

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Eva-Maria Krammer

0. Introduction
1. Absorption
2. Distribution
3. Metabolism and Excretion
4. Non-linear Pharmacokinetics
5. Designing Dose Regimens
6. PK/PD Modeling

INTRODUCTION

What's a drug ?

Definition: A drug is a chemical substance used in **humans** or **animals** in the treatment, **cure**, **prevention**, or diagnosis of disease or used to otherwise enhance physical or mental well-being .

The drug is composed of two substances :

- An **active principle** is made of one or multiple molecules that will have a therapeutic effect.
- An **excipient** is generally a pharmacologically inactive substance used as a carrier for the active ingredients of a drug. The excipient can also modulate the release of the active principle.

Problems with excipients

Trop de sel dans la pilule à bulles

SANTÉ Les médicaments effervescents déconseillés à certains patients

- L'utilisation régulière de ces médicaments multiplie par sept le risque d'hypertension.
- La mortalité est augmentée de 28 % !

Une étude menée par des chercheurs de l'école de pharmacie de l'Université de Londres et publiée dans la dernière édition du *British Medical Journal* chiffre pour la première fois l'impact du sel contenu dans les médicaments effervescents sur les maladies cardiovasculaires. Cet effet est impressionnant : leur utilisation régulière implique en effet un risque augmenté de 16 % de subir un accident vasculaire. Le risque augmente de 22 % pour les accidents vasculaires cérébraux non mortels (mais qui peuvent laisser de lourdes séquelles). Il fait croître de 28 % la mortalité, toutes causes confondues. Cette utilisation régulière multiplie aussi carrément par sept le risque de subir une hypertension artérielle, une des principales causes de mortalité cardiovasculaires.

« L'intérêt de cette recherche, c'est qu'elle a été menée auprès de 1,3 million de patients sur une durée de près de huit ans. Ces résultats viennent confirmer ce que l'on savait, mais c'est la première fois qu'on le démontre sur un tel nombre de personnes, avec une telle force statistique que l'on peut être sûr que les autres causes possibles ont été neutralisées », explique le professeur Jean Nève, spécialiste de phar-



Un seul comprimé peut donner un gramme de sel, soit 1/6 de la dose maximale quotidienne. Or, le Belge consomme déjà deux fois trop de sel via son alimentation. © IMAGEGLOBE.

macologie à l'ULB.

Cette recherche porte sur tous les comprimés effervescents, qui ont besoin de bicarbonate de soude pour « faire des bulles ». Mais il porte aussi sur des granulés ou des poudres qui comportent une haute teneur en sel. « Il ne faut pas paniquer si l'on prend de temps en temps une aspirine. Les patients qui ont vu leur risque augmenté de cette manière sont précisément des "gros consommateurs" chroniques de ces médicaments. Mais ceux-ci sont des médicaments très courants et une grande partie est en vente sans prescription. Les patients qui ont l'habitude d'en consommer régulièrement doivent donc faire attention. »

Mais à partir de quelle dose ? « Un seul comprimé de 500 mg

d'un célèbre antidouleur, le paracétamol, donne 400 mg de chlorure de sodium. Il faut doubler ce chiffre pour avoir la teneur en sel, soit près d'un gramme de sel, comme le sel de table. Si l'on prend trois comprimés dans la journée, on est déjà à la moitié de l'apport recommandé par l'OMS

« Il faut décommander son usage aux hypertendus et aux insuffisants cardiaques et rénaux »

PROFESSEUR JEAN NÈVE

en sel. Il ne faudrait en effet pas dépasser 6 grammes. Or, le Belge moyen en consomme plutôt entre 10 et 12 grammes. S'il ajoute à l'alimentation trois comprimés d'un gramme de cet antidouleur, par exemple après une opération

dentaire, il aura consommé le triple de la dose maximum recommandée ! », explique Jean Nève.

C'est en raison de ce danger que les notices de médicaments comportent d'ores et déjà des mentions « sans sodium » si la teneur est faible (sous 23 mg/dose). « Par contre, dès que la posologie implique que l'on dépasse 200 mg/jour, soit un demi-gramme de sel, les notices doivent mentionner cette présence et déconseiller son usage aux hypertendus, aux insuffisants cardiaques et rénaux et toutes les autres personnes qui doivent surveiller leur apport en sel », explique Jean Nève.

« Les résultats de cette étude devraient nous pousser à faire davantage. D'autant qu'il existe

REPÈRES

Quels médicaments sont concernés ?

