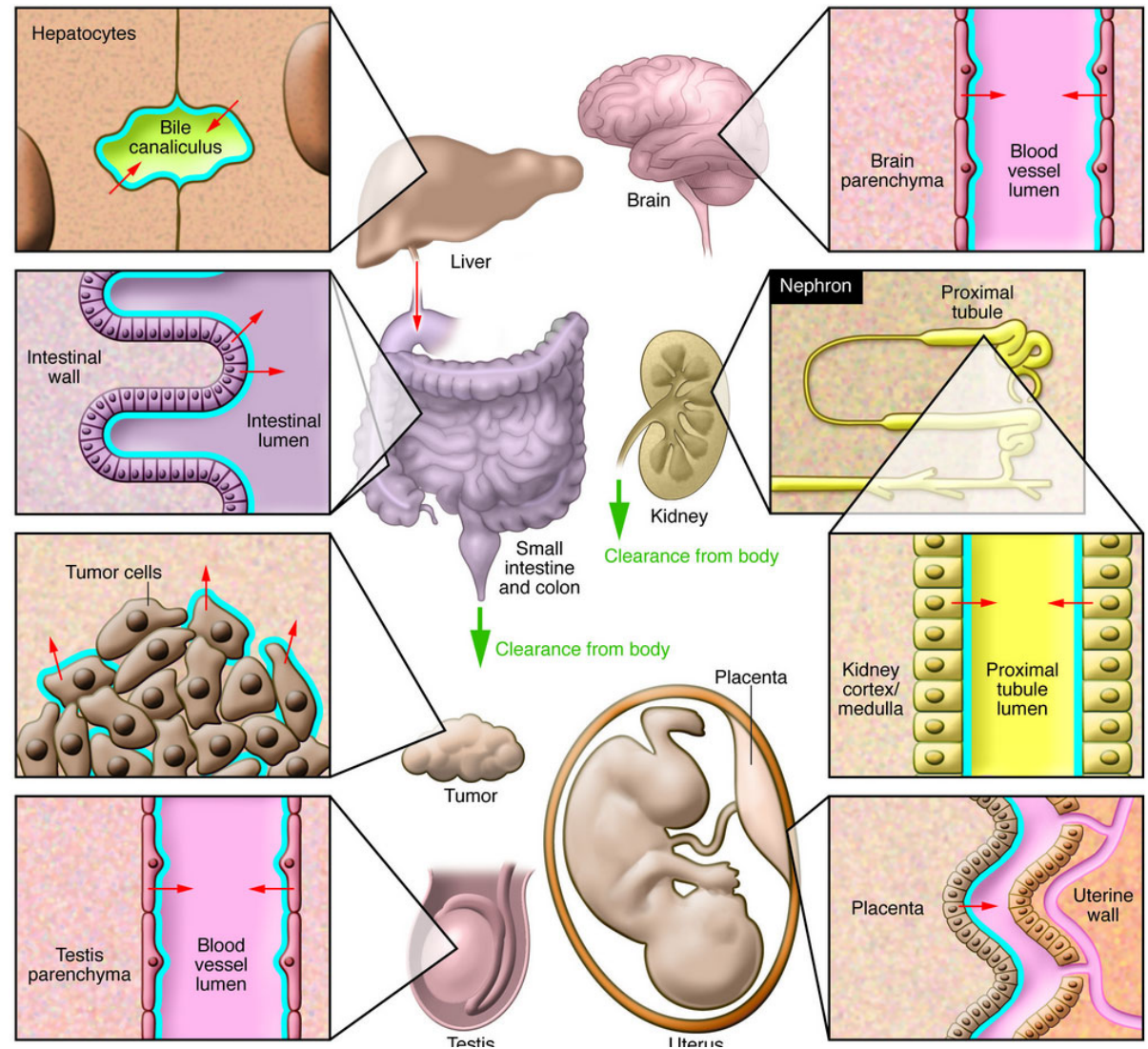


DE SMAAK VAN WATER

- Verandering van pH
- Verandering van de mate van ionisatie van geneesmiddel
- Verandering van oplosbaarheid

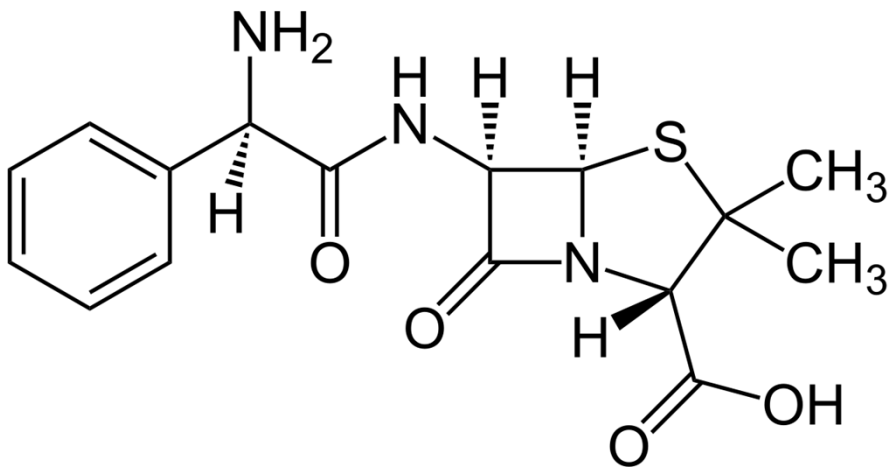
ABSORPTIE: MEMBRAANPASSAGE

- Effluxpomp: p-glycoproteïne
 - Bijv. taxanen oraal
 - Remming efflux met verapamil of ritonavir

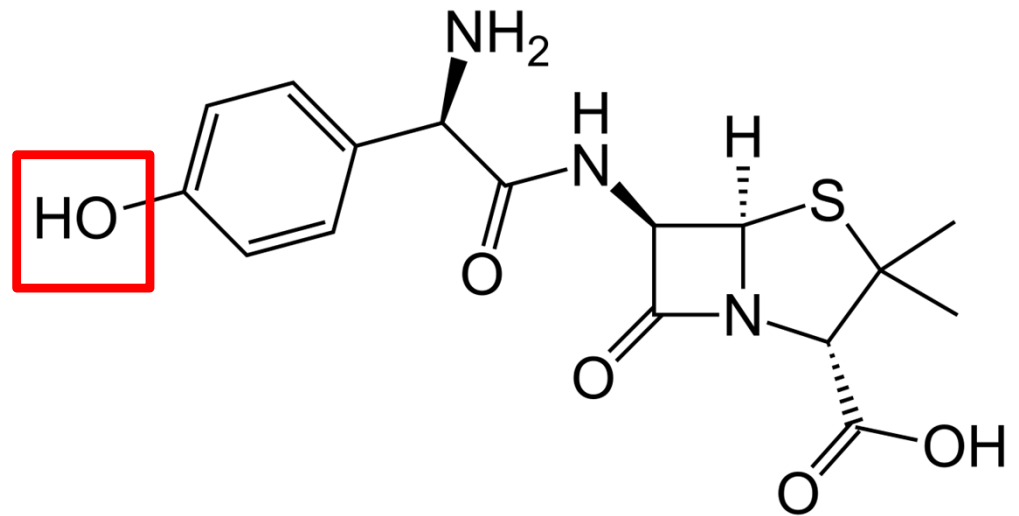


- Amoxicilline versus ampicilline oraal
 - Afbraak door maagzuur van ampicilline

Absorptie



Ampicilline



Amoxicilline



Absorptie

- Bisfosfonaten: $< 1\%$ absorptie van de totale dosering

Absorptie:

Na een orale dosis vindt absorptie relatief snel plaats ($t_{\max} \sim 1$ uur) en is de absorptie in het onderzochte traject (tussen 2,5 en 30 mg) onafhankelijk van de dosis. De gemiddelde biologische beschikbaarheid na inname van de tablet is 0,63 % en deze neemt af wanneer natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

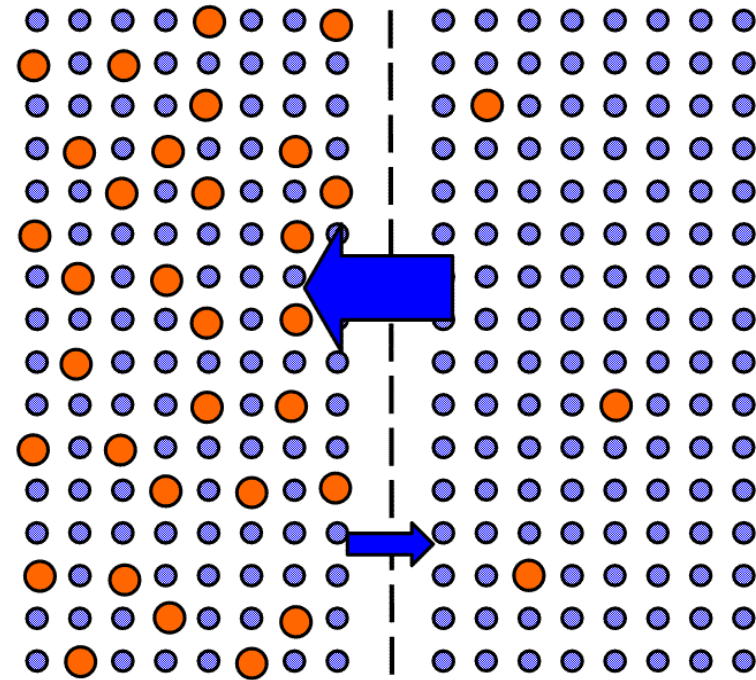
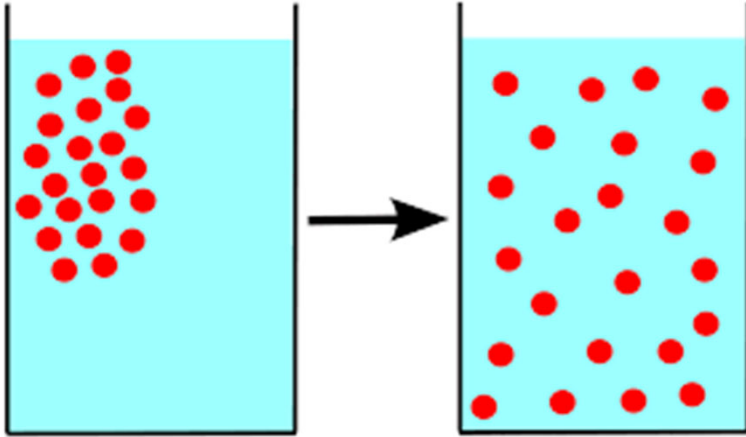
SmPC Actonel[®] op www.cbg-meb.nl



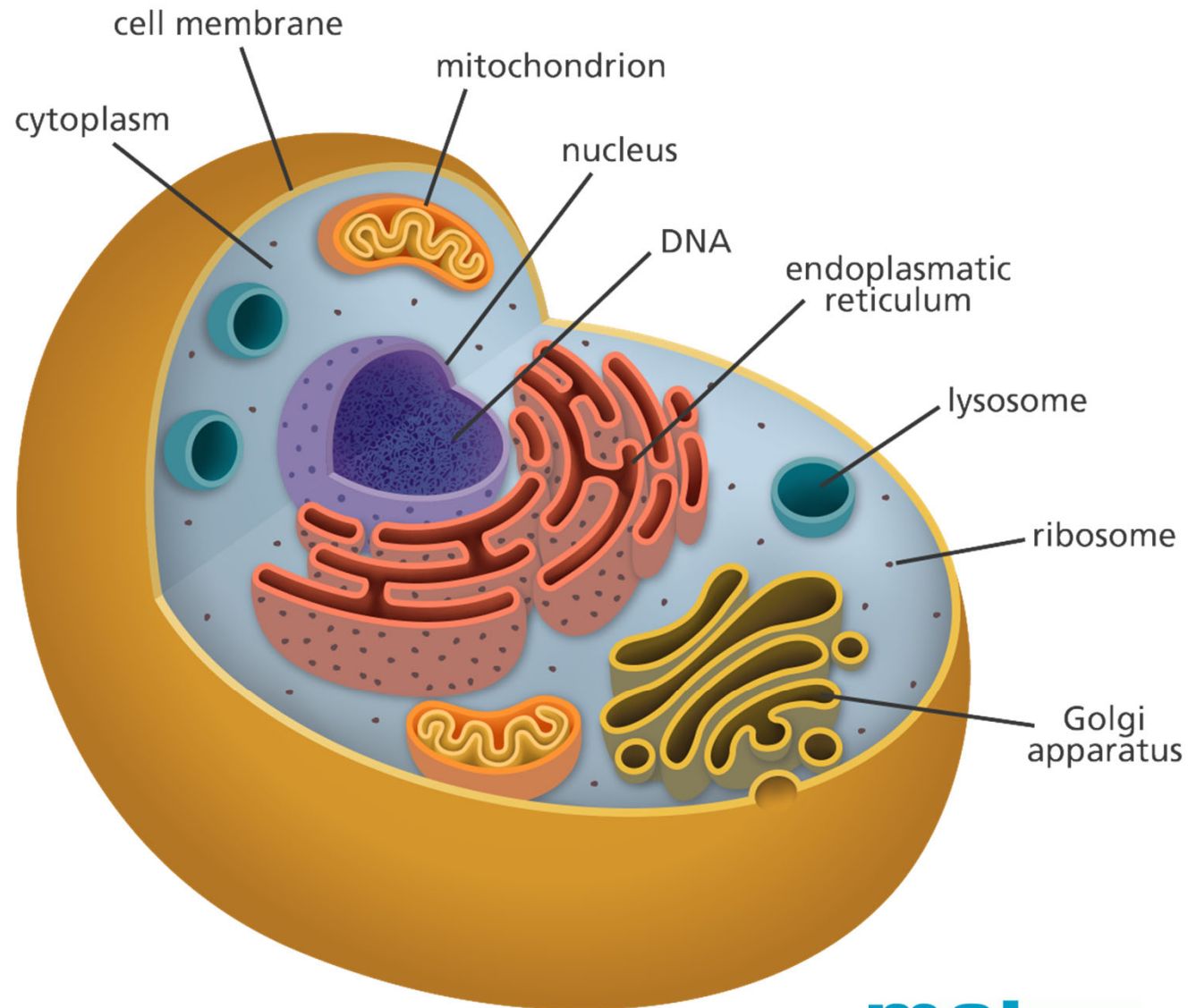
- Itraconazol plus protonpompremmer

De absorptie van itraconazol-capsules is verminderd bij personen met een verminderde zuurgraad van de maag, zoals personen die geneesmiddelen nemen die bekend staan als maagzuurremmers (bijv. H_2 -receptorantagonisten, protonpompremmers) of personen met achloorhydrie veroorzaakt door bepaalde ziektes (zie rubriek 4.4 en 4.5). Absorptie van itraconazol bij deze personen is verhoogd in nuchtere toestand als Trisporal-capsules worden toegediend met een zuurrijke drank (zoals *non-diet* cola). Als Trisporal-capsules na voorbehandeling met ranitidine (een H_2 -receptorantagonist) werden ingenomen in een enkele dosis van 200 mg, in nuchtere toestand, met een *non-diet* cola, was de absorptie van itraconazol vergelijkbaar met die waargenomen als Trisporal-capsules alleen werden ingenomen (zie rubriek 4.5).

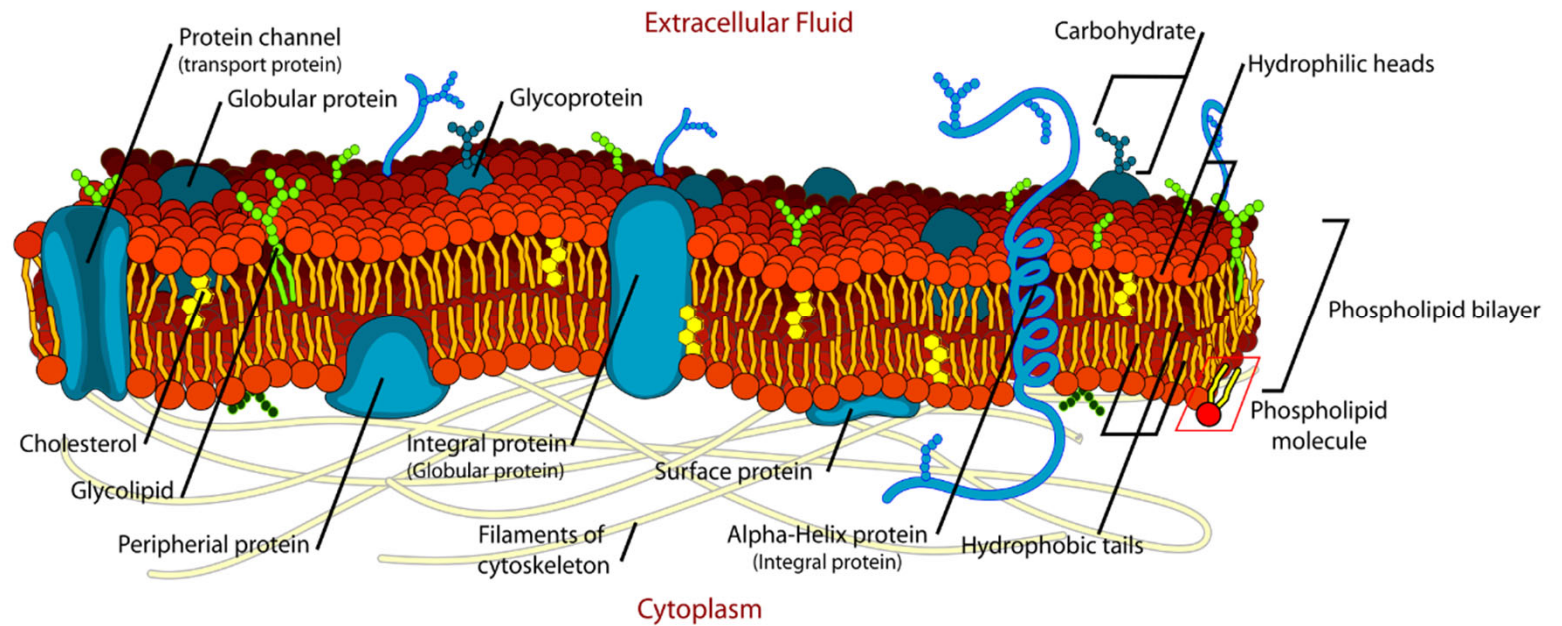
DISTRIBUTIE: DIFFUSIE & OSMOSE



DISTRIBUTIE: DE CEL

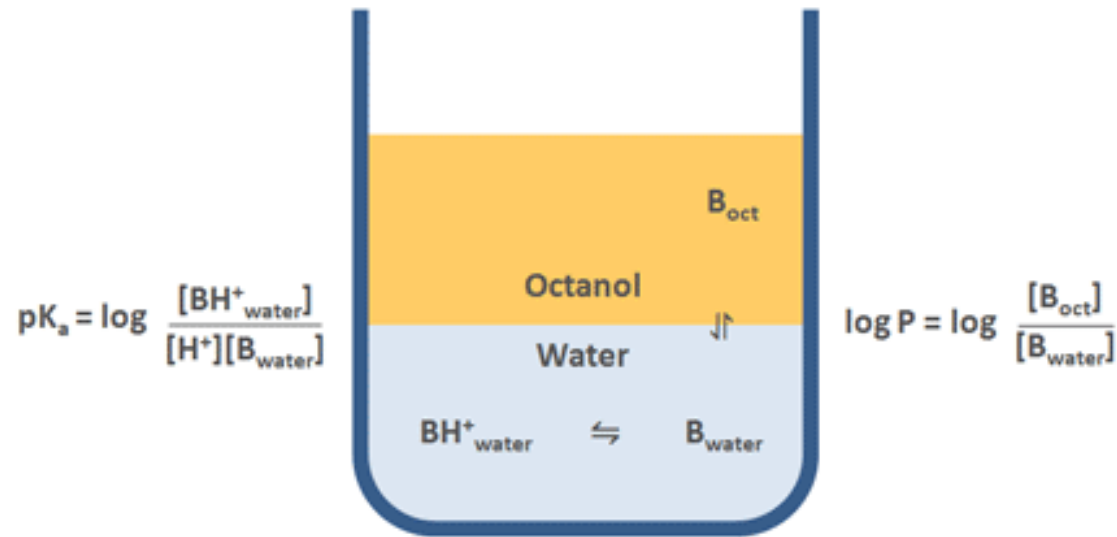


DISTRIBUTIE: WATER & VET



http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/da/Cell_membrane_detailed_diagram_en.svg/2000px-Cell_membrane_detailed_diagram_en.svg.png

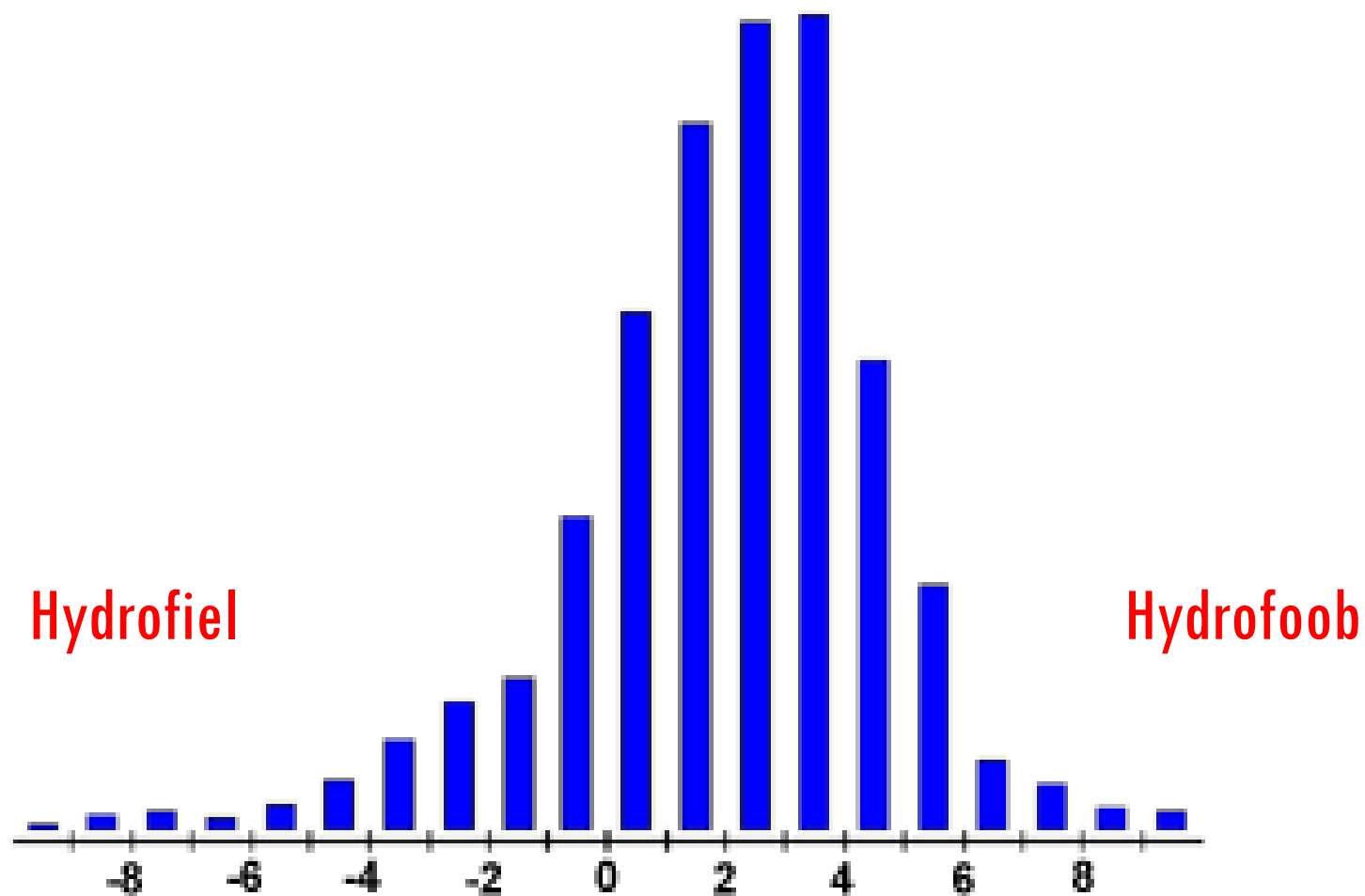
LOG P: WATER-VET-VERDELINGSCOËFFICIËNT



P = Partition Coefficient = $\frac{\text{Concentration of neutral species dissolved in partition solvent}}{\text{Concentration of neutral species dissolved in water}}$

D = Distribution Coefficient = $\frac{\text{Concentration of all species dissolved in partition solvent}}{\text{Concentration of all species dissolved in water}}$