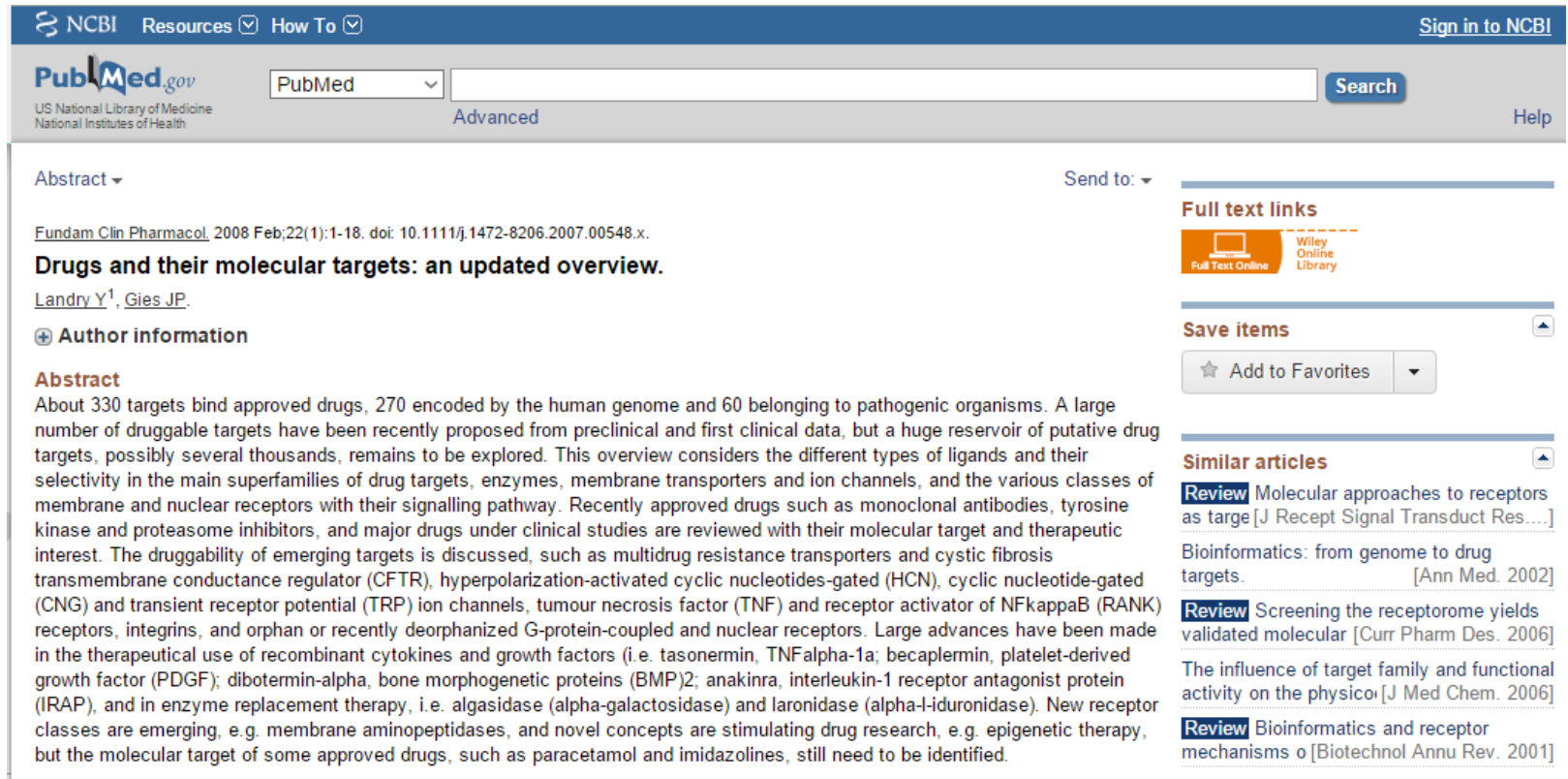
Les médicaments effervescents, mais aussi les solubles ou oro-disponibles (que l'on dépose sur la langue ou qu'on laisse fondre en bouche). Il y a aussi des granulés, des poudres (comme des expectorants mucolytiques courants). Ainsi le paracétamol, composant de Claradol, Dafalgan, Doliprane, Effergal ou Panadol. Mais c'est le cas aussi de certaines formes d'Aspirine, d'Alka-selzer ou de Sédergine. Attention aussi à certains anti-acides ou anti-histaminiques courants dans nos pharmacies. Même certains laxatifs affichent une haute teneur en sel.

FR.SO

souvent une forme alternative au médicament effervescent. Bien entendu, celui-ci offre des avantages par rapport à certaines pilules d'une trop grosse taille ou que des patients éprouvent des difficultés à avaler parce que leur déglutition est difficile. Le médicament solide peut aussi se caler dans l'œsophage. L'effervescence peut présenter des avantages pour administrer des médicaments. Mais il n'en reste pas moins qu'il est important d'éviter de prescrire ce type de médicaments aux patients qui doivent surveiller le sel. Du moins pour une longue période. Mieux vaut lire les notices et en parler au médecin ou au pharmacien si l'on sait que l'on doit surveiller son sel. » ■

FREDÉRIC SOUMOIS

What are drug targets?



The screenshot shows the PubMed interface. At the top, there's a navigation bar with 'NCBI', 'Resources', and 'How To'. Below this is the 'PubMed.gov' logo and a search bar with 'PubMed' selected. The main content area displays an abstract for the article 'Drugs and their molecular targets: an updated overview.' by Landry Y¹ and Gies JP. The abstract text discusses the number of drug targets, their types, and the challenges in identifying them. On the right side, there are sections for 'Full text links' (with a Wiley Online Library icon), 'Save items' (with an 'Add to Favorites' button), and 'Similar articles' (listing related reviews on molecular approaches to receptors, bioinformatics, and receptor mechanisms).

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov PubMed Search Help

US National Library of Medicine National Institutes of Health

Abstract

Fundam Clin Pharmacol. 2008 Feb;22(1):1-18. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00548.x.

Drugs and their molecular targets: an updated overview.

Landry Y¹, Gies JP.

Author information

Abstract

About 330 targets bind approved drugs, 270 encoded by the human genome and 60 belonging to pathogenic organisms. A large number of druggable targets have been recently proposed from preclinical and first clinical data, but a huge reservoir of putative drug targets, possibly several thousands, remains to be explored. This overview considers the different types of ligands and their selectivity in the main superfamilies of drug targets, enzymes, membrane transporters and ion channels, and the various classes of membrane and nuclear receptors with their signalling pathway. Recently approved drugs such as monoclonal antibodies, tyrosine kinase and proteasome inhibitors, and major drugs under clinical studies are reviewed with their molecular target and therapeutic interest. The druggability of emerging targets is discussed, such as multidrug resistance transporters and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), hyperpolarization-activated cyclic nucleotides-gated (HCN), cyclic nucleotide-gated (CNG) and transient receptor potential (TRP) ion channels, tumour necrosis factor (TNF) and receptor activator of NFkappaB (RANK) receptors, integrins, and orphan or recently orphanized G-protein-coupled and nuclear receptors. Large advances have been made in the therapeutic use of recombinant cytokines and growth factors (i.e. tasonermin, TNFalpha-1a; becaplermin, platelet-derived growth factor (PDGF); dibotermine-alpha, bone morphogenetic proteins (BMP)2; anakinra, interleukin-1 receptor antagonist protein (IRAP), and in enzyme replacement therapy, i.e. algalactosidase (alpha-galactosidase) and laronidase (alpha-L-iduronidase). New receptor classes are emerging, e.g. membrane aminopeptidases, and novel concepts are stimulating drug research, e.g. epigenetic therapy, but the molecular target of some approved drugs, such as paracetamol and imidazolines, still need to be identified.

Full text links

Wiley Online Library

Save items

Add to Favorites

Similar articles

Review Molecular approaches to receptors as target [J Recept Signal Transduct Res....]

Bioinformatics: from genome to drug targets. [Ann Med. 2002]

Review Screening the receptorome yields validated molecular [Curr Pharm Des. 2006]

The influence of target family and functional activity on the physico [J Med Chem. 2006]

Review Bioinformatics and receptor mechanisms o [Biotechnol Annu Rev. 2001]