LOG P VAN HANDELSGENEESMIDDELEN

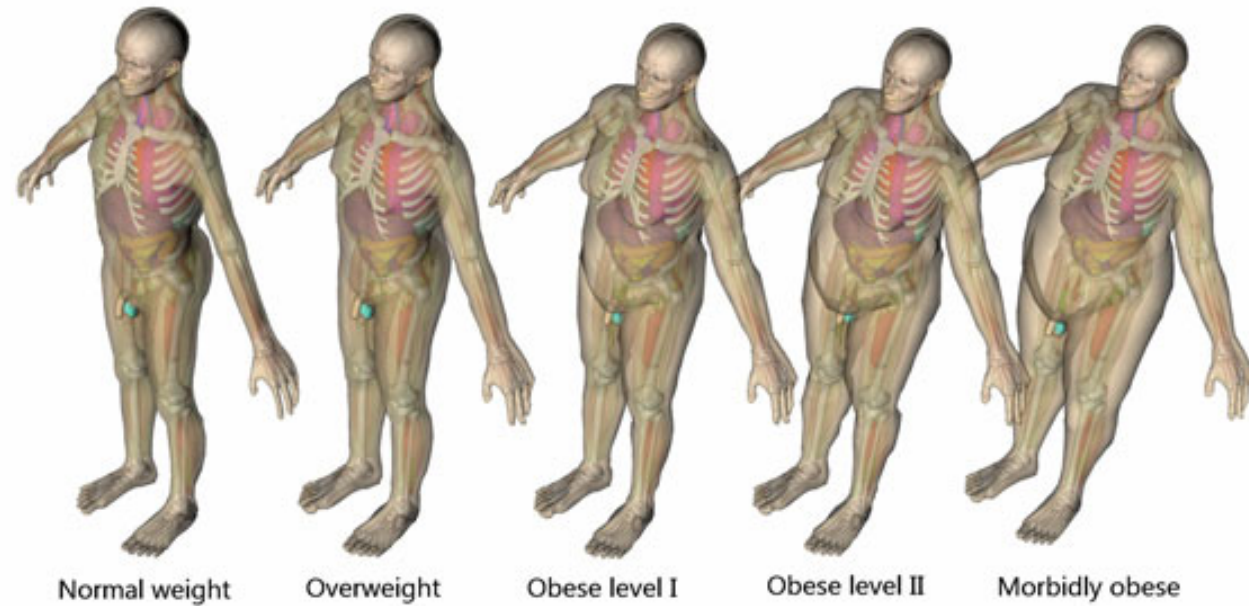


<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/cLogPDis.gif>

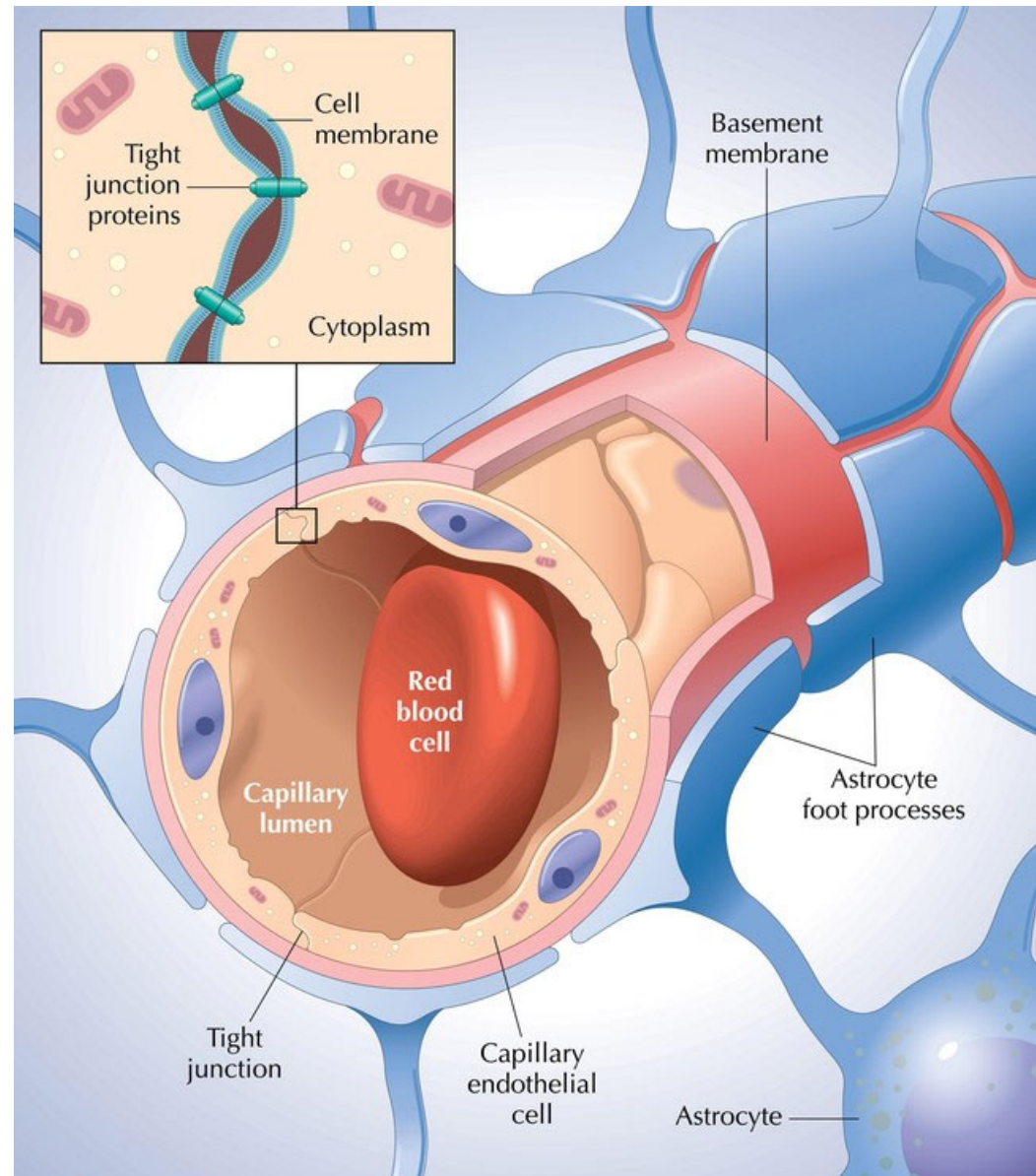
WAAROM IS DIT VAN BELANG?

- **Vet/water-oplosbaarheid**
 - Van belang voor membraanpassage
 - Van belang voor inschatting verdelingsvolume

DISTRIBUTIE: VERDELINGSVOLUME

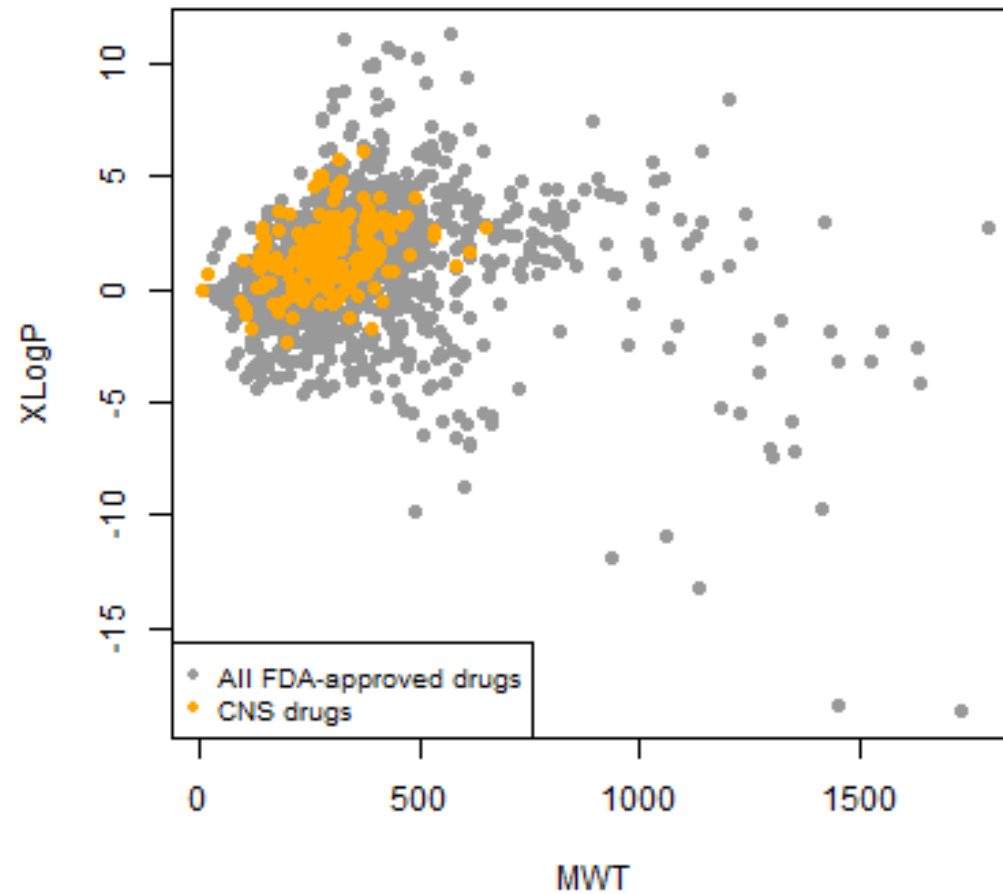


DISTRIBUTIE: BLOEDHERSENBARRIÈRE



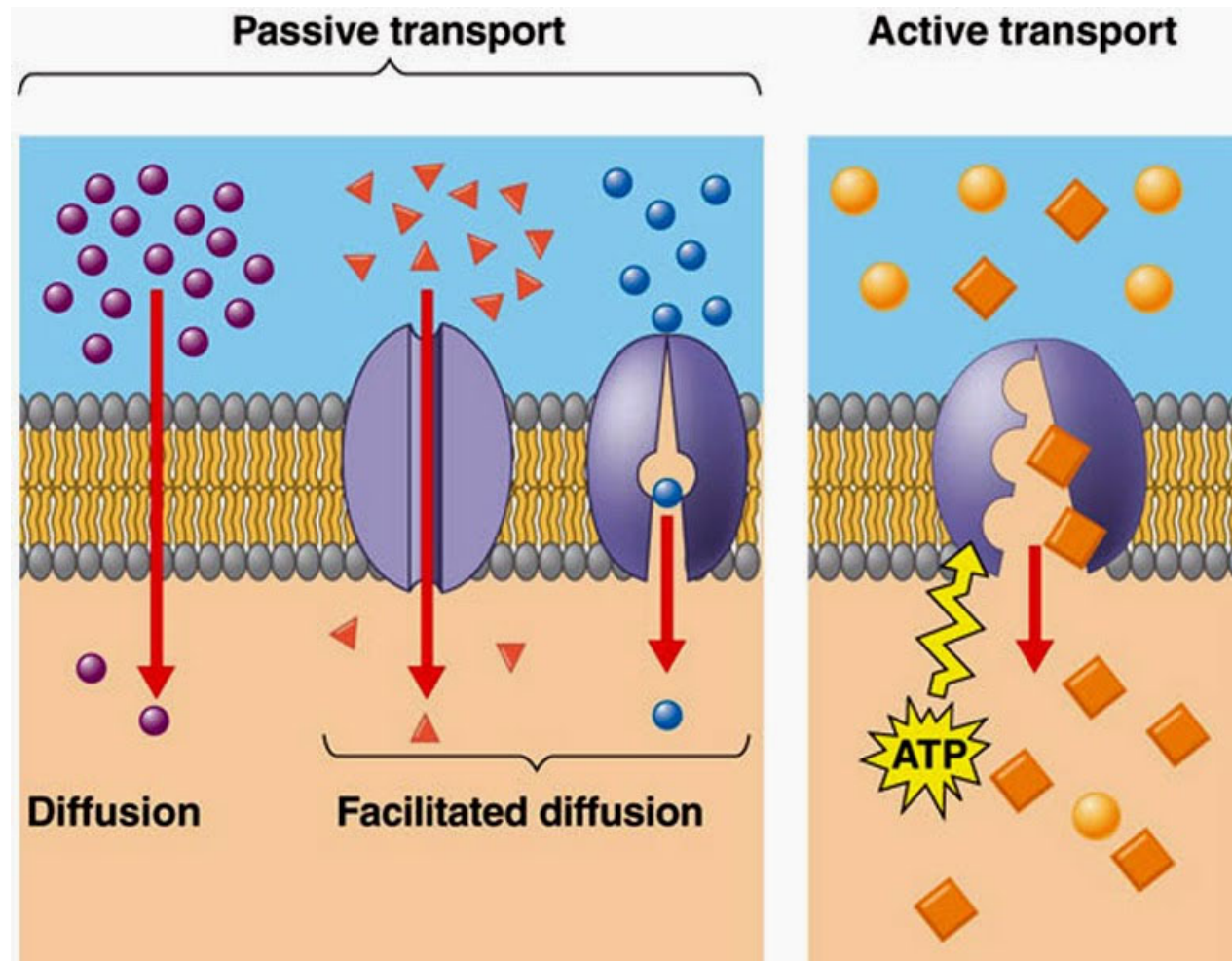
LOG P VOOR CNS DRUGS

CNS vs. all FDA-approved drugs, MWT and XLogP

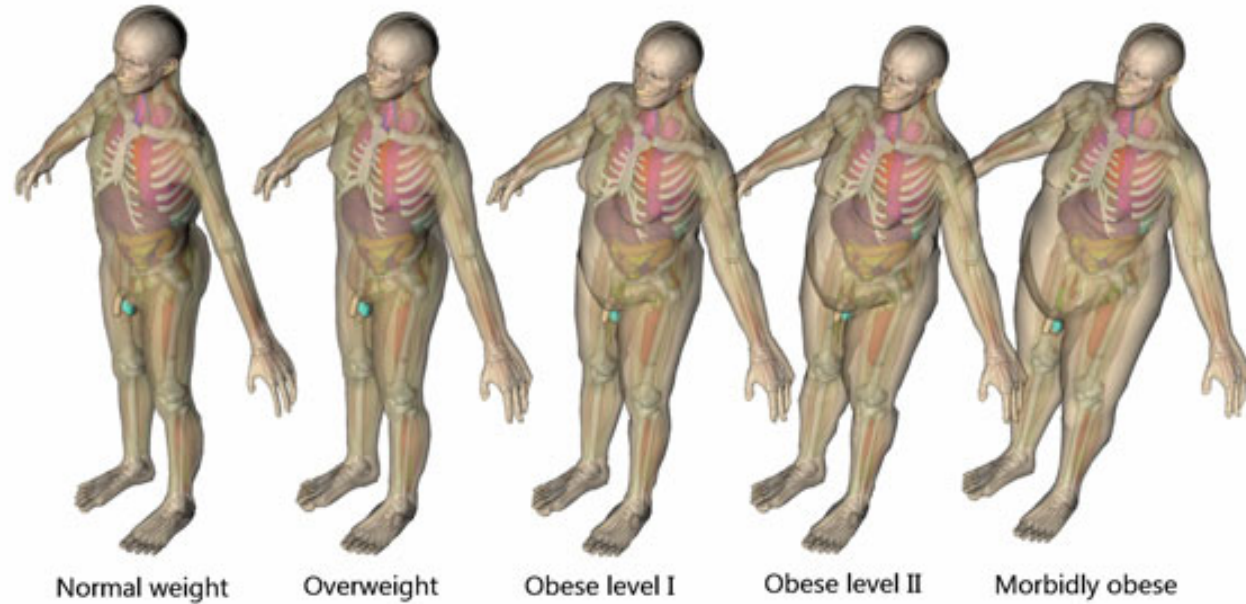


http://www.cureffi.org/wp-content/uploads/2013/10/mwt.v.logp_.2.png

DISTRIBUTIE: ACTIEF TRANSPORT



DISTRIBUTIE: VERDELINGSVOLUME



DISTRIBUTIE: VERDELINGSVOLUME

- Albumine verdeelt zich na infusie over het intravasaal volume
- Hoe groot is het verdelingsvolume?

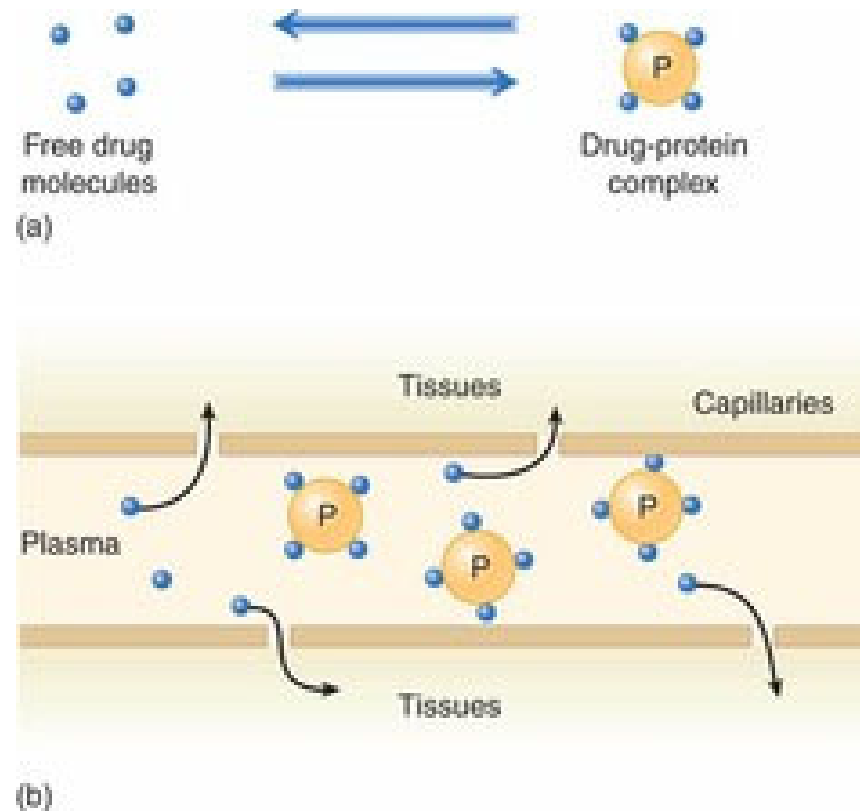
DISTRIBUTIE: VERDELINGSVOLUME

- Digoxine SmPC

Distributie

De initiële distributie van digoxine uit het centrale naar het perifere compartiment duurt over het algemeen 6 tot 8 uur. Dit wordt gevolgd door een meer geleidelijke daling in de serumconcentratie van digoxine, die afhangt van de eliminatie van digoxine uit het lichaam. Het distributievolume is hoog ($V_{d_{ss}} = 510$ liter bij gezonde vrijwilligers), wat erop wijst dat digoxine zich in hoge mate bindt aan lichaamsweefsel. De hoogste concentraties digoxine worden waargenomen in het hart, de lever en de nieren, en in het hart gemiddeld het 30-voud van de concentratie in de systemische circulatie. Hoewel

DISTRIBUTIE: EIWITBINDING



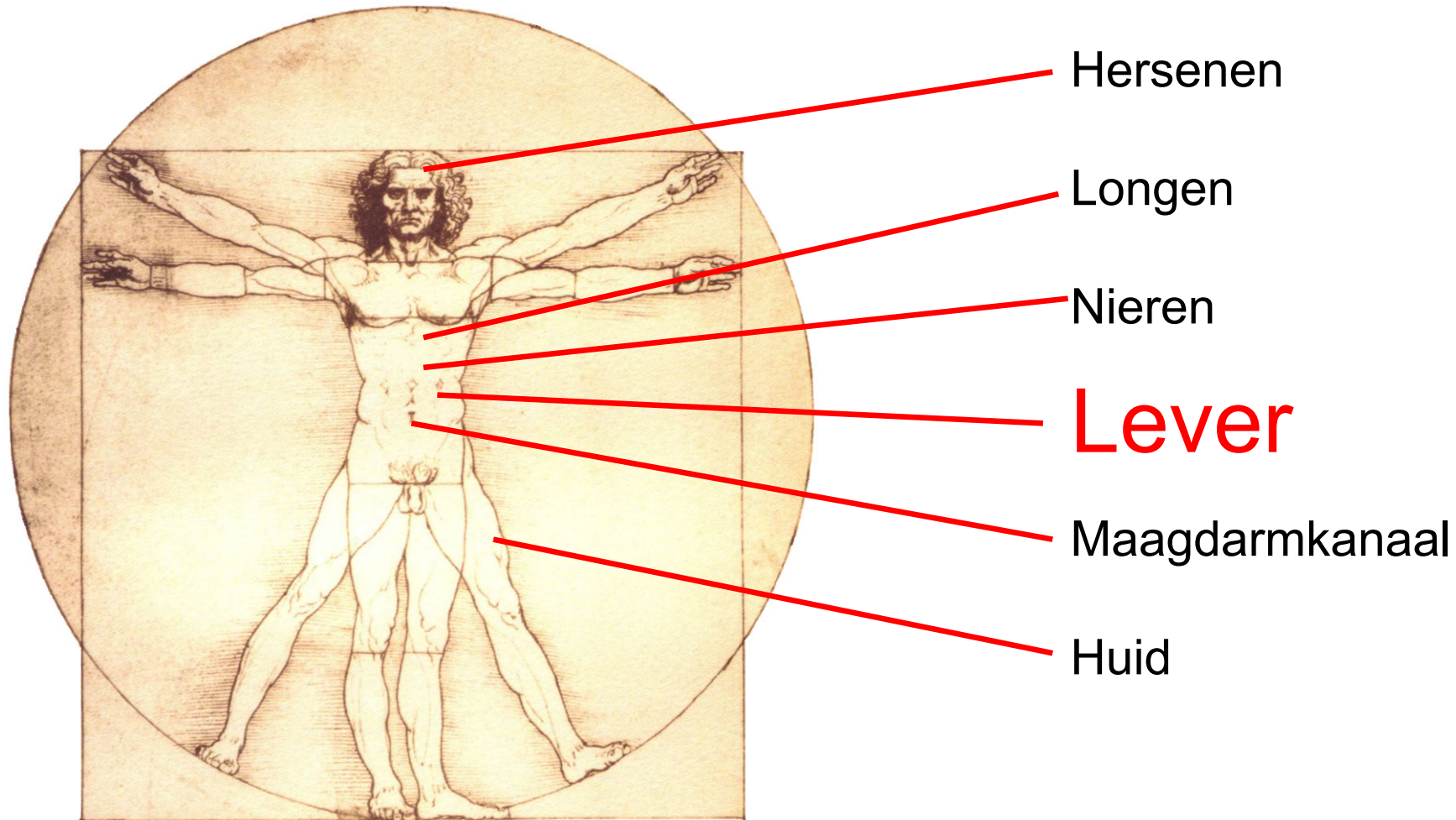
Cave! Hypoalbuminemie bij chronische ziektes

VOORBEELD: FENYTOÏNE

- Fysiologisch normaal: 99% eiwitbinding
- Hypoalbuminemie: 98% eiwitbinding
- Conclusie: niet relevant

Of toch?

METABOLISME: PLAATSEN

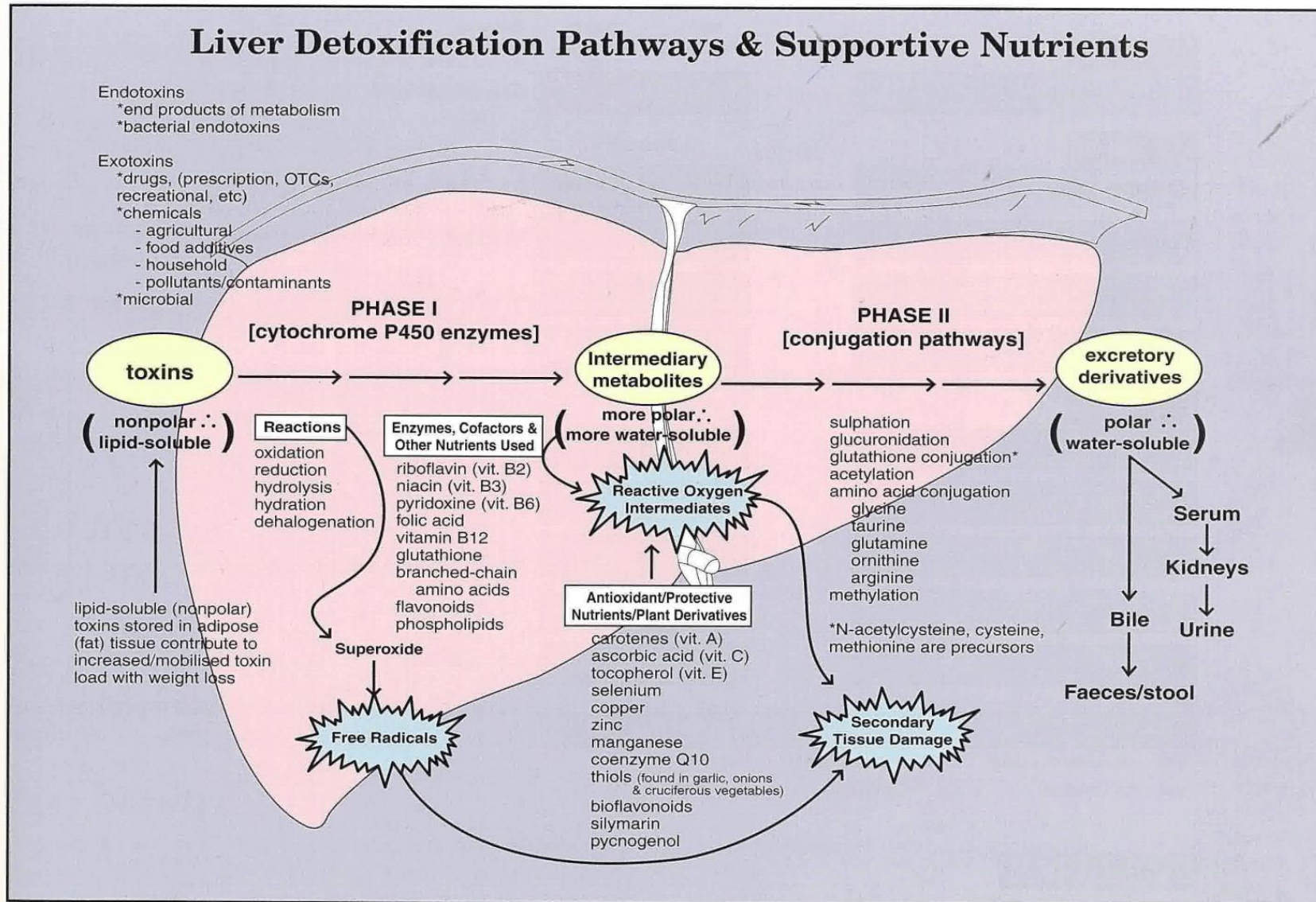


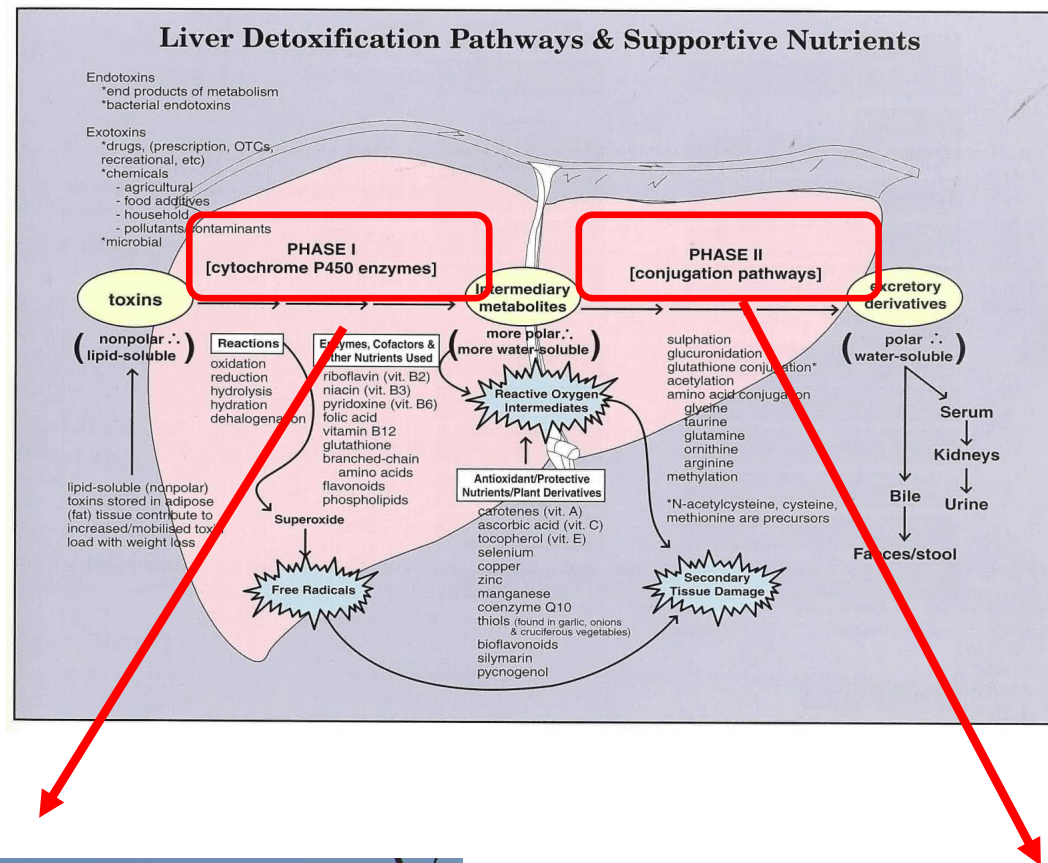
<http://www.win.tue.nl/~vinh/vitruvius/images/vitruvius.png>