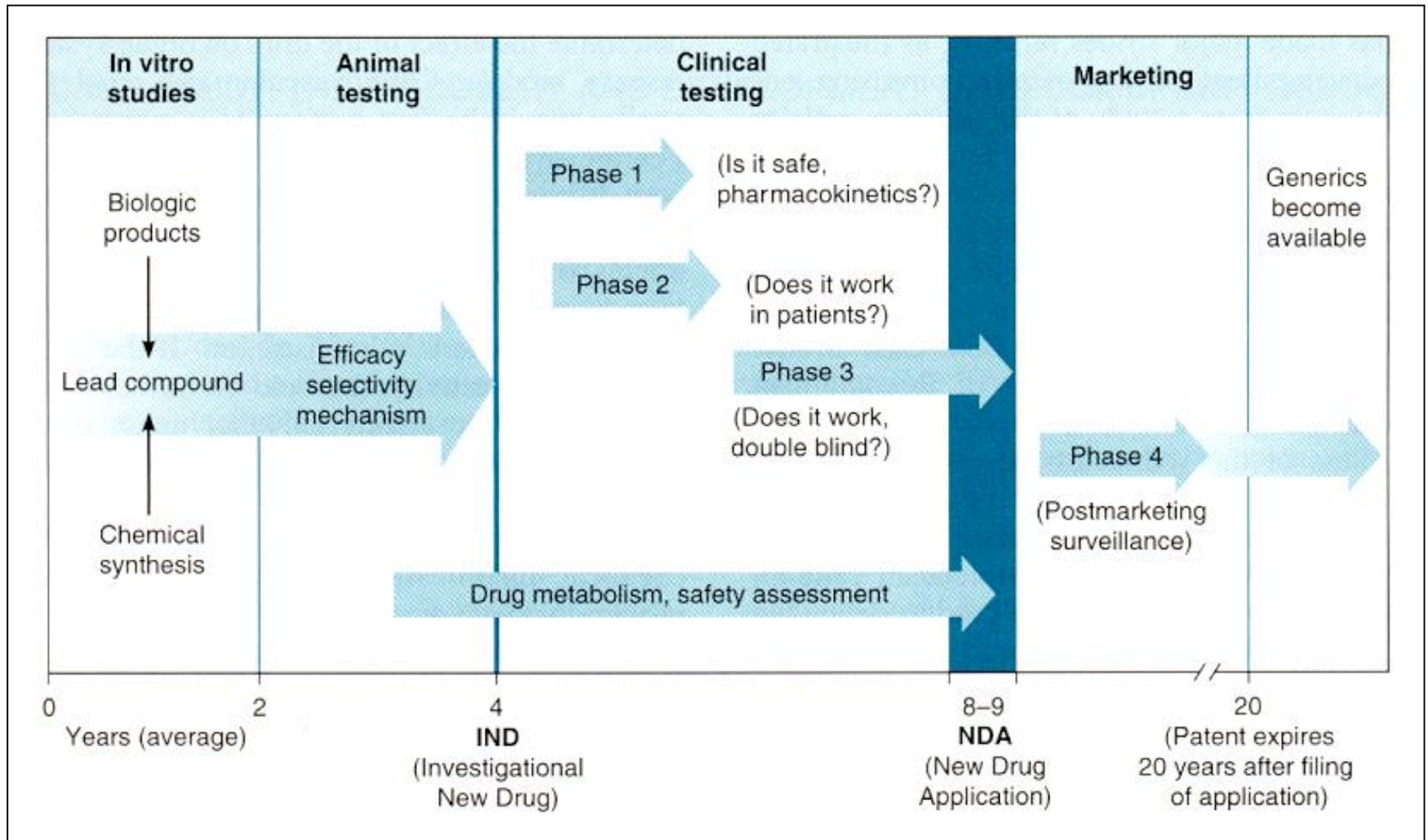
Targets of a drug : receptors, enzymes, transport proteins
human, virus, bacteria, parasites, ...