METABOLISME: DOEL

- Versnellen uitscheiding farmaca
- Verlagen toxiciteit
- Verhogen wateroplosbaarheid
 - Versnellen uitscheiding

METABOLISME: LEVER





HEPATISCH FASE I METABOLISME

- Moederstof → metaboliet
 - Actieve stof → inactieve metaboliet
 - Ibuprofen, sumatriptan
 - Actieve stof → actieve metaboliet
 - Morfine, diazepam, temazepam, oxazepam
 - Actieve stof → toxische metaboliet
 - Paracetamol → NAPQI
 - Isoniazide → Acetylisoniazide
 - Inactieve stof of prodrug → actieve metaboliet
 - Valaciclovir → Aciclovir
 - Prednison → Prednisolon

HEPATISCH FASE I METABOLISME: CYP-ENZYMEN

- Cytochroom P450 enzymen
 - Aanduiding: cijfer-letter-cijfer combinatie
 - CYP3A4, CYP 2C9, CYP2C19, CYP2D6, enz.
 - Affiniteit voor specifieke structuren
 - Faciliteren specifieke chemische mutaties
 - Hydroxylering
 - Dealkylering
 - Oxidatie
 - Epoxidatie

HEPATISCH FASE I METABOLISME: CYP-ENZYMEN

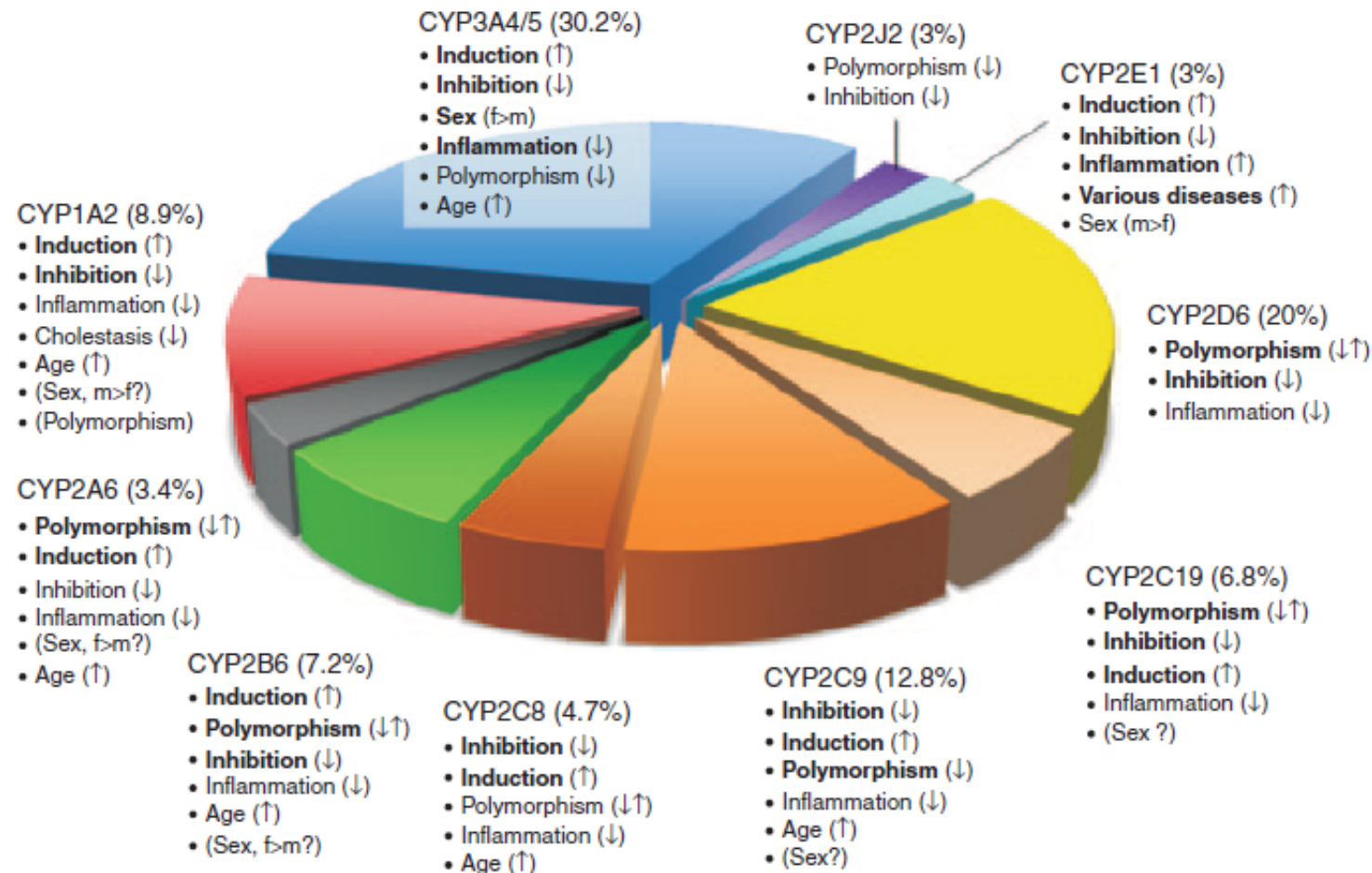


Figure 1 Contribution (in %) of individual cytochrome P450 (CYP) isoforms to major drug metabolism pathways and factors influencing variability. A total of 248 drug metabolism pathways with known CYP involvement were analyzed. Variability factors are indicated by bold type, with possible directions of influence indicated (↑, increased activity; ↓, decreased activity; ↑↓, increased and decreased activity). Factors of controversial significance are shown in parentheses.

HEPATISCH FASE I METABOLISME: CYP-ENZYMEN

- **Inductie**

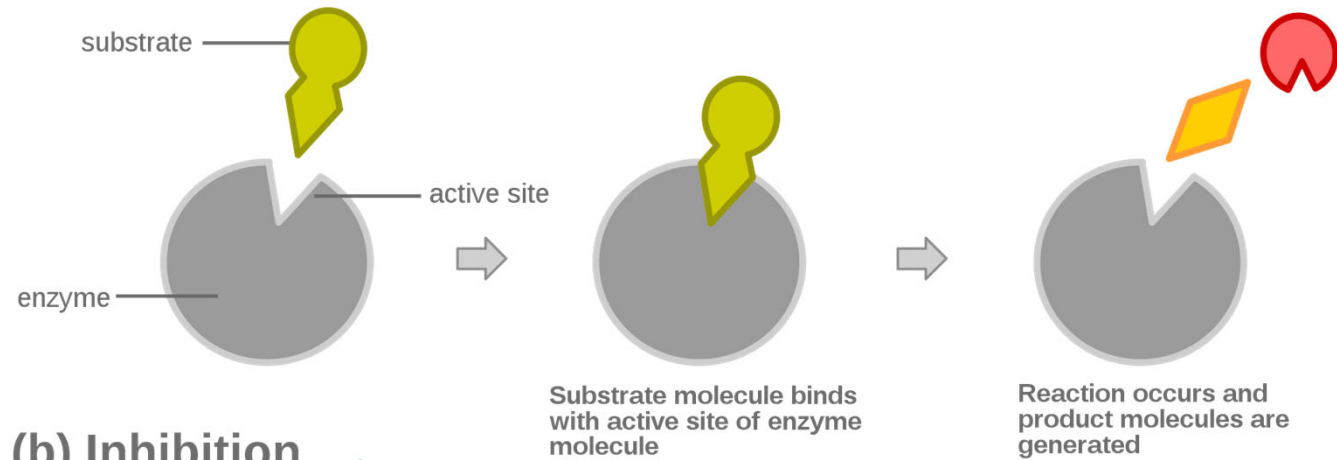
- Bijv. rifampicine
- Mechanisme: verhoogde productie enzymen
 - = eiwitproductie
 - = traag proces
- Enzyminductie duurt enkele dagen

- **Inhibitie**

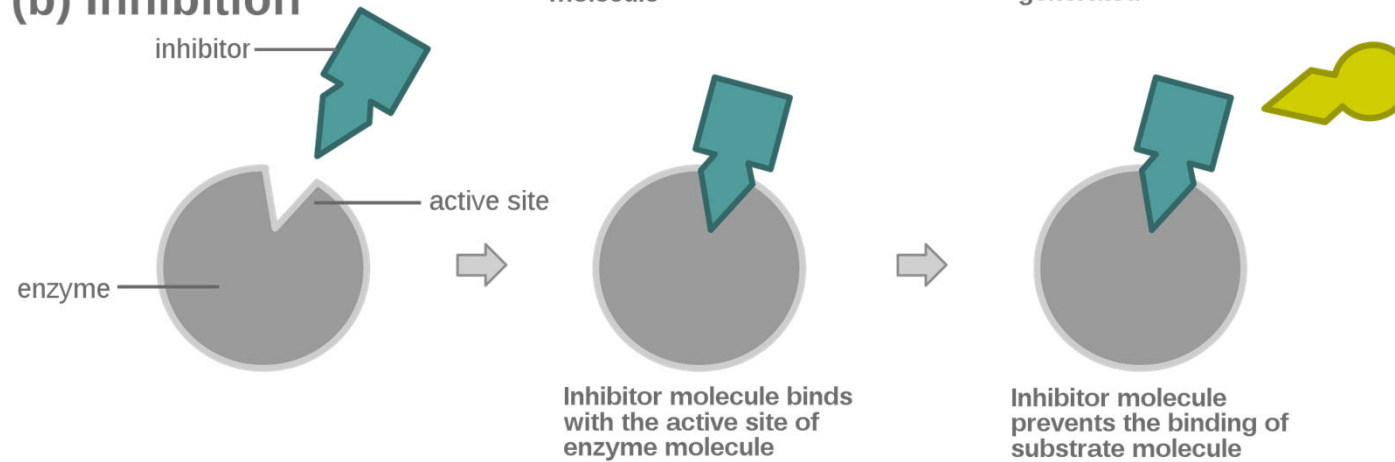
- Bijv. fluconazol (2C19), itraconazol (3A4), ritonavir (3A4), paroxetine (2D6)
- Mechanisme: veelal competitie

INHIBITIE

(a) Reaction

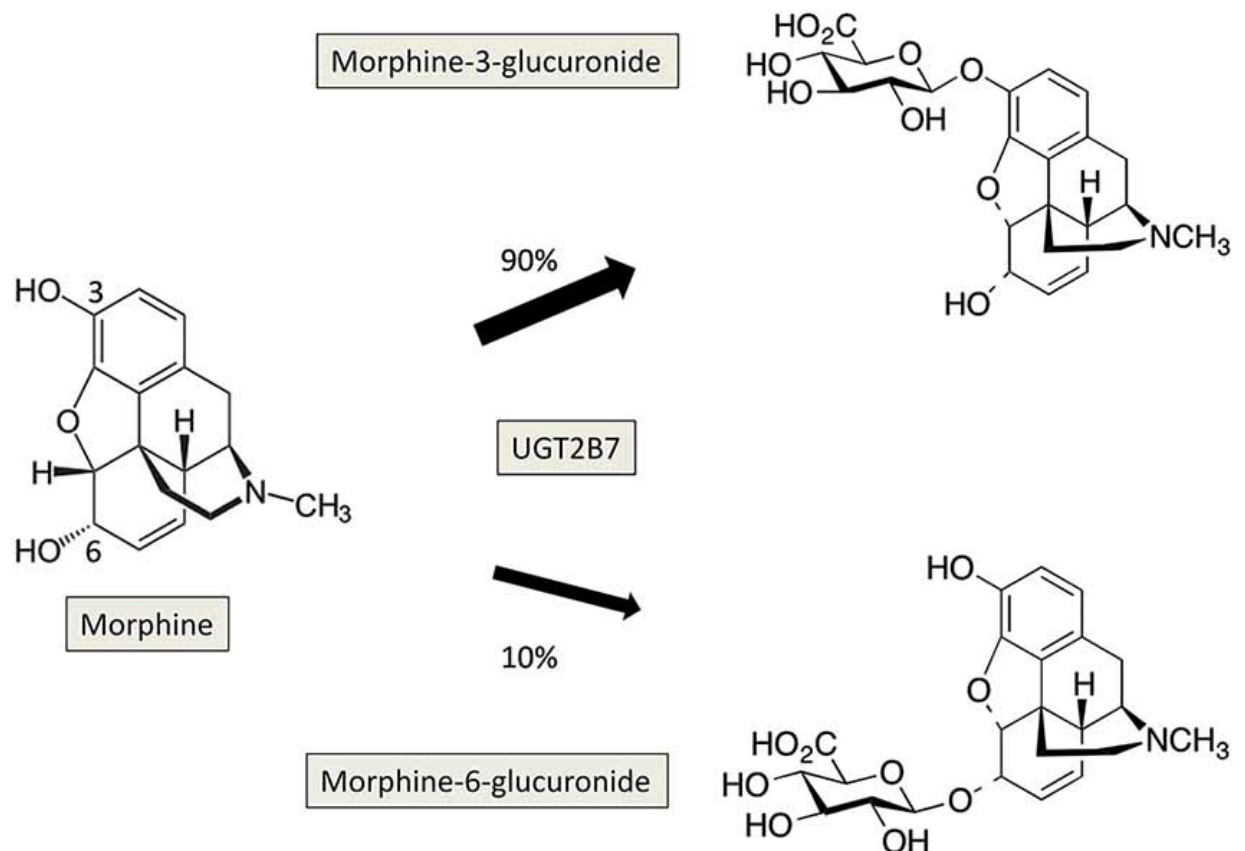


(b) Inhibition

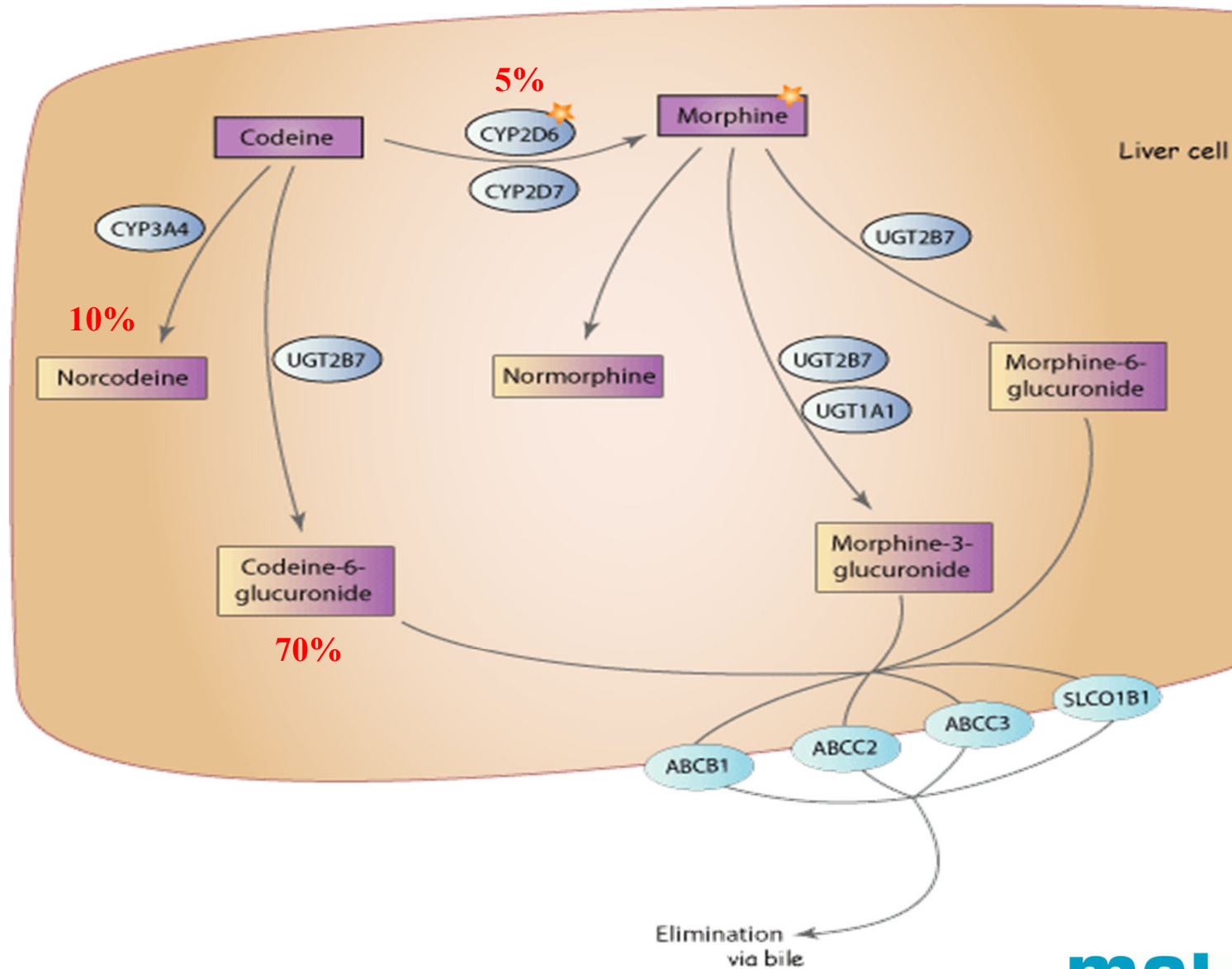


HEPATISCH FASE II METABOLISME

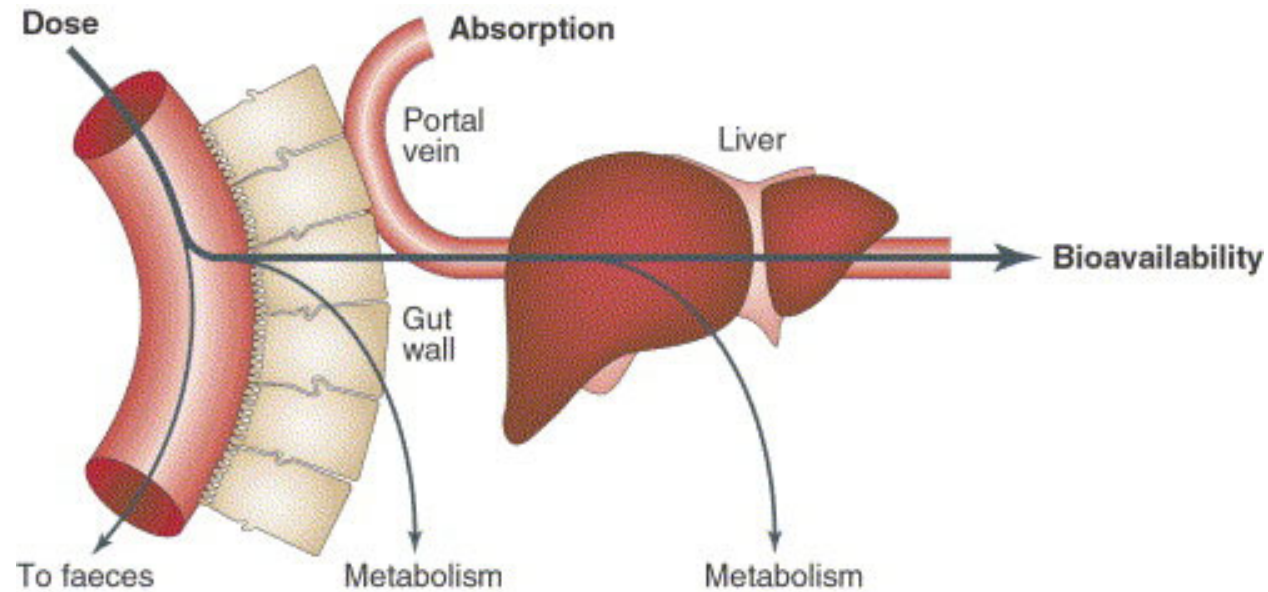
- Conjugatiereacties
 - Verhoging wateroplosbaarheid
 - Sulfatering
 - Glucuronidering
 - Acetylering



Codeine



FIRST-PASS EFFECT

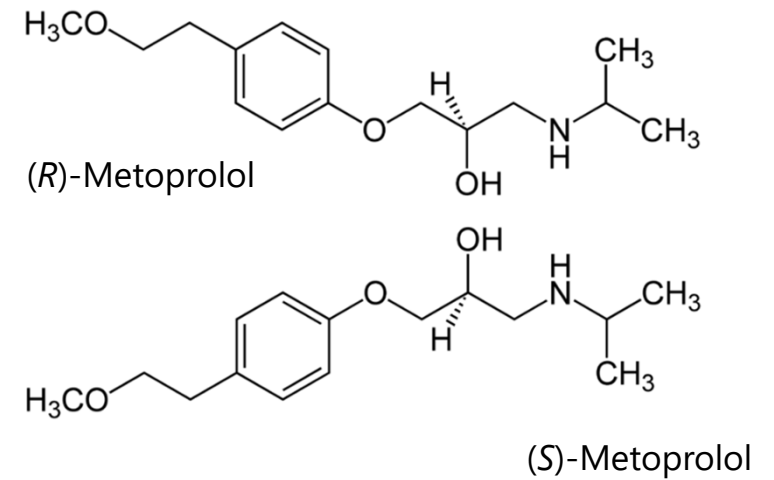


- Afbraak bij eerste passage door de lever

FIRST-PASS EFFECT

- Indeling middelen
 - Lage extractie-ratio ($< 0,3$)
 - Bijv. diazepam (hoge eiwitbinding voorkomt first pass eliminatie)
 - Middel extractie-ratio ($0,3-0,7$)
 - Hoge extractieratio ($> 0,7$)
 - Bijv. beta-blokkers (vooral propranolol)
 - Bij welke groep zal een verandering in hepatische bloedflow de grootste consequentie hebben?

ENANTIOMEREN

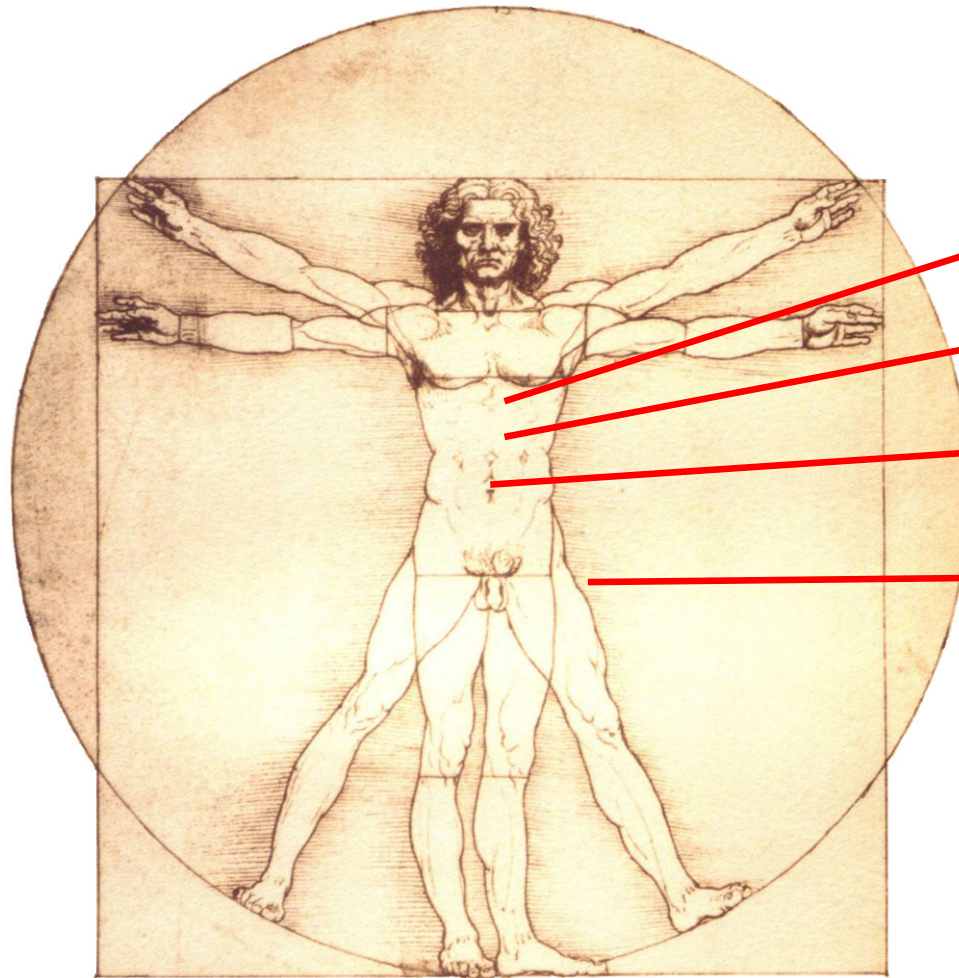


- Identieke moleculen
- Gespiegeld door chiraal centrum
 - Verdraaiing polarisatierichting gepolariseerd licht
 - (R)-/(S)-enantiomeren
- Racemisch mengsel
- Vergelijkbaar of verschillend farmacologisch effect
- Metabolisme kan stereoselectiviteit vertonen

VOORZICHTIGHEID IS GEBODEN BIJ LEVERFUNCTIE-STOORNISSEN.....

- SmPC-waarschuwing
- *Post*
 - T.g.v. ingestelde behandeling: cave!
- *of propter*
 - Fibrosering
 - Cirrhose
 - Stijging ALAT/ASAT??

ELIMINATIE: PLAATSEN



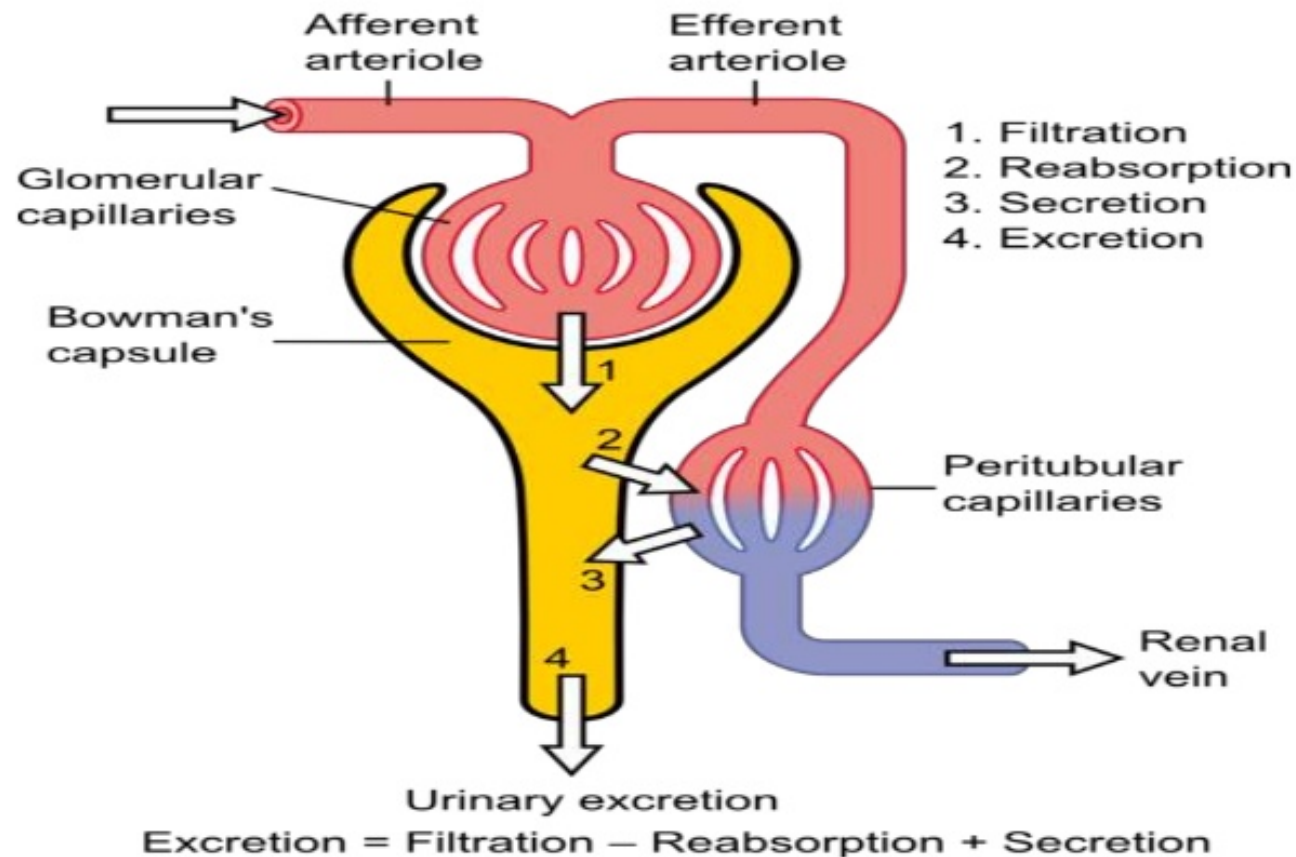
Longen

Nieren

Gal → MDK

Huid

ELIMINATIE: NIEREN

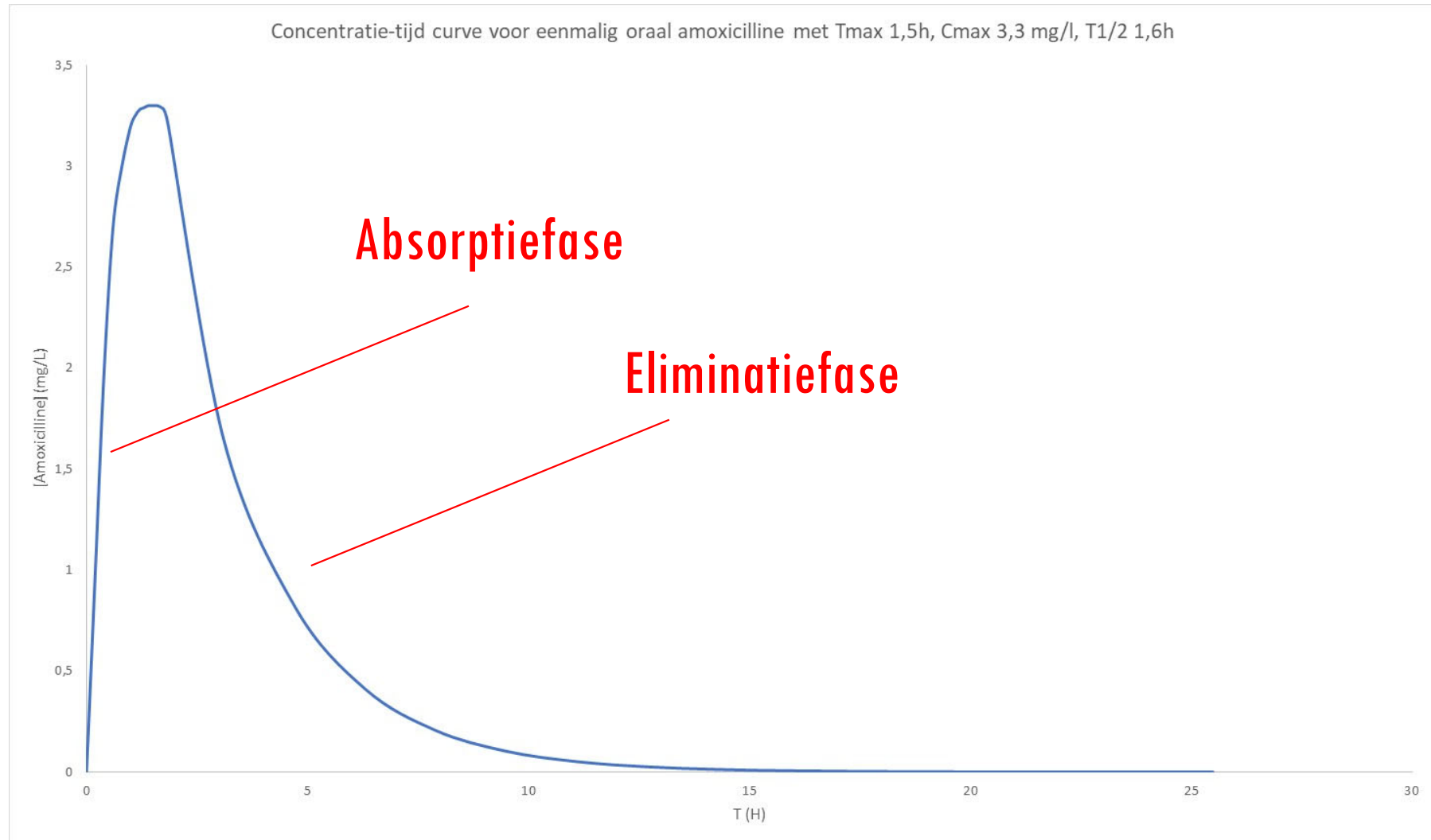


<http://image.slidesharecdn.com/rftcreatinineclearancetest-140330123354-phpapp01/95/creatinine-clearance-test-3-638.jpg?cb=1396200929>

KLARING: WAT IS HET NOU ECHT?

- Voorbeeld: eGFR is 50 ml/min
- Wat wordt bedoeld?

CONCENTRATIE-TIJD CURVE



DE RESULTANTE: CONCENTRATIE-TIJD CURVE

- Basis: amoxicilline $\rightarrow$ metabolieten
- $T=0$ $[\text{amoxicilline}]_0$
- $T=T$ $[\text{amoxicilline}]_t$
- Afbraaksnelheid: $R = \Delta[\text{amoxicilline}] / \Delta t$
- Eerste orde kinetiek: $R = k * [\text{amoxicilline}]^1$

CTC AMOXICILLINE

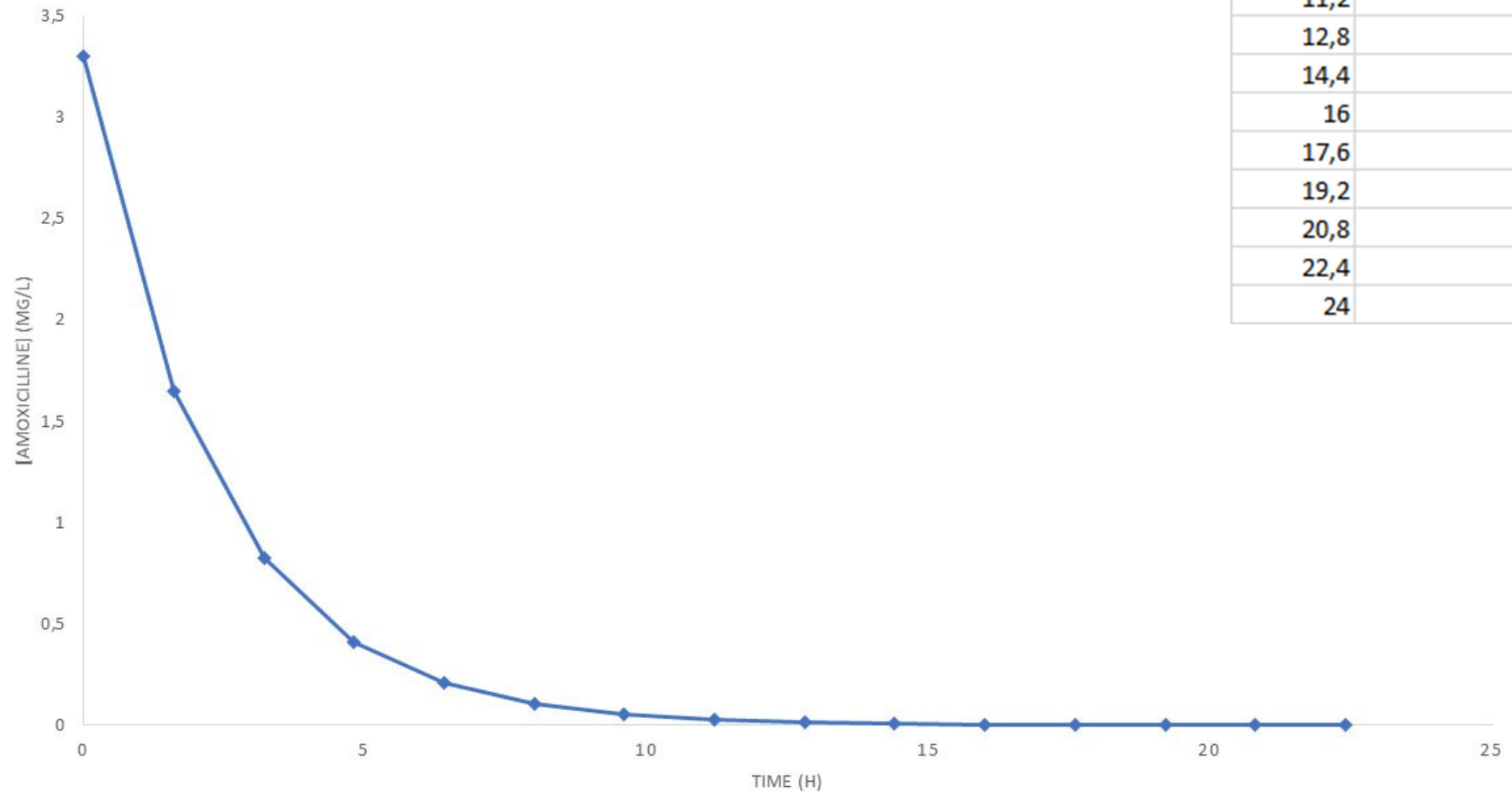
- Precieze gegevens over amoxicilline 500 mg tablet
 - Bron: SmPC (www.cbg-meb.nl)

$C_{\max}$	$T_{\max}^*$	$AUC_{(0-24 \text{ uur})}$	$T_{1/2}$
($\mu\text{g/ml}$)	(uur)	(($\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$))	(uur)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0 – 2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mediane waarde (spreiding)			

- Voor rekenvoorbeeld:
 - Halfwaardetijd: 1,6 uur
 - $T_{\max}$ ([amoxicilline]₀): 3,3 mg/L

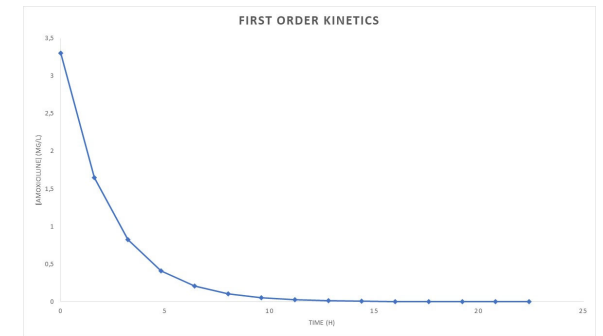
CTC AMOXICILLINE

FIRST ORDER KINETICS



t (h)	[amoxicilline] (mg/L)
0	3,3000
1,6	1,6500
3,2	0,8250
4,8	0,4125
6,4	0,2063
8	0,1031
9,6	0,0516
11,2	0,0258
12,8	0,0129
14,4	0,0064
16	0,0032
17,6	0,0016
19,2	0,0008
20,8	0,0004
22,4	0,0002
24	0,0001

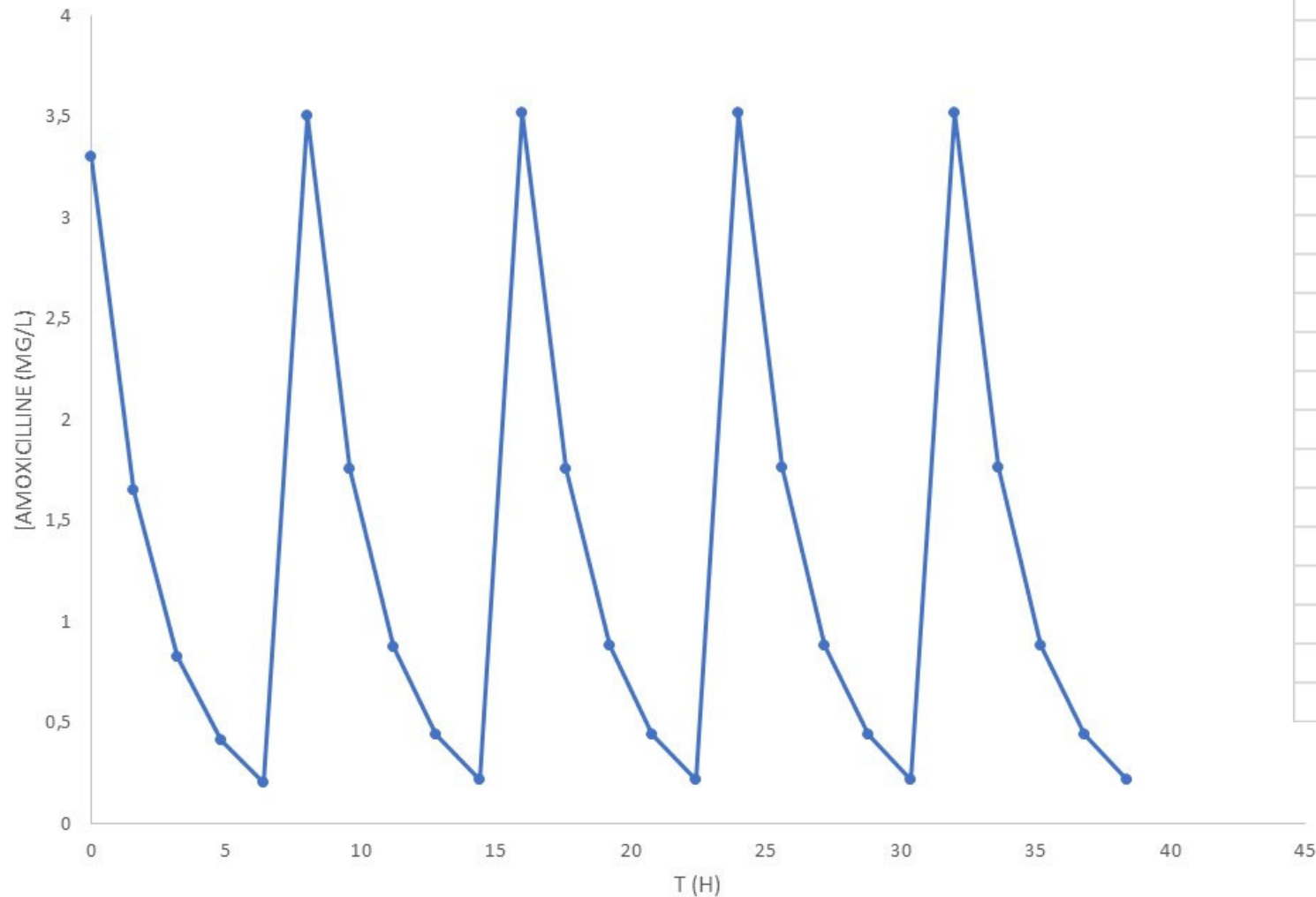
Een paar vingeroefeningen



- Hoe ziet deze curve eruit bij meervoudige dosering van 3dd500 mg?

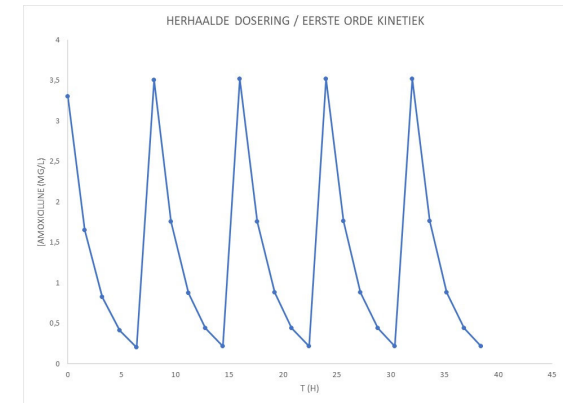
CTC AMOXICILLINE

HERHAALDE DOSERING / EERSTE ORDE KINETIEK



t (h)	[amoxicilline] (mg/L)
0	3,300
1,6	1,650
3,2	0,825
4,8	0,413
6,4	0,206
8	3,506
9,6	1,753
11,2	0,877
12,8	0,438
14,4	0,219
16	3,519
17,6	1,760
19,2	0,880
20,8	0,440
22,4	0,220
24	3,520
25,6	1,760
27,2	0,880
28,8	0,440
30,4	0,220
32	3,520
33,6	1,760
35,2	0,880
36,8	0,440
38,4	0,220

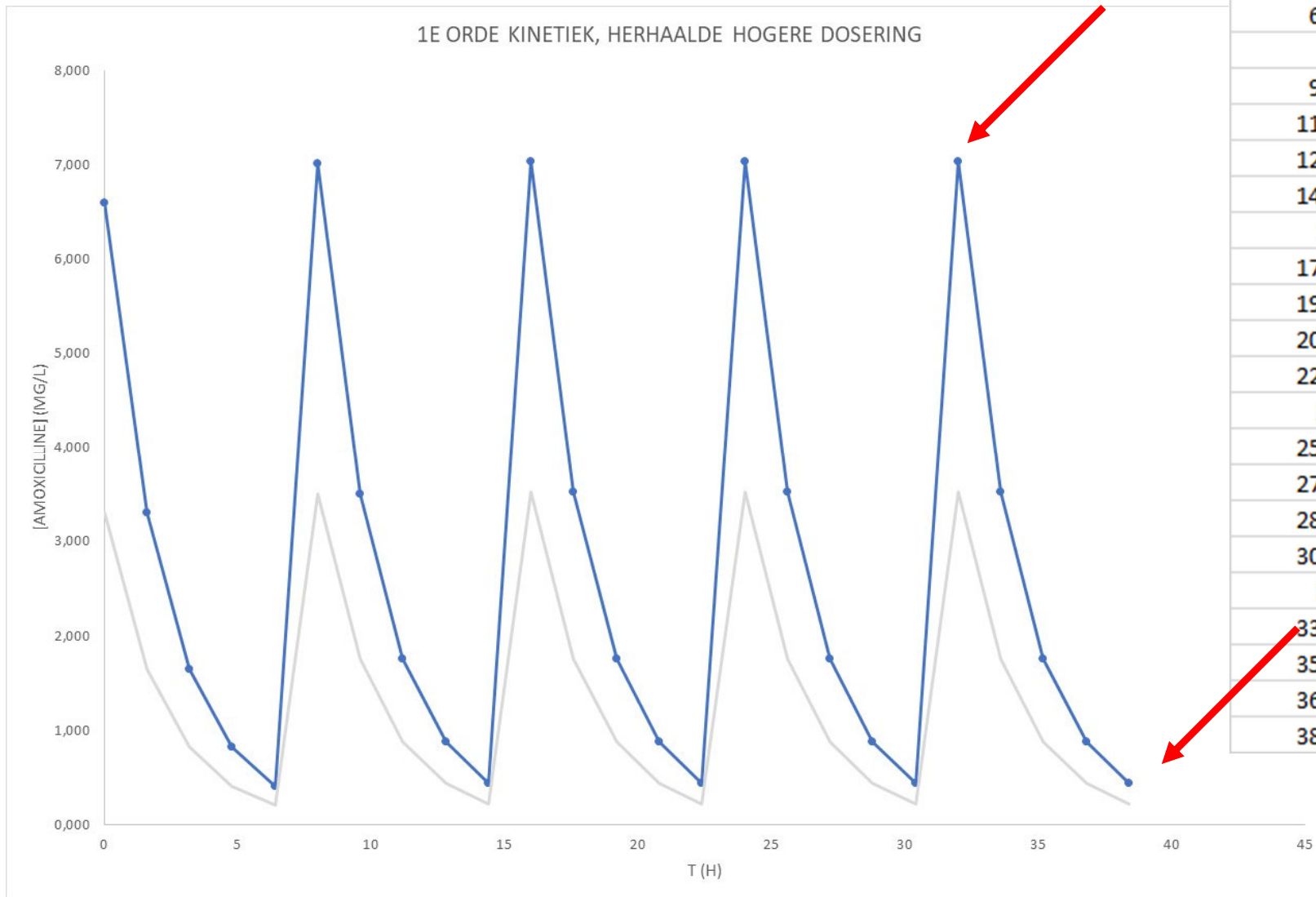
Een paar vingeroefeningen



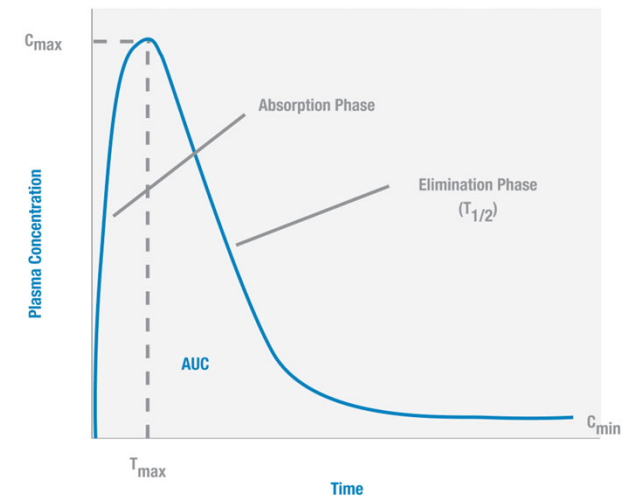
- Hoe ziet deze curve eruit bij meervoudige dosering van 3dd500mg?
- En bij een meervoudige hogere dosering van bijv. 3dd1000mg?