Therapeutical vs pharmacological effect

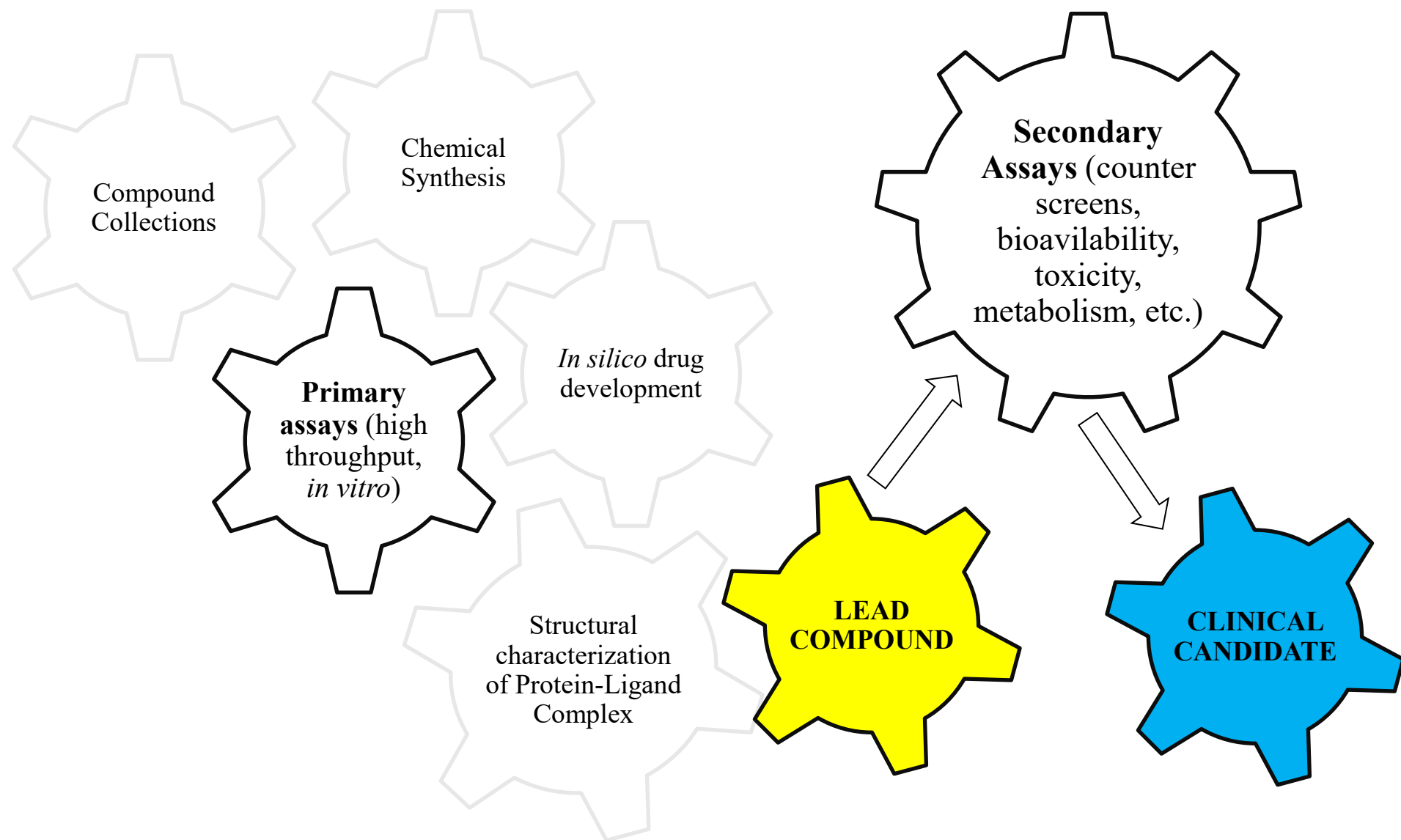
Example : The antiplatelet drug have, per definition, a pharmacologic effect *in vitro*: the inhibition of platelet aggregation.

The therapeutic effect resulting from the pharmacologic effect is the decrease the risk of thrombose and of arterial embolism.