<http://kryski.com/wp-content/uploads/2013/03/MCQ-Pharmacokinetics-TherapeuticWindow-v2-copy.jpg>

CTC AMOXICILLINE



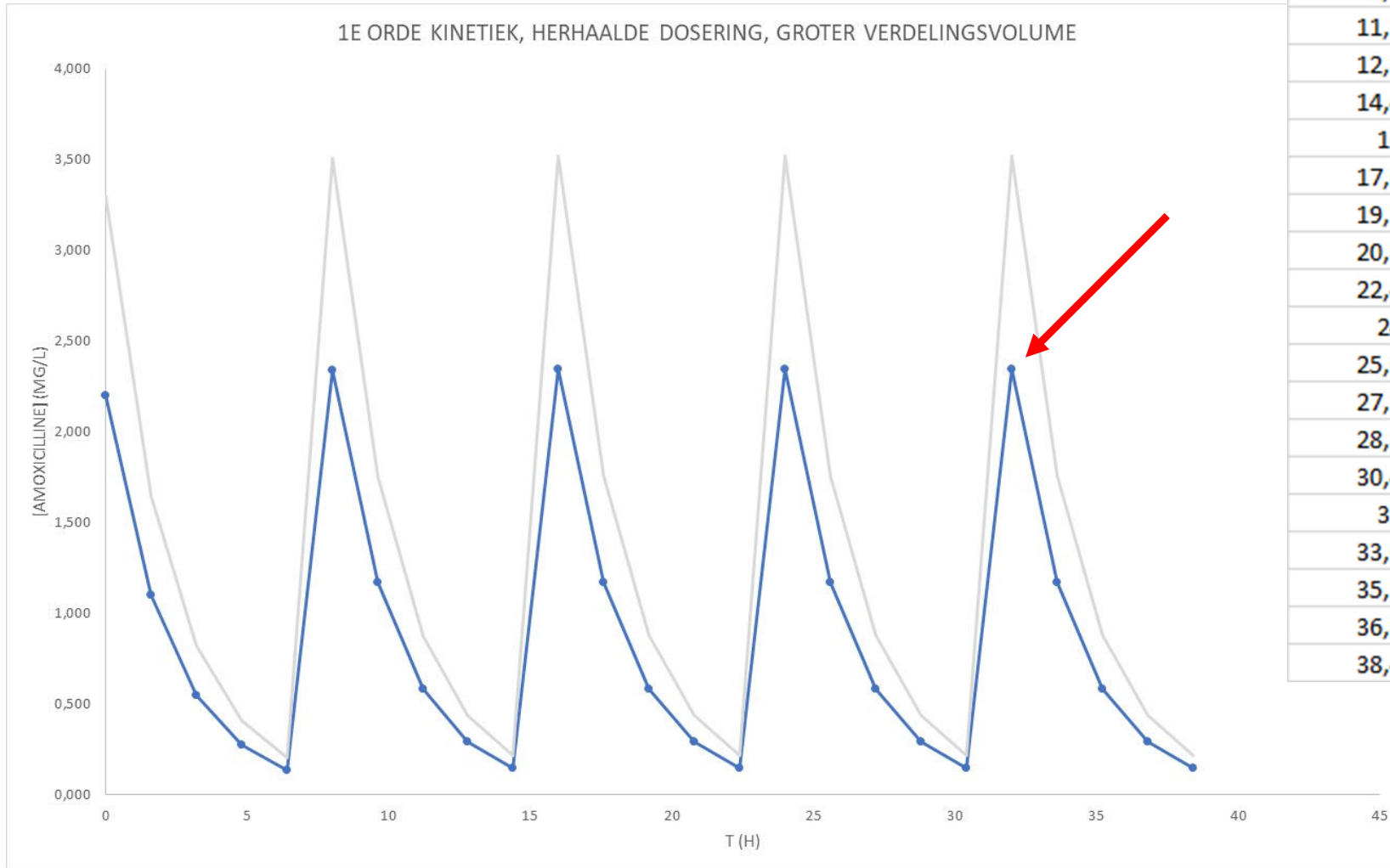
Een paar vingeroefeningen



- Hoe ziet deze curve eruit bij meervoudige dosering van 3dd500mg?
- En bij een meervoudige hogere dosering van bijv. 3dd1000mg?
- En bij een groter verdelingsvolume?

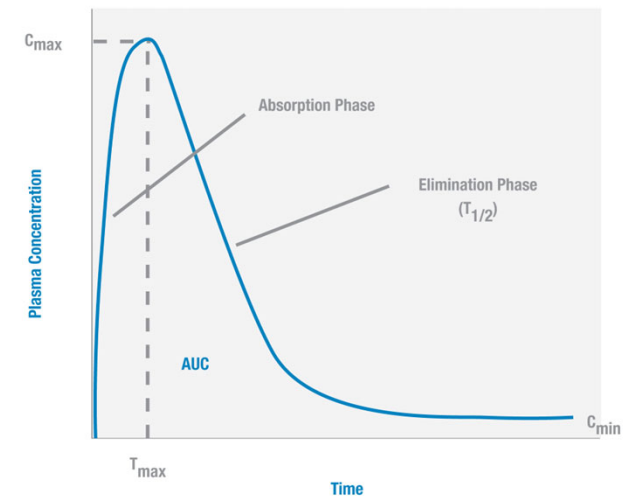
<http://kryski.com/wp-content/uploads/2013/03/MCQ-Pharmacokinetics-TherapeuticWindow-v2-copy.jpg>

CTC AMOXICILLINE



t (h)	[amoxicilline] (mg/L)
0	2,200
1,6	1,100
3,2	0,550
4,8	0,275
6,4	0,138
8	2,338
9,6	1,169
11,2	0,584
12,8	0,292
14,4	0,146
16	2,346
17,6	1,173
19,2	0,587
20,8	0,293
22,4	0,147
24	2,347
25,6	1,173
27,2	0,587
28,8	0,293
30,4	0,147
32	2,347
33,6	1,173
35,2	0,587
36,8	0,293
38,4	0,147

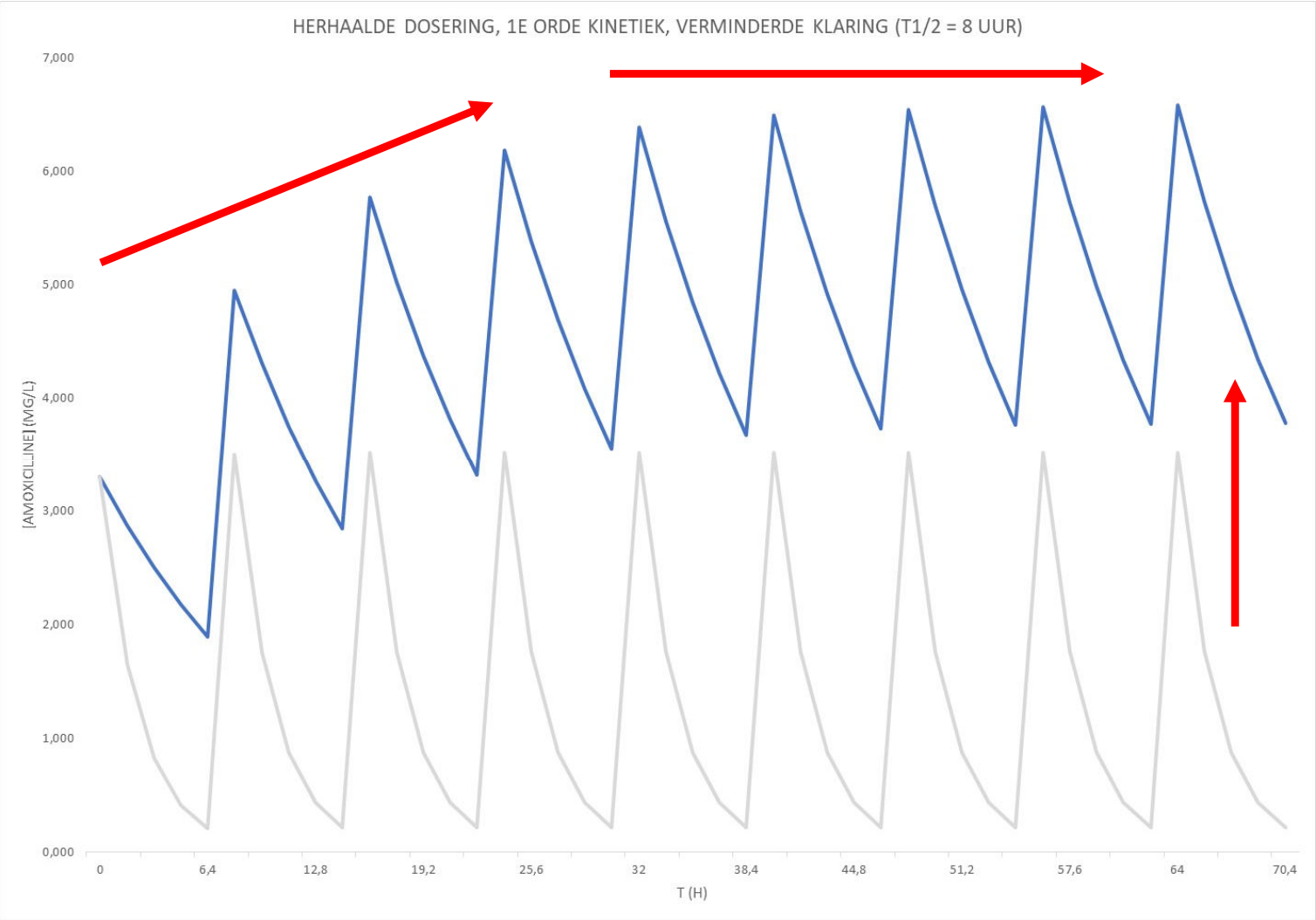
Een paar vingeroefeningen



- Hoe ziet deze curve eruit bij meervoudige dosering van 3dd500mg?
- En bij een meervoudige hogere dosering van bijv. 3dd1000mg?
- En bij een groter verdelingsvolume bij 3dd500mg?
- En bij een gestoorde eliminatie?

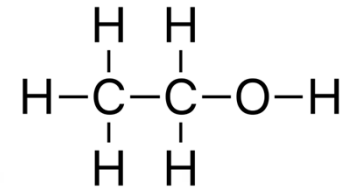
<http://kryski.com/wp-content/uploads/2013/03/MCQ-Pharmacokinetics-TherapeuticWindow-v2-copy.jpg>

CTC AMOXICILLINE



t (h)	[amoxicilline] (mg/L)
0	3,300
1,6	2,873
3,2	2,501
4,8	2,177
6,4	1,895
8	4,950
9,6	4,309
11,2	3,751
12,8	3,266
14,4	2,843
16	5,775
17,6	5,027
19,2	4,377
20,8	3,810
22,4	3,317
24	6,188
25,6	5,387
27,2	4,690
28,8	4,083
30,4	3,554
32	6,394
33,6	5,566
35,2	4,846
36,8	4,218
38,4	3,672
40	6,4969
41,6	5,656
43,2	4,924
44,8	4,286
46,4	3,731
48	6,5484
49,6	5,701
51,2	4,963
52,8	4,320
54,4	3,761
56	6,5742
57,6	5,723
59,2	4,982
60,8	4,337
62,4	3,776
64	6,5871
65,6	5,734
67,2	4,992
68,8	4,346
70,4	3,783

VOORBEELD NULDE ORDEKINETIEK



Ethanol

- Afbraaksnelheid niet afhankelijk van concentratie
- $R = k * [\text{EtOH}]^0 = k$



- Klaring: 10-30 gram/uur; 0,15-0,25 promille/uur

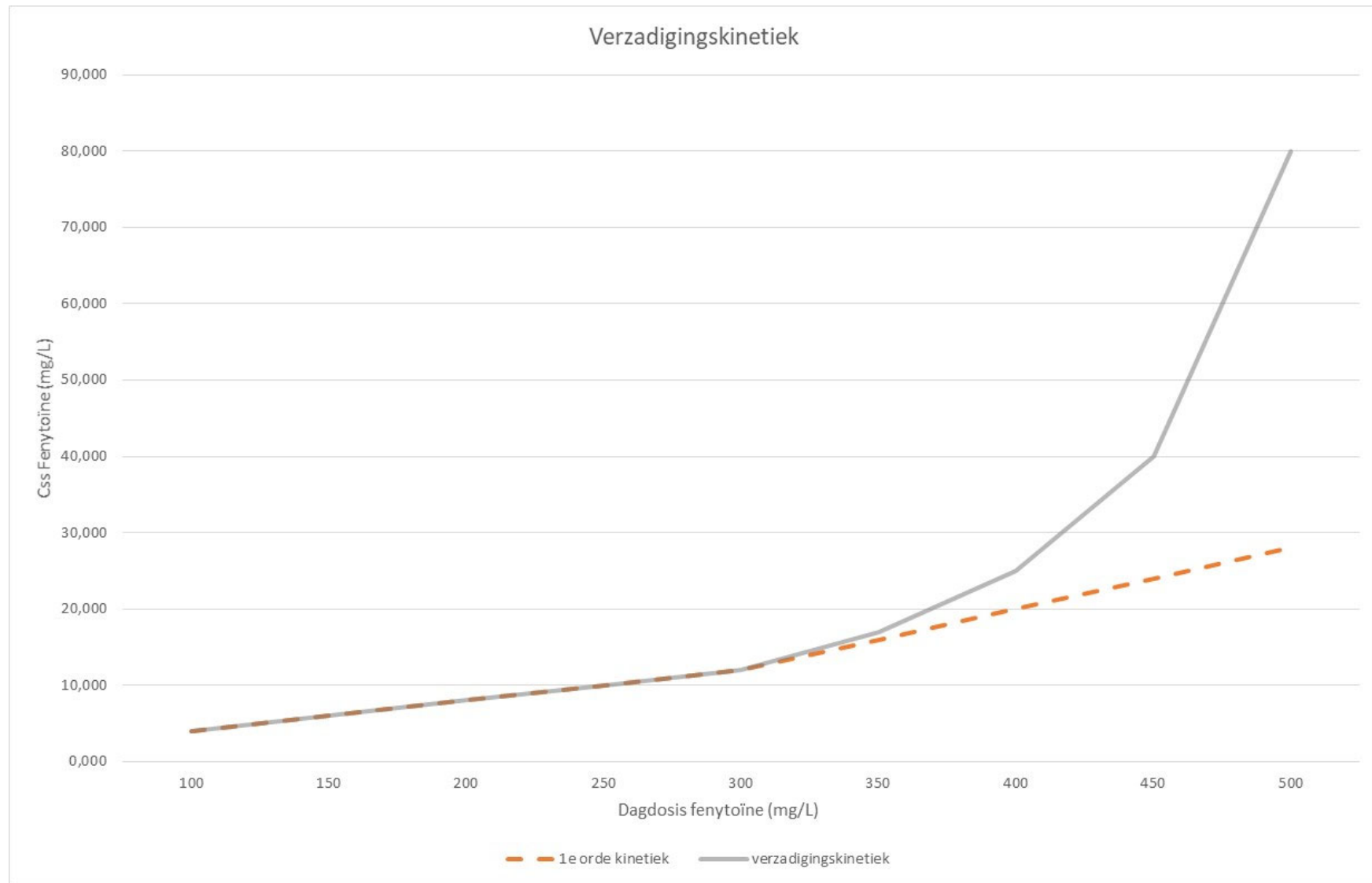
HOE KAN DAT?

- Verzendigingskinetiek
 - Enzymsysteem werkt volop bij blootstelling aan EtOH
 - Adaptatie bij intensief gebruik
 - Vergroting enzymcapaciteit
 - Uitgaande van regelmatige, 'normale' ethanolinname → maximale adaptatie bereikt
 - Dus zonder dat er sprake is van problematische ethanolinname al maximale klaring
- Ander voorbeeld verzadigingskinetiek: fenytoïne

VERZADIGINGSKINETIEK: FENYTOÏNE

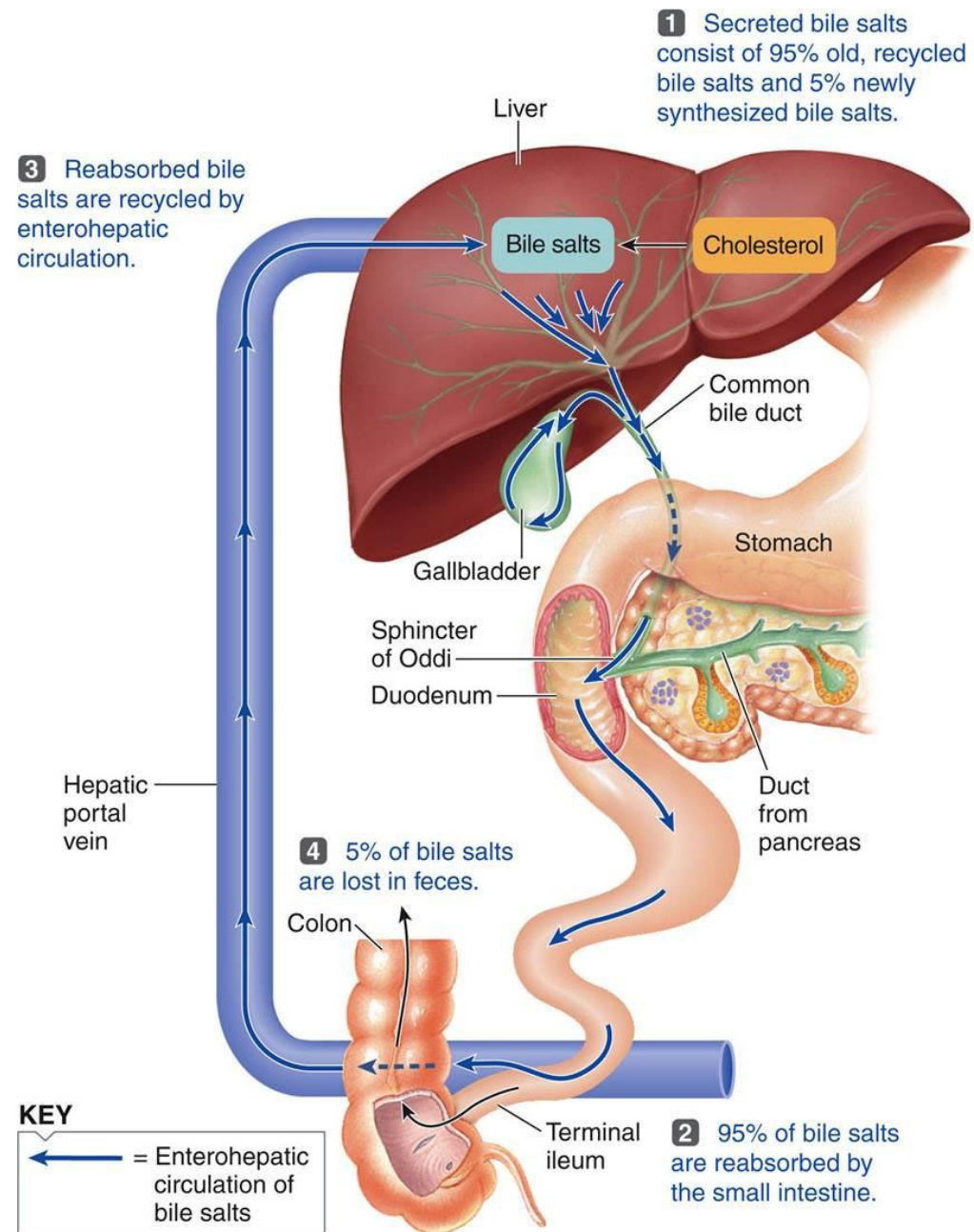


VERZADIGINGSKINETIEK FENYTOÏNE



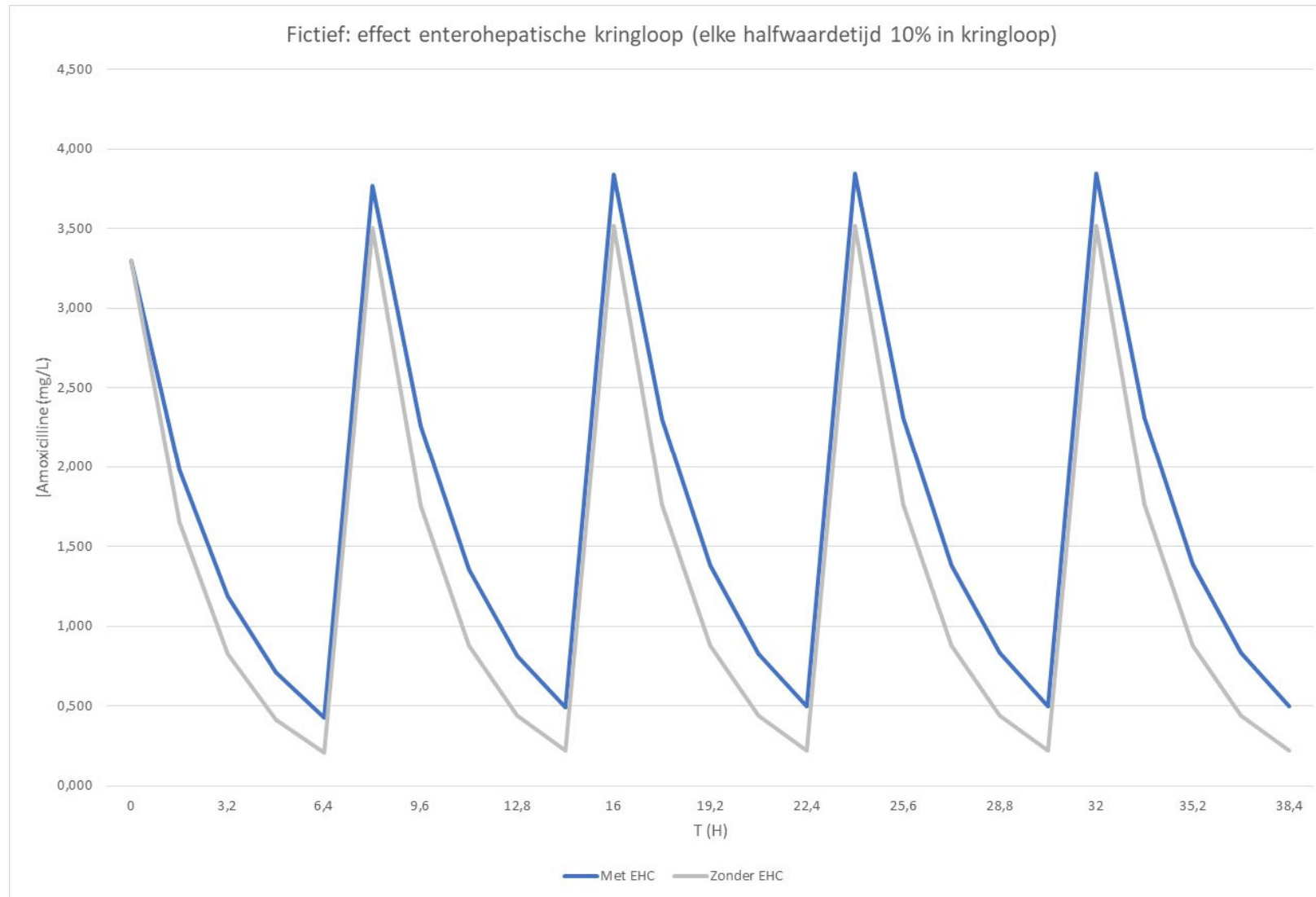
ENTERO- HEPATISCHE KRINGLOOP

Voorbeeld RA
- Leflunomide



<http://www.gestaltreality.com/wp-content/uploads/2013/09/enterohepatic-recirculation.jpg>

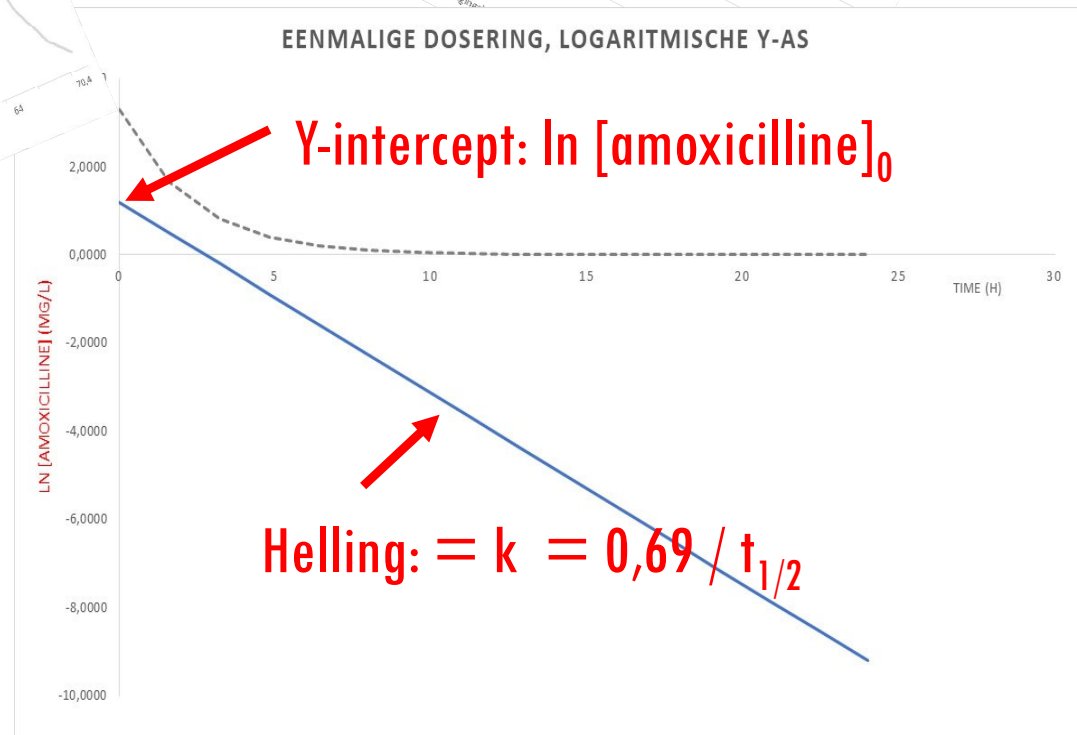
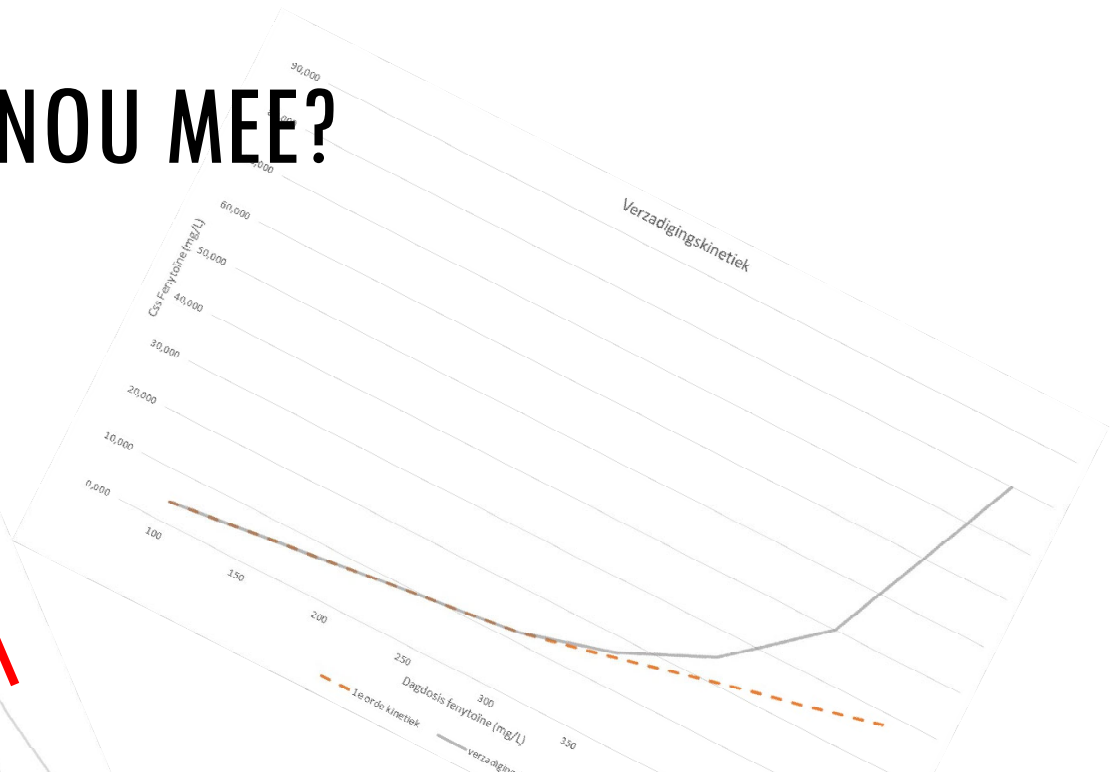
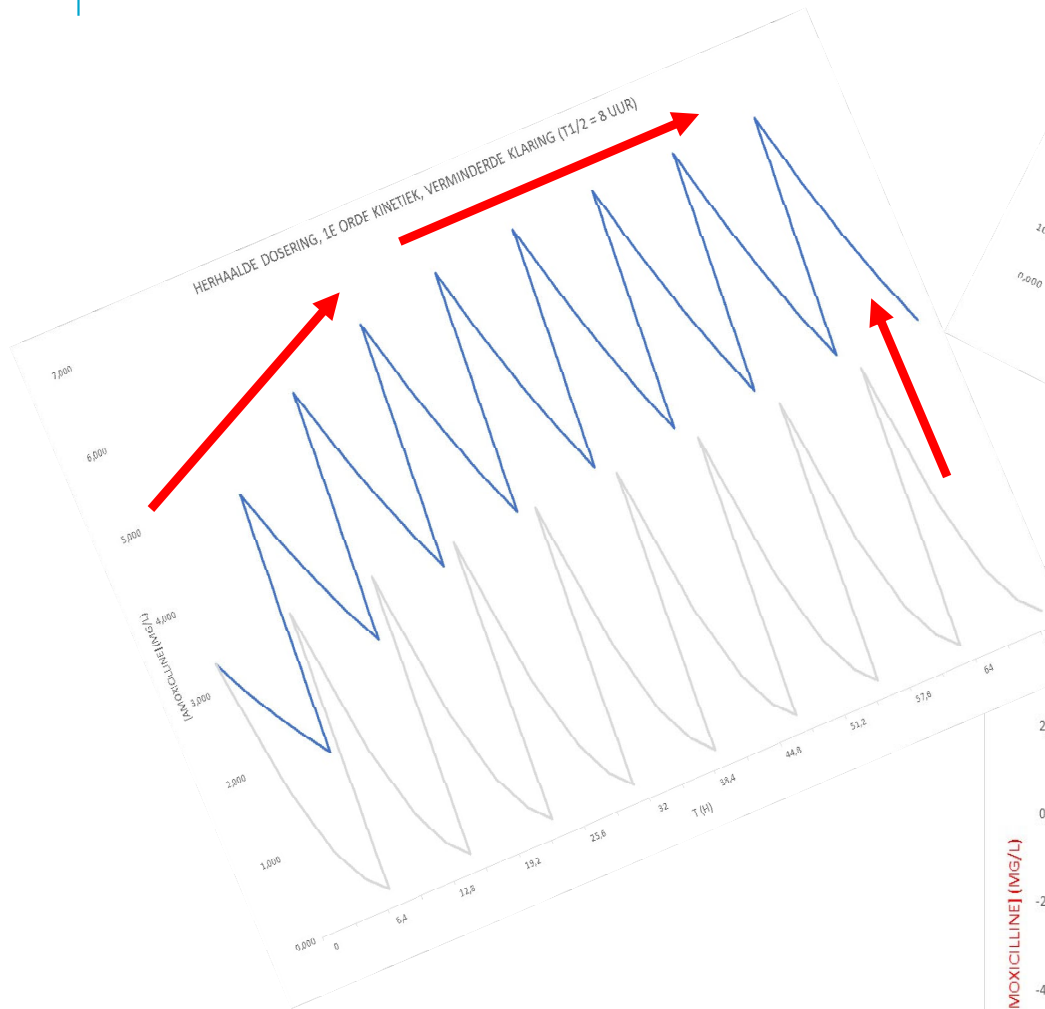
INVLOED EHC OP CONCENTRATIEBELOOP



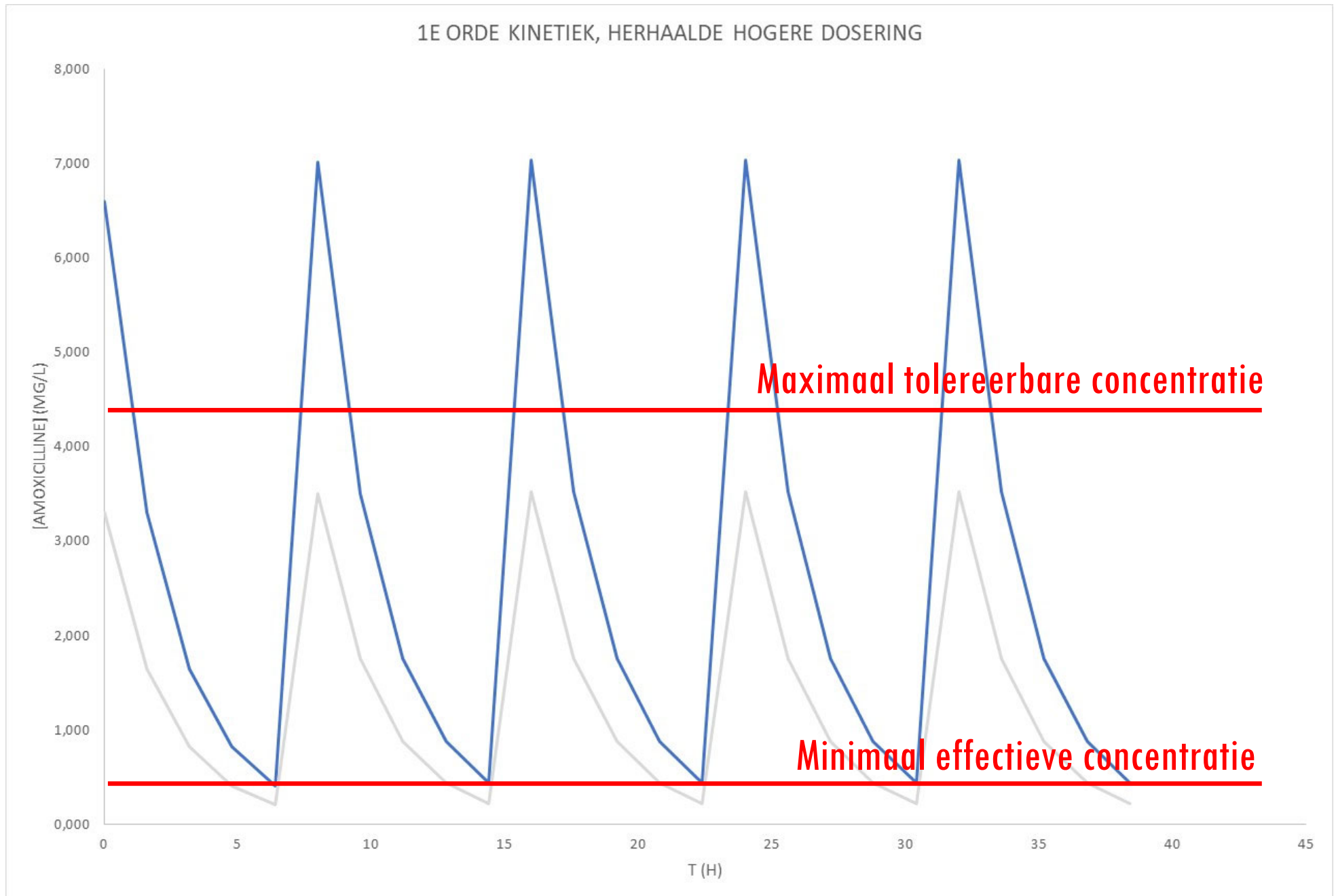
BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID

- Dosis MIN
 - Onvolledige absorptie MIN
 - Afbraak bij absorptie MIN
 - Afbraak in bloed na absorptie MIN
 - First-pass effect
-
- Fractie van de toegediende dosis die onveranderd de systemische circulatie bereikt

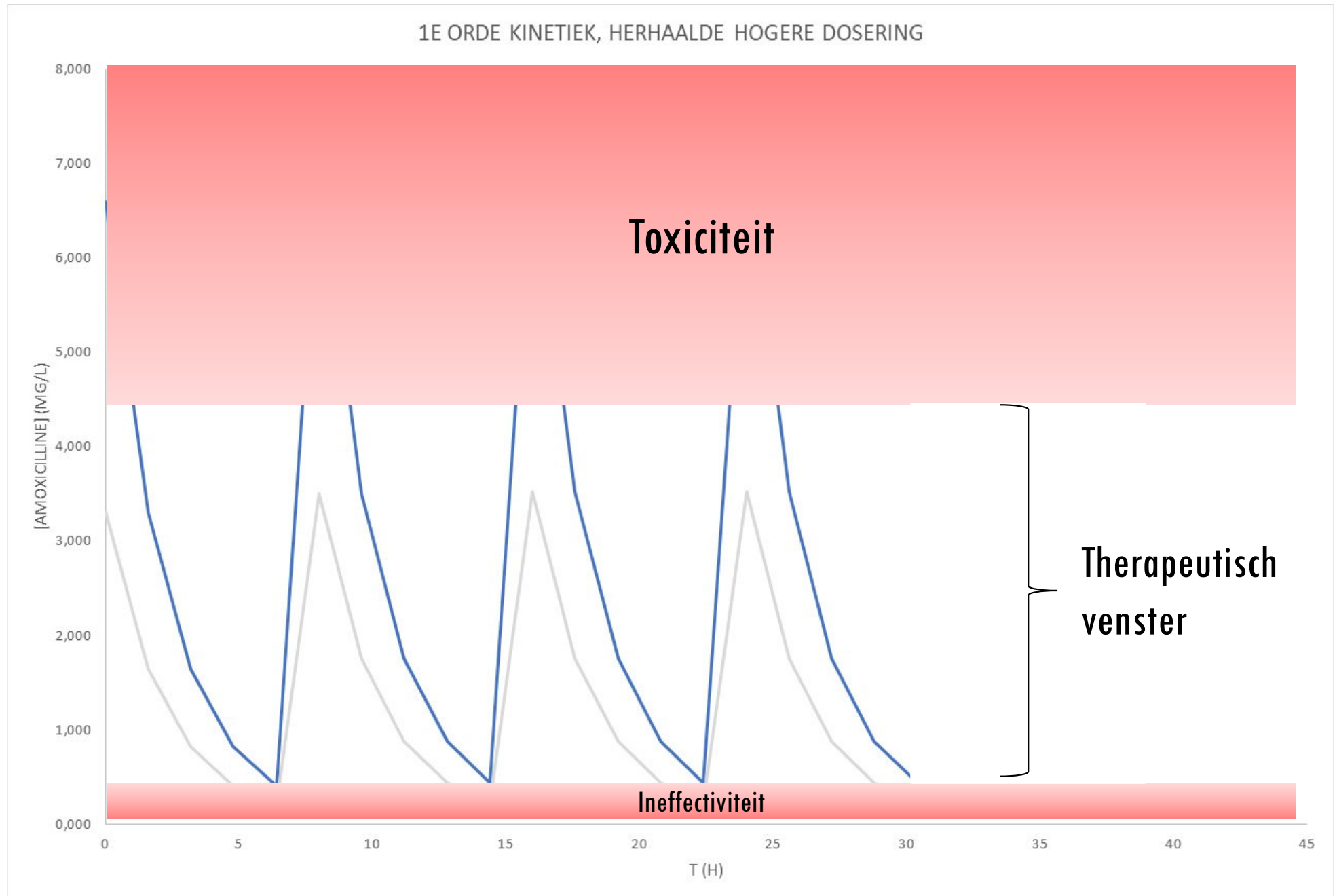
WAT MOETEN WE HIER NOU MEE?



VERTALING VAN KINETIEK NAAR EFFECT

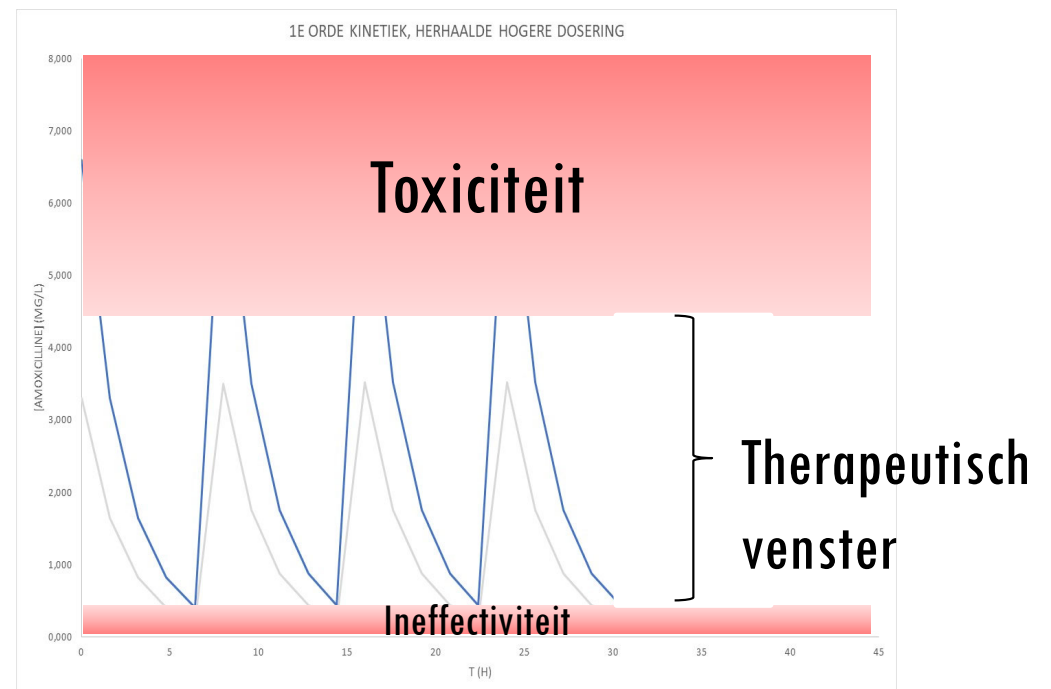


VERTALING VAN KINETIEK NAAR EFFECT



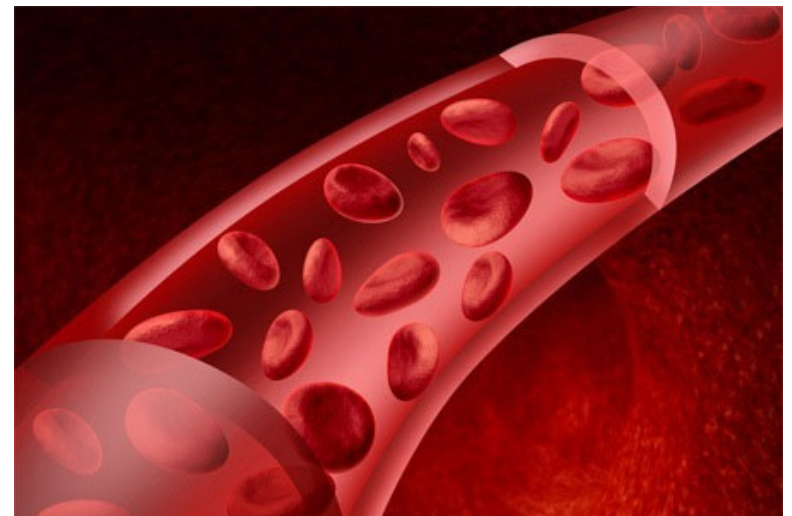
Overwegingen bij het 'therapeutic window'

- Hoe groot is het TW bij paracetamol?
- En bij metoprolol?
- En bij lithium?
- En bij carbamazepine?

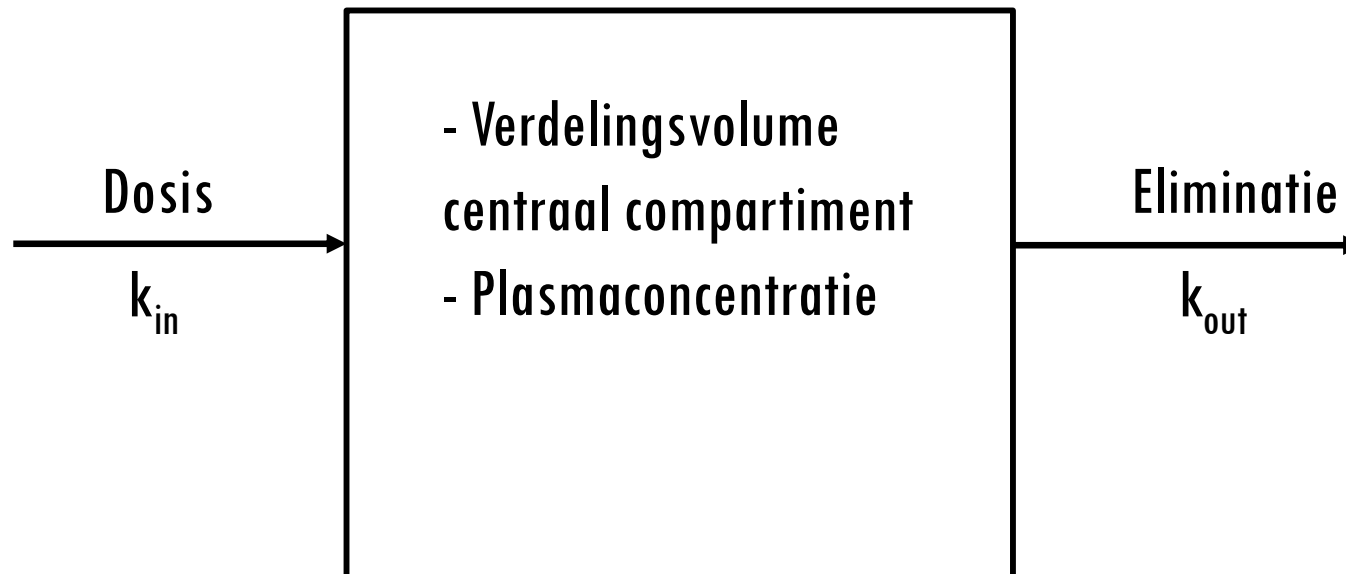


MAAR: SERUMCONCENTRATIE IS ZELDEN INTERESSANT

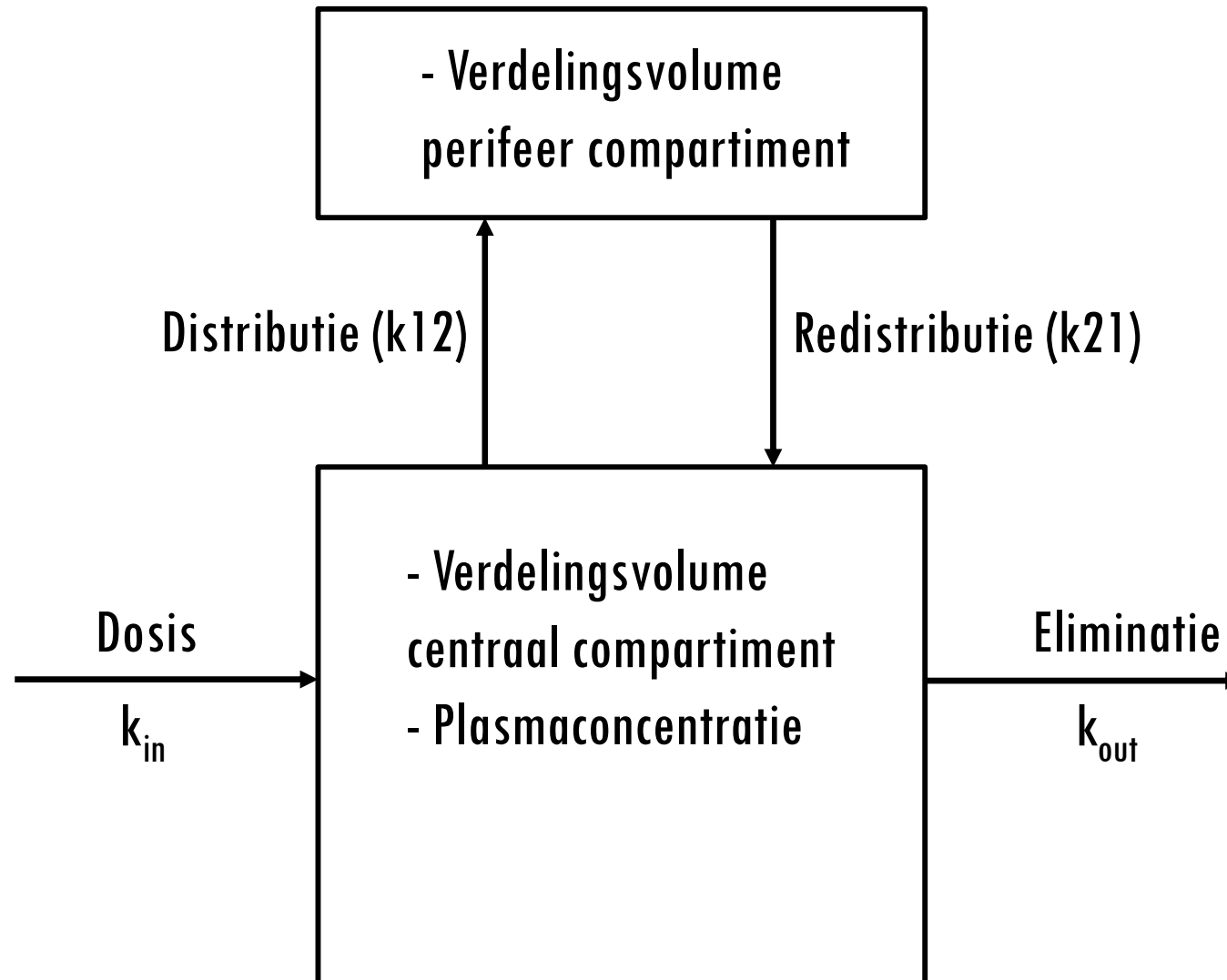
- Tot nu toe: serumconcentratie = maat voor effectiviteit/toxiciteit
- Onterechte aanname in veel gevallen
 - Anti-epileptica
 - Antibiotica
 - Psychofarmaca
- Kennis relatie bloedconcentratie en concentratie op plaats van werking van belang
- Modelmatige benadering



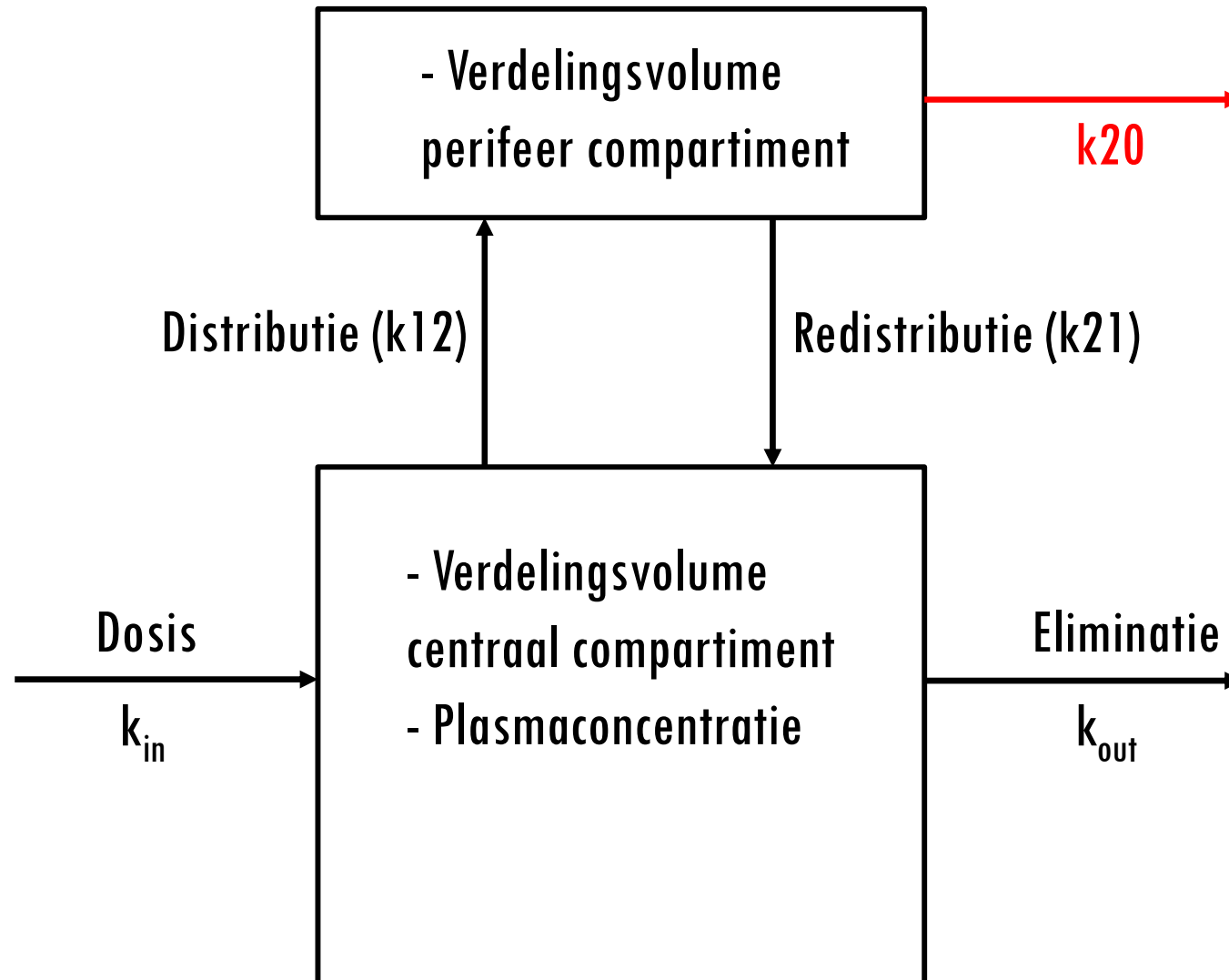
PK MODELLING: NON-COMPARTMENT MODEL



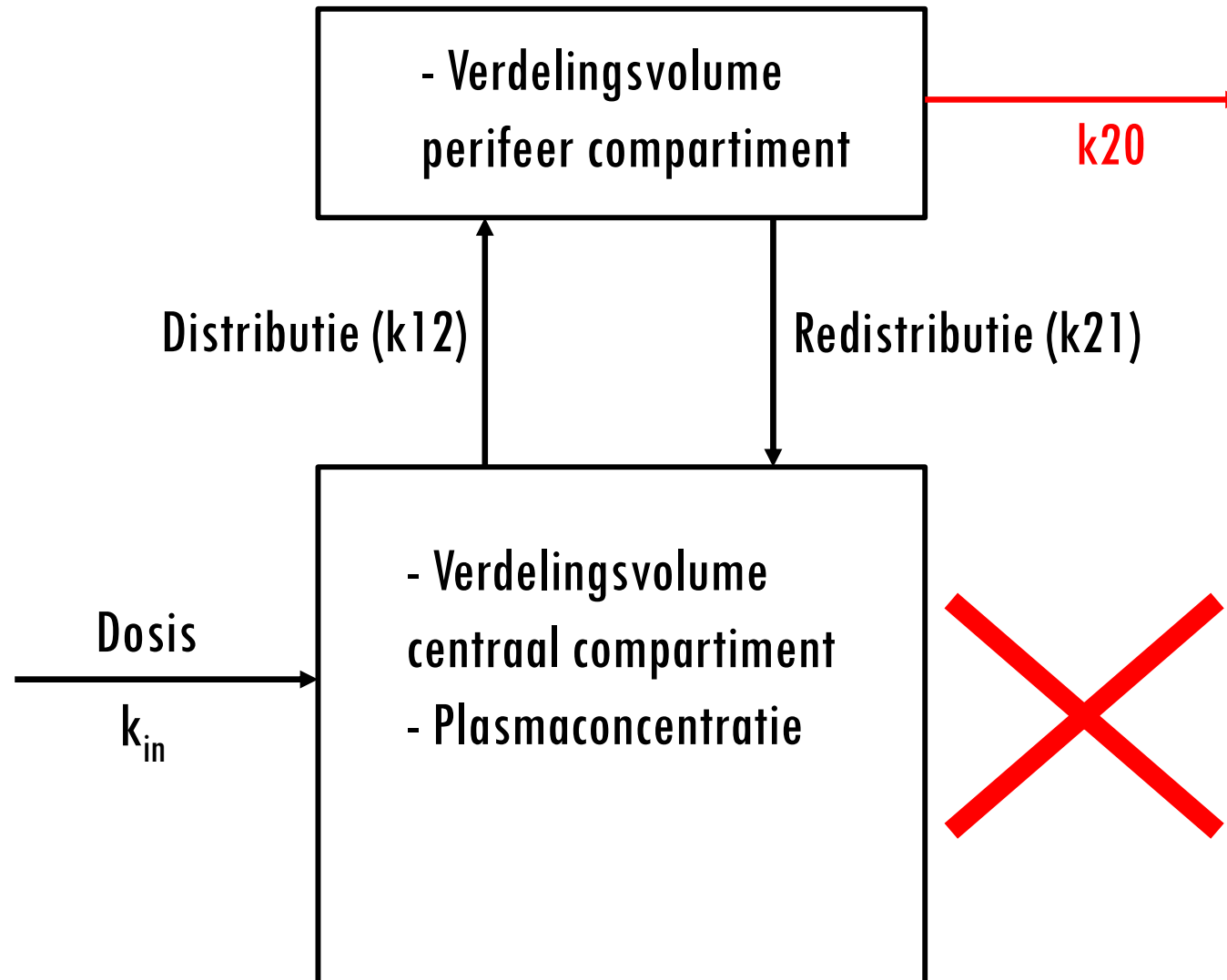
PK MODELLING: 2-COMPARTMENTENMODEL (1)



PK MODELLING: 2-COMPARTMENTENMODEL (2)



PK MODELLING: 2-COMPARTMENTENMODEL (3)

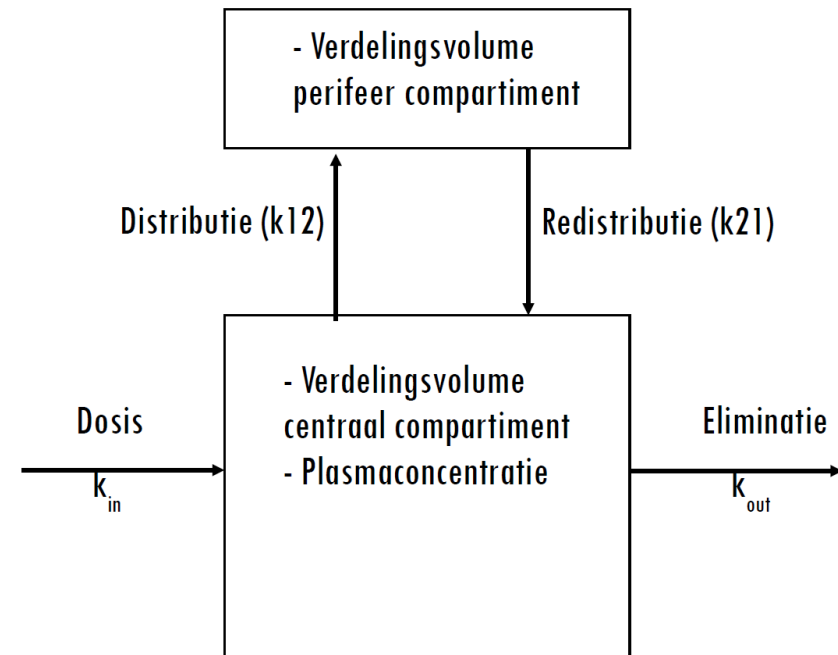


PK MODELLING

- En zo door naar: 3-, 4- of meer compartimentenmodellen
- Waarom nuttig?
- Massabalans berekening bij ontwikkeling van geneesmiddelen
 - Waar blijft wat?
 - Voorbeeld digoxine

PK MODEL DIGOXINE

- Dosis: 0,25 mg
- C_{ss} : 0,5 microgr/l = 0,0005 mg/L
- Verdelingsvolume: $0,25 \text{ mg} / 0,0005 \text{ mg/L} = 500 \text{ l}$
- Dat is een fysiologisch niet-bestaand volume
- Terug naar het 2-C PK-model



PK MODEL DIGOXINE

Over toxicologie.org



UMC Utrecht
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum



Toxicologie behandelinformatie

Kinetiek

Absorptie:

Oraal: 55-75%, voedsel vertraagt de absorptie. Piekplasmaconcentratie wordt na 1-3 uur bereikt. Distributie naar de weefsels is vertraagd na acute overdosis (normale distributie halfwaardetijd is 30-60 min.). Het is mogelijk dat toxiciteit bij een acute overdosis ook vertraagd tot uiting komt.

Vd:

Pasgeborenen 5-10 L/kg, kinderen tot 2 jaar: 8-16 L/kg, kinderen 2-10 jaar: 8-13 L/kg, volwassenen 5-8 L/kg. Bij nierfalen en hypothyreoïdie neemt het verdeelvolumen af, bij terminaal nierfalen: 4-6 L/kg.

Eiwitbinding:

25-34%

Weefselbinding:

De concentratie digoxine in het hart is 15-20 keer hoger dan die in het plasma. Van de totale dosis bevindt ca 65% zich in de skeletspieren.

Eliminatie:

Digoxine wordt primair via de nieren uitgescheiden (60-80%, onveranderd). Zowel door glomerulaire filtratie als tubulaire excretie. De entero-hepatische kringloop is ca. 30%. De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen is 36-50 uur en sterk afhankelijk van de nier- en schildklierfunctie, bij terminaal nierfalen: 120 uur; pasgeborenen 35-70 uur, kinderen tot 2 jaar: 18-36 uur, kinderen 2-10 jaar: 36 uur.

Plasma concentraties:

Therapeutische concentraties: 0,8 – 2,0 microg/l (minimaal 6 uur na de gift), toxische concentraties: > 2,0. Leeftijds-afhankelijke verschillen met betrekking tot digitalis toxiciteit zijn controversieel, waarbij gezonde kinderen een hogere eenmalige dosis lijken te kunnen verdragen dan volwassenen.

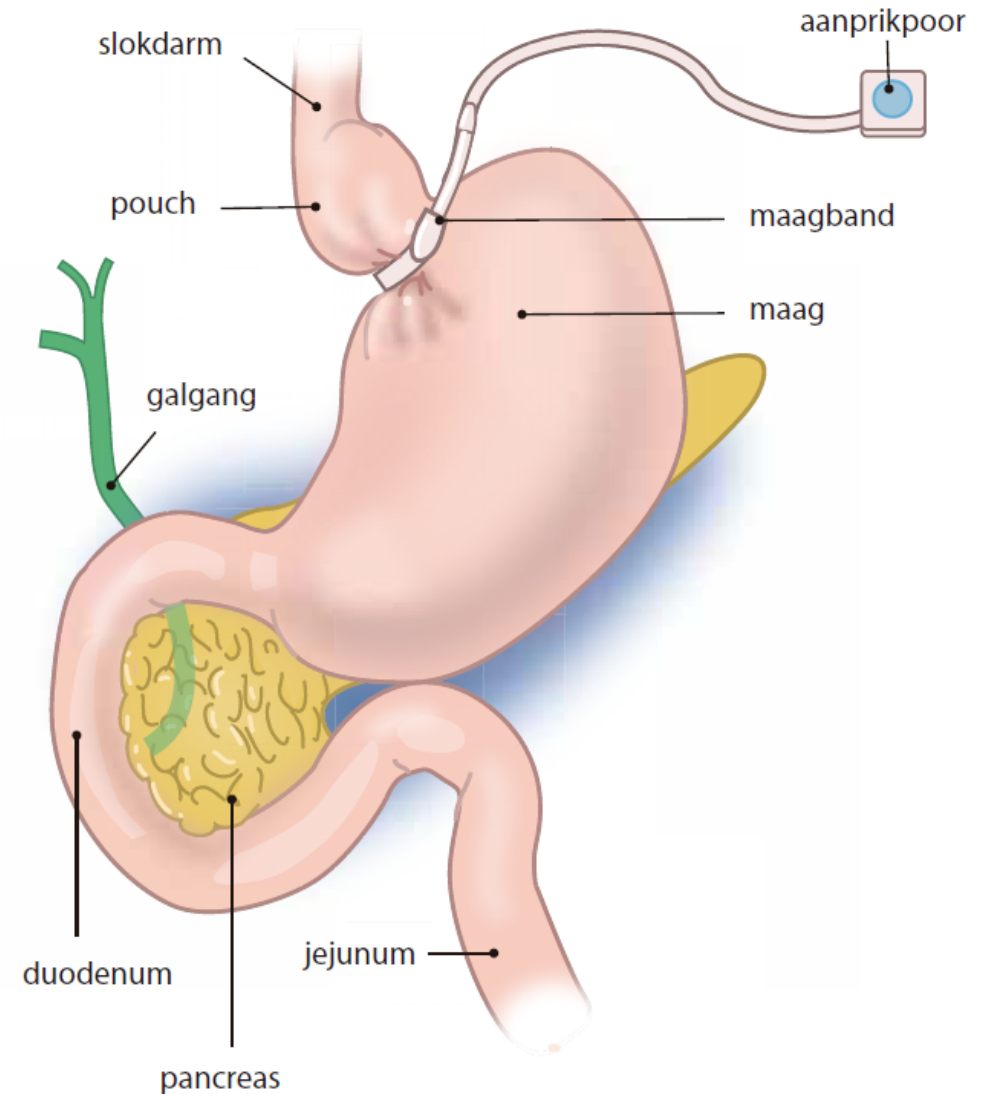
PK NA BARIATRISCHE CHIRURGIE

- Indicatie voor bariatrische ingreep
 - BMI > 40 kg/m²
 - BMI > 35 kg/m² plus comorbiditeit
- Doel bariatrische ingreep
 - Normalisatie metabolisme
 - Gewichtsverlies
 - Vermindering/genezing comorbiditeiten
- Door combinatie van restrictie en malabsorptie

TECHNIEKEN: MAAGBAND

Kenmerken

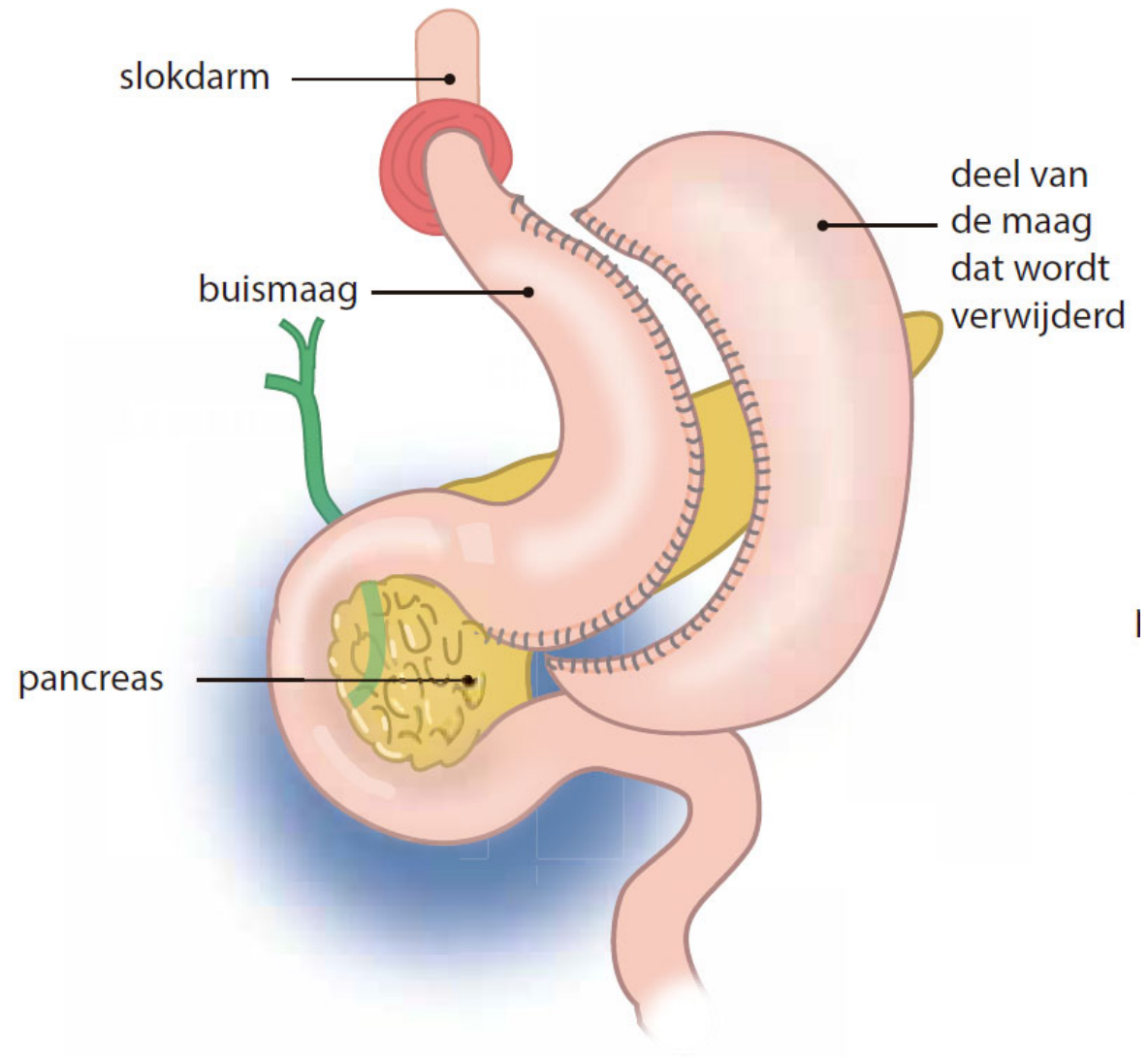
- Restrictieve ingreep
- Reversibel
- Adjustable



TECHNIEKEN: GASTRIC SLEEVE

Kenmerken

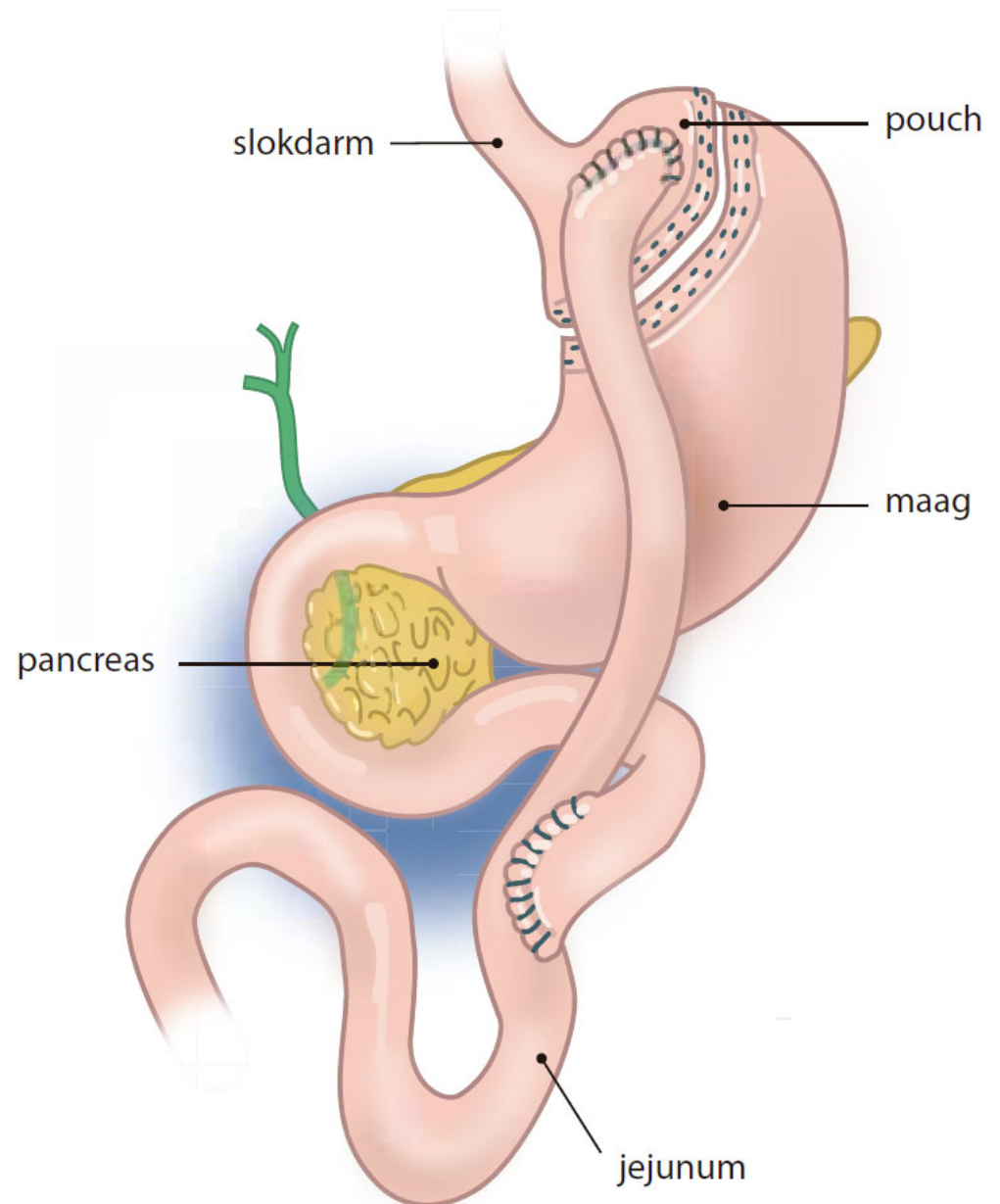
- Restrictief-malabsorptief
- Irreversibel



TECHNIEKEN: ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS (RYGB)

Kenmerken

- Restrictief-malabsorptief
- Reversibel

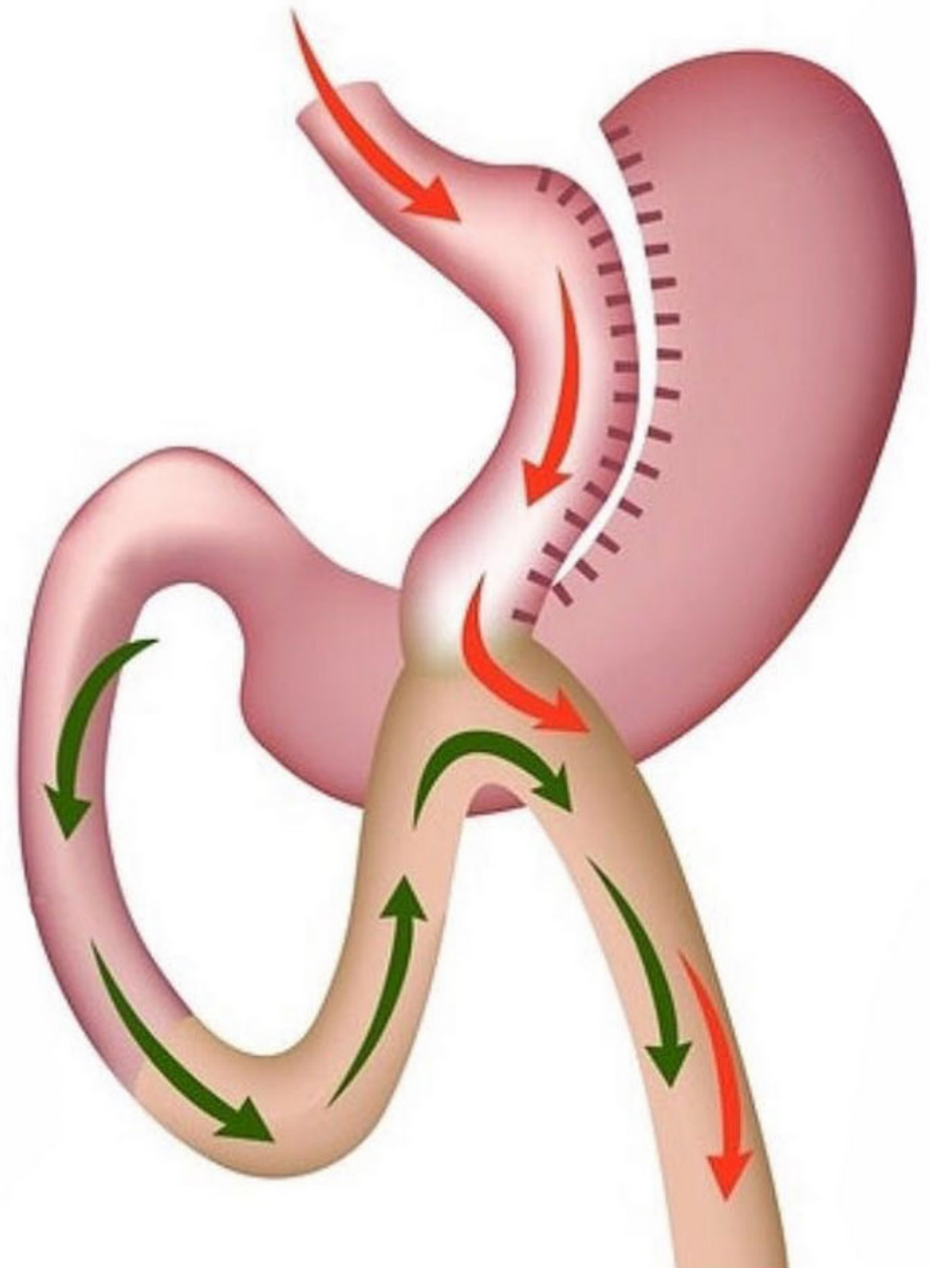


Yska JP, et al. PIL 2017

TECHNIEKEN: MINI GASTRIC BYPASS (RYGB)

Kenmerken

- Restrictief-malabsorptief
- Reversibel



GEVOLGEN BARIATRISCHE INGREEP VOOR PK

verandering	gastric sleeve	RYGB
kleiner distributievolume	√	√
verhoogde pH in de maag	√	√
verminderde 'gastric mixing'	√	√
verminderde blootstelling maagenzymen	√	√
maaglediging	versneld	vertraagd
kleiner oppervlak voor absorptie		√
minder blootstelling aan galzouten en gewijzigde enterohepatische kringloop		√
verminderde functie drugtransporters in de darmwand		√
verkorte intestinale transittijd		√

KUN JE HET PK-EFFECT VOORSPELLEN?

- **Metformine**
 - Voorkeursbehandeling DM2
 - Absorptie
 - In bovenste MDK
 - Transporter-afhankelijk
 - Snel verzadigbaar
 - Trage absorptie
 - Onvolledige absorptie (26-60% BB)
- **Hypothese: RYGB groot risico op verminderde absorptie**

PK VAN METFORMINE NA RYGB

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Gastric Bypass Surgery on the Absorption and Bioavailability of Metformin

RAJ S. PADWAL, MD, MSc¹
RANIAH Q. GABR, MSc²
ARYA M. SHARMA, MD, PhD¹
LEE-ANN LANGKAAS, LPN³

DAN W. BIRCH, MD⁴
SHAHZEER KARMALI, MD⁴
DION R. BROCKS, PhD²

Diabetes Care 34:1295–1300, 2011

PK VAN METFORMINE NA RYGB

- AUC = BB
 - Controls: $11,4 \pm 3,6$ microg/h/ml
 - RYGB: $13,7 \pm 6,0$ microg/h/ml
- AUC stijgt
 - I.t.t. hypothese

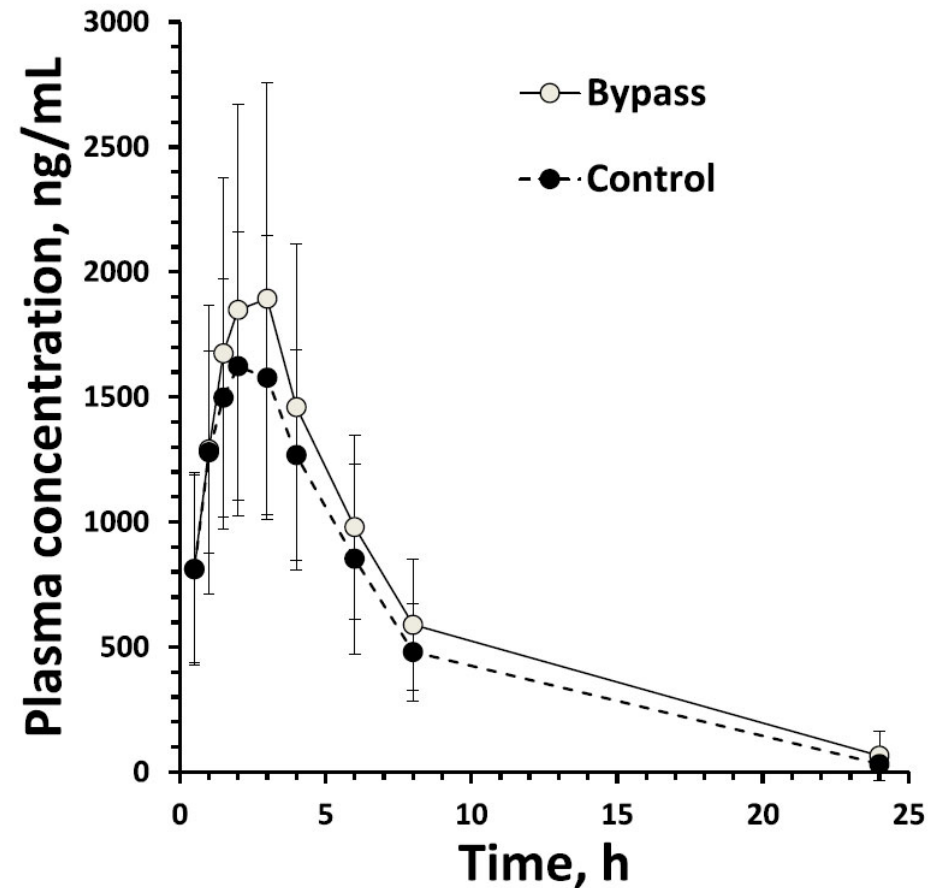


Figure 1—Plasma concentration time curve.

KUN JE HET PK-EFFECT VOORSPELLEN?

OBES SURG (2017) 27:1076–1090

DOI 10.1007/s11695-016-2535-z



REVIEW ARTICLE

RYGB and Drug Disposition: How to Do Better? Analysis of Pharmacokinetic Studies and Recommendations for Clinical Practice

Lorry Hachon^{1,2} • Xavier Declèves^{2,3} • Pauline Faucher⁴ • Claire Carette⁵ •
Célia Lloret-Linares^{1,2}

- Is het PK-effect voorspelbaar o.b.v. geneesmiddelkarakteristiek
 - BSC-klasse
 - Biopharmaceutics Classification System

BSC-KLASSE

- Indeling in categorieën o.b.v.
 - Wateroplosbaarheid
 - Karakteristiek voor membraanpermeabiliteit
- Indeling
 - I: hoge oplosbaarheid en hoge permeabiliteit
 - II: lage oplosbaarheid en hoge permeabiliteit
 - III: hoge oplosbaarheid en lage permeabiliteit
 - IV: lage oplosbaarheid en lage permeabiliteit

Drugs	Drug formulation	Controls	Impact on $T_{\max}$	Impact on $C_{\max}$	Impact on AUC or F or C_{ss}
BCS class I: high-solubility and high-permeability drugs					
Azithromycin	Tablet	Matched controls	=	=	↘
Caffeine	Oral preparation:	Matched controls	↘	↗	=
Levothyroxine	Tablet	Unmatched morbid obese patients	=	=	↗
BCS class II: low-solubility and high-permeability drugs					
Atorvastatin	Tablet	Before and short term after surgery	=	=	=
Atorvastatin	Tablet	Before, short term, and long term after surgery	↗	=	=
Duloxetine	Capsule with	Matched controls	↘	=	↘
BCS class III: high-solubility and low-permeability drugs					
Morphine	Oral solution	Before and after surgery	↘	↗	↗
Digoxin	Tablet	Before and after surgery	↘	=	=
Metformin	Tablet	Matched controls	=	=	F ↗
BCS class IV: low-solubility and low-permeability drugs					
Linezolid	Tablet	Before and after surgery	=	=	↗
Acetylsalicylic acid	Oral solution: from powder	Before and after surgery	↘	↗	↗
Furosemide	NA	Matched controls	↘	=	NA

BARIATRIE EN PK: CONCLUSIE

- Niet voorspelbaar o.b.v. karakteristieken ingreep & medicatie
- Risico op onder- of overbehandeling is aanwezig
- Kennis schiet tekort

REVIEW ARTICLE

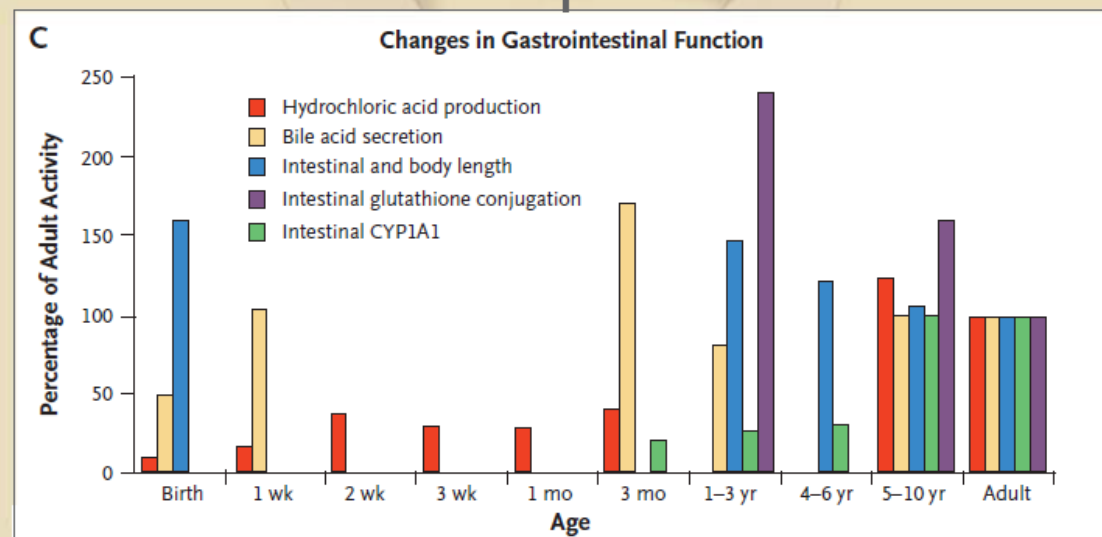
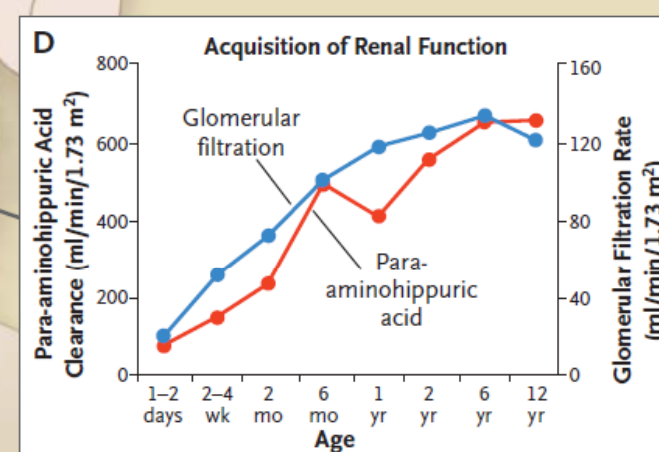
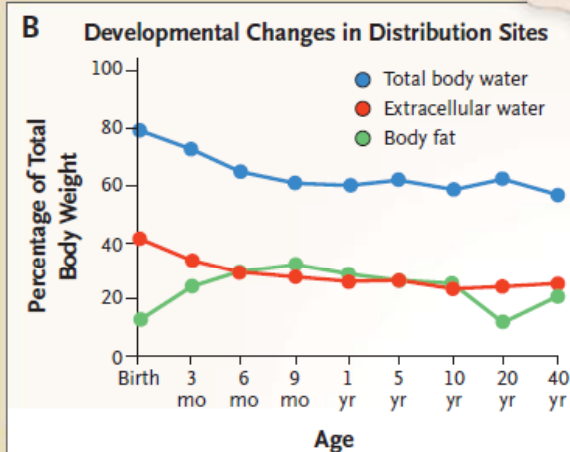
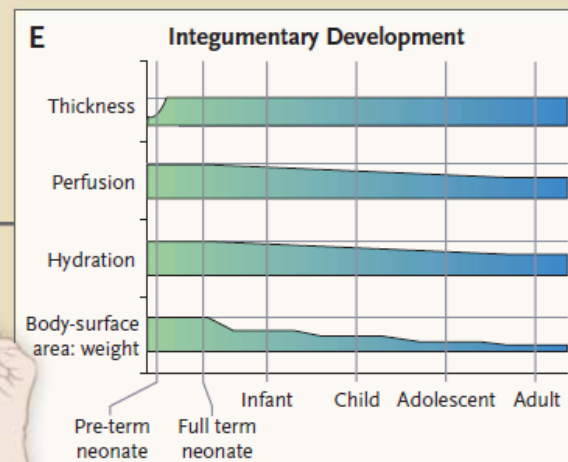
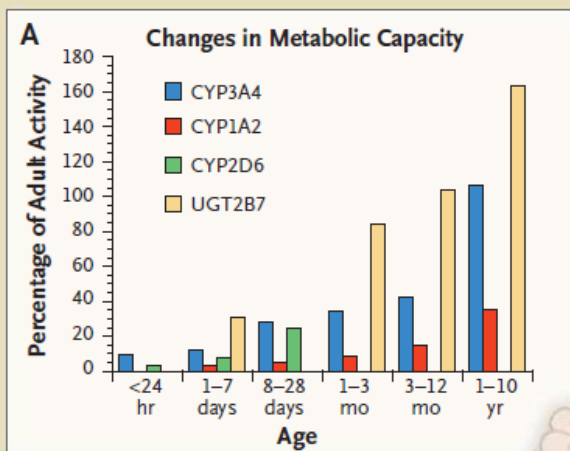
DRUG THERAPY

Alastair J.J. Wood, M.D., *Editor*

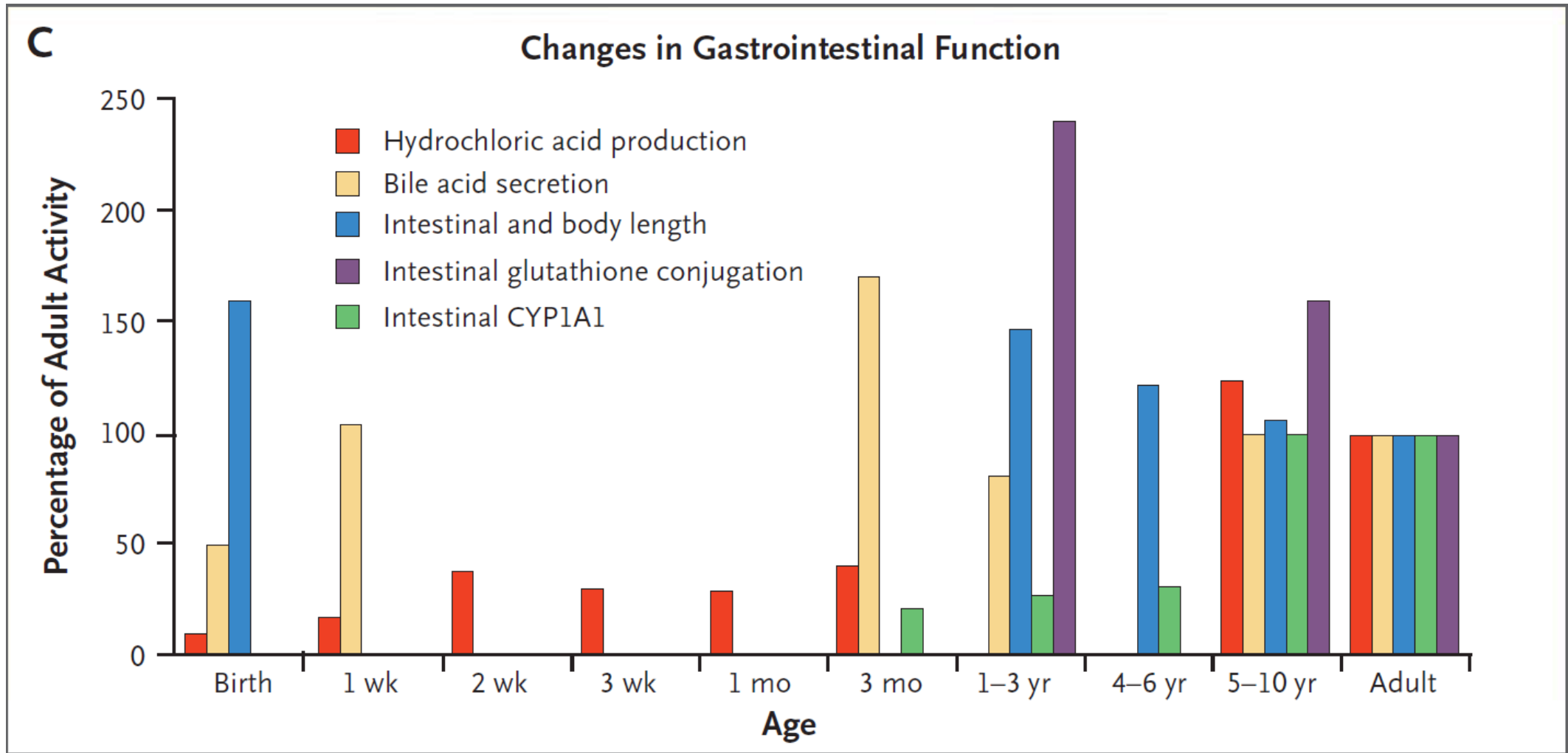
Developmental Pharmacology —
Drug Disposition, Action, and Therapy
in Infants and Children

Gregory L. Kearns, Pharm.D., Ph.D., Susan M. Abdel-Rahman, Pharm.D.,
Sarah W. Alander, M.D., Douglas L. Blowey, M.D.,
J. Steven Leeder, Pharm.D., Ph.D., and Ralph E. Kauffman, M.D.

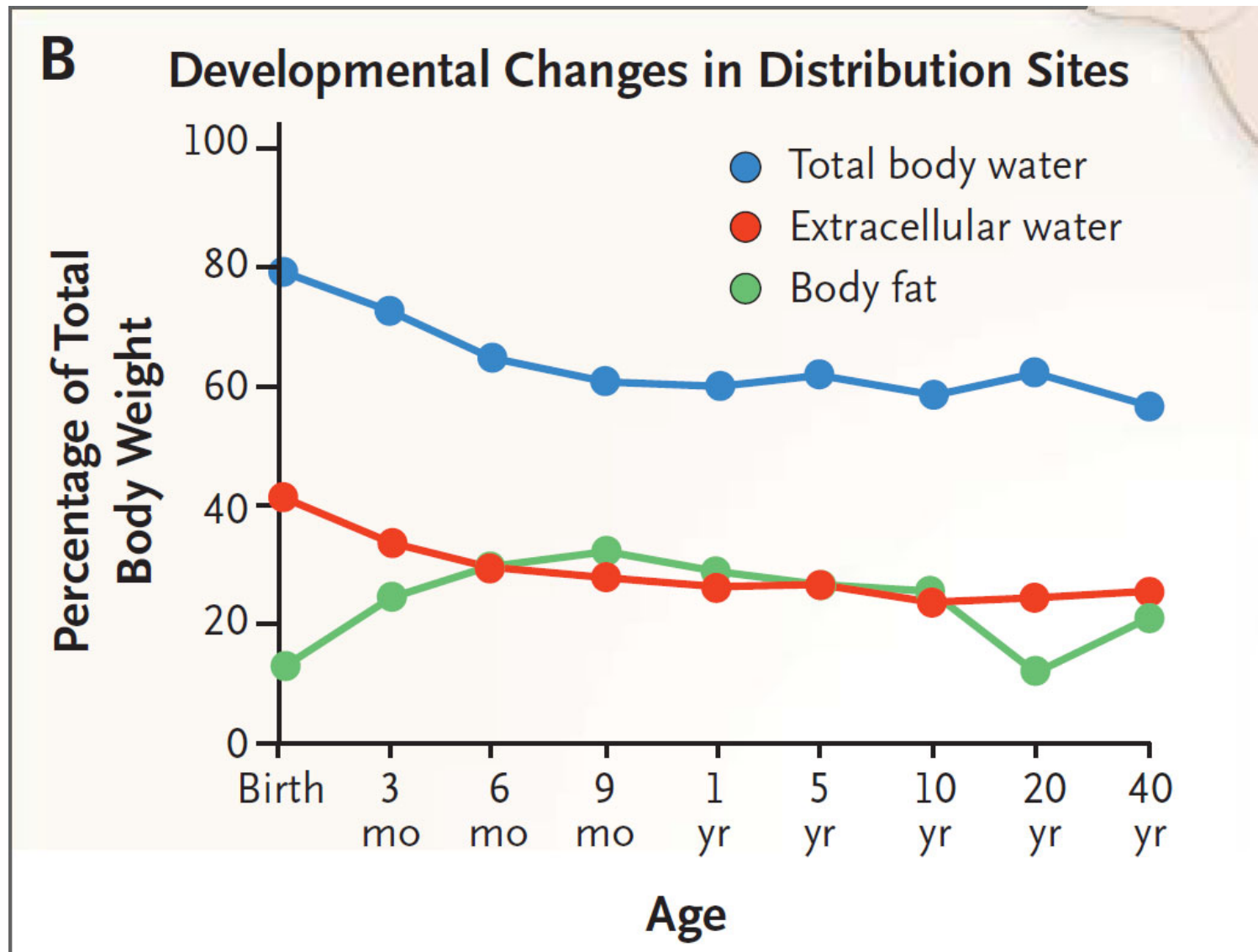
N Engl J Med 2003;349:1157-67.



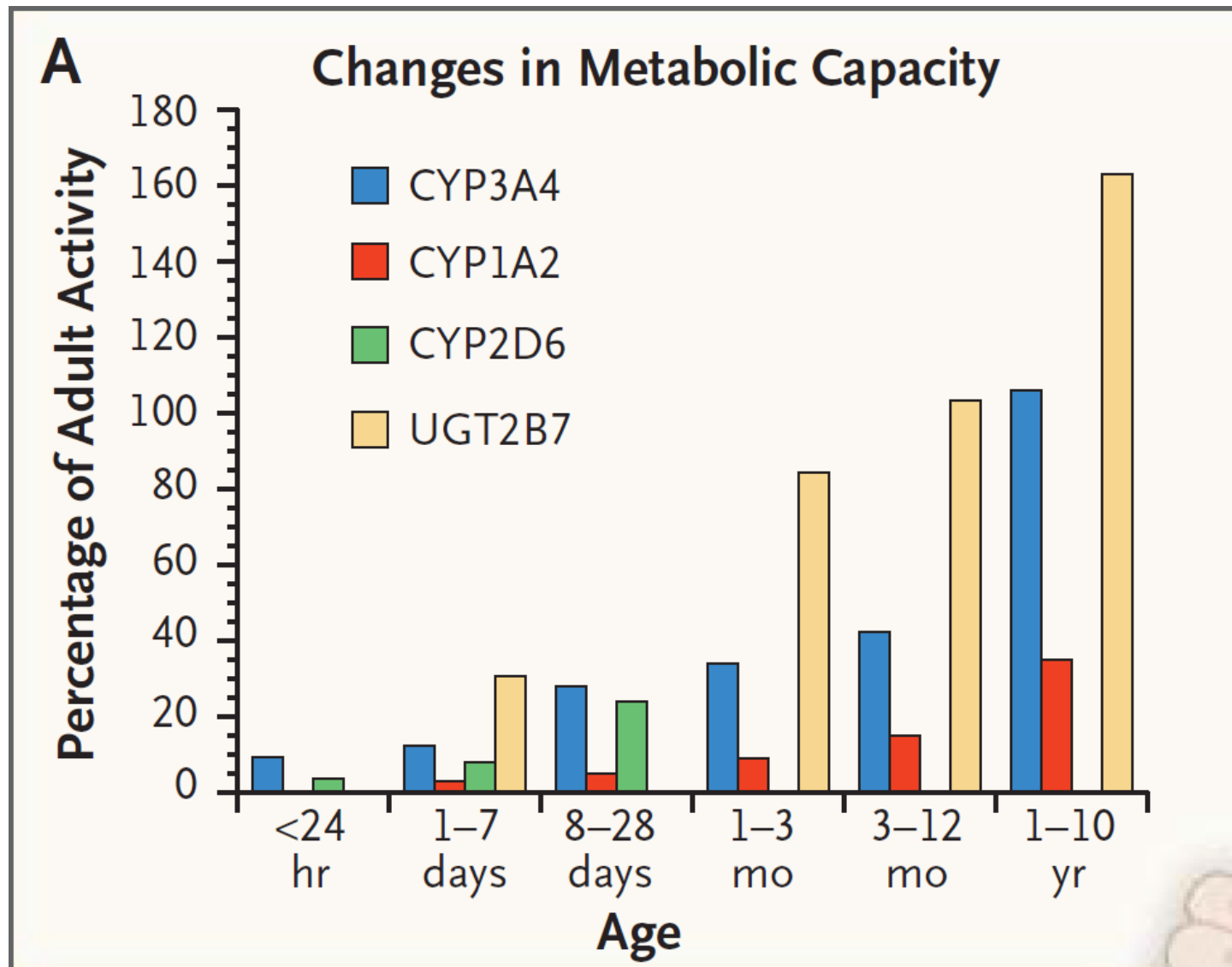
DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY: ABSORPTION



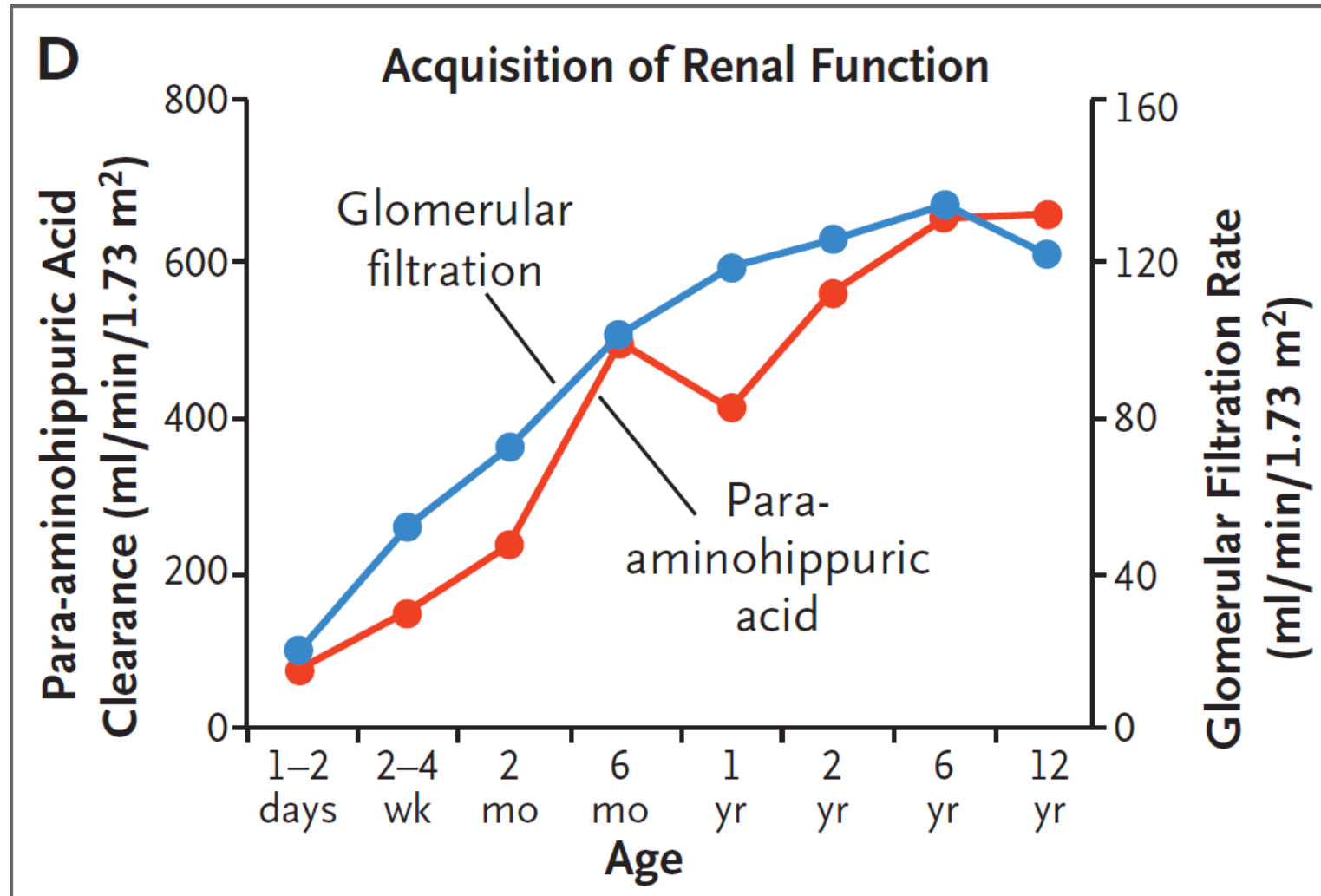
DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY: DISTRIBUTION



DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY: METABOLISM



DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY: ELIMINATION



WEERSLAG WET- & REGELGEVING BIJ DRUG DEVELOPMENT

- Leefstijdsategorieën voor onderzoek bij kinderen
 - Preterm geboren
 - A terme geboren (0-27 dagen)
 - Zuigelingen (28 dagen — 23 maanden)
 - Kinderen (2-11 jaar)
 - Adolescenten (12-18 jaar)

WEERSLAG WET- & REGELGEVING BIJ DRUG DEVELOPMENT



European Medicines Agency

NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL
PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION
(CPMP/ICH/2711/99)

- Welk PK-onderzoek moet dan uitgevoerd worden?
 - Biologische beschikbaarheidsstudies
 - In vgl met de formulering voor volwassenen
 - Basale PK-studies in alle relevante leeftijdscategorieën
 - Lineaire kinetiek: single dose studies en gerichte PK-substudies bij klinische trials
 - Niet-lineaire kinetiek: gerichte repeated dose studies

BEDANKT VOOR DE AANDACHT ER ZIJN VAST VRAGEN



university of
groningen