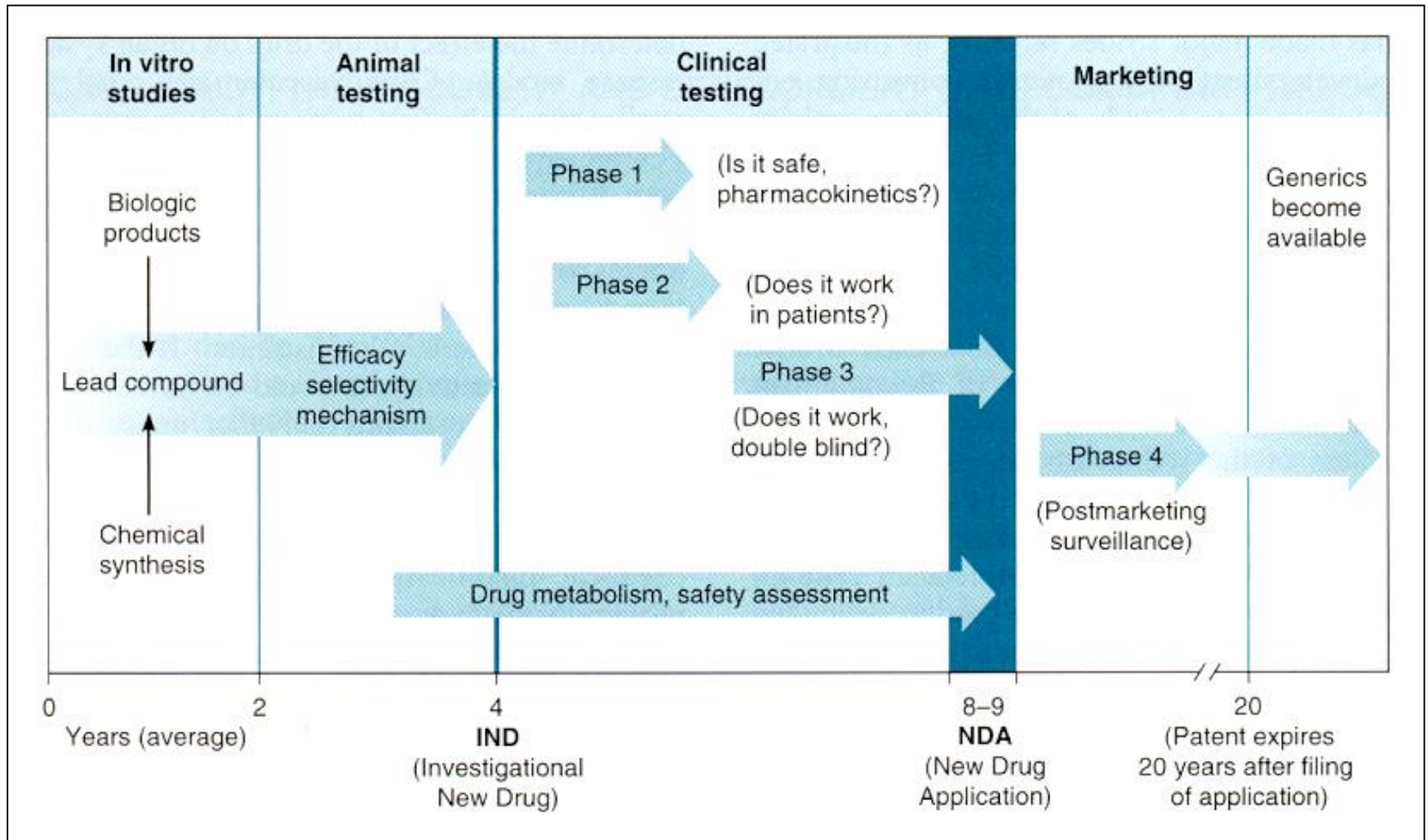
Development of a new drug



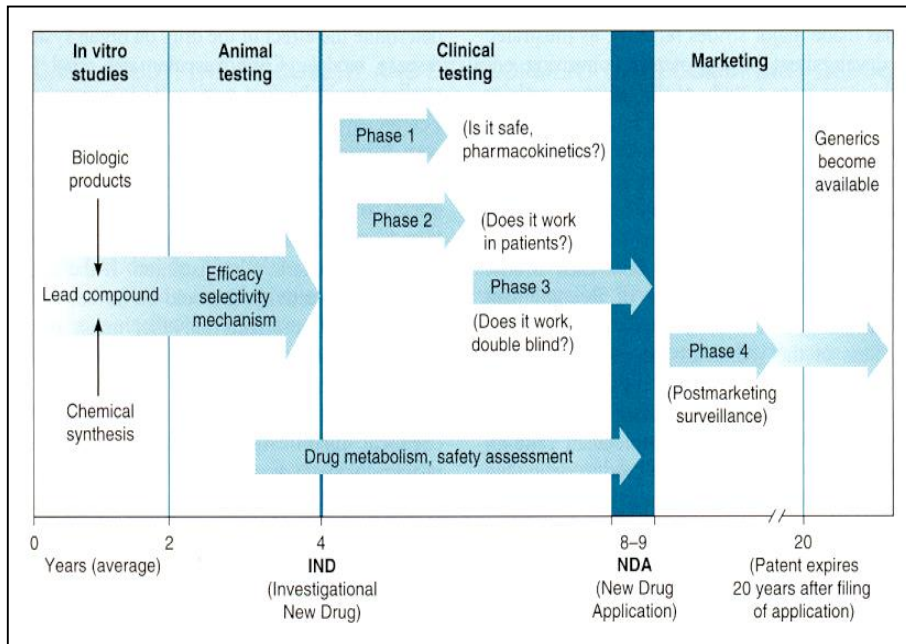
Development of a new drug



Development of a new drug



Development of a new drug



Human trials:

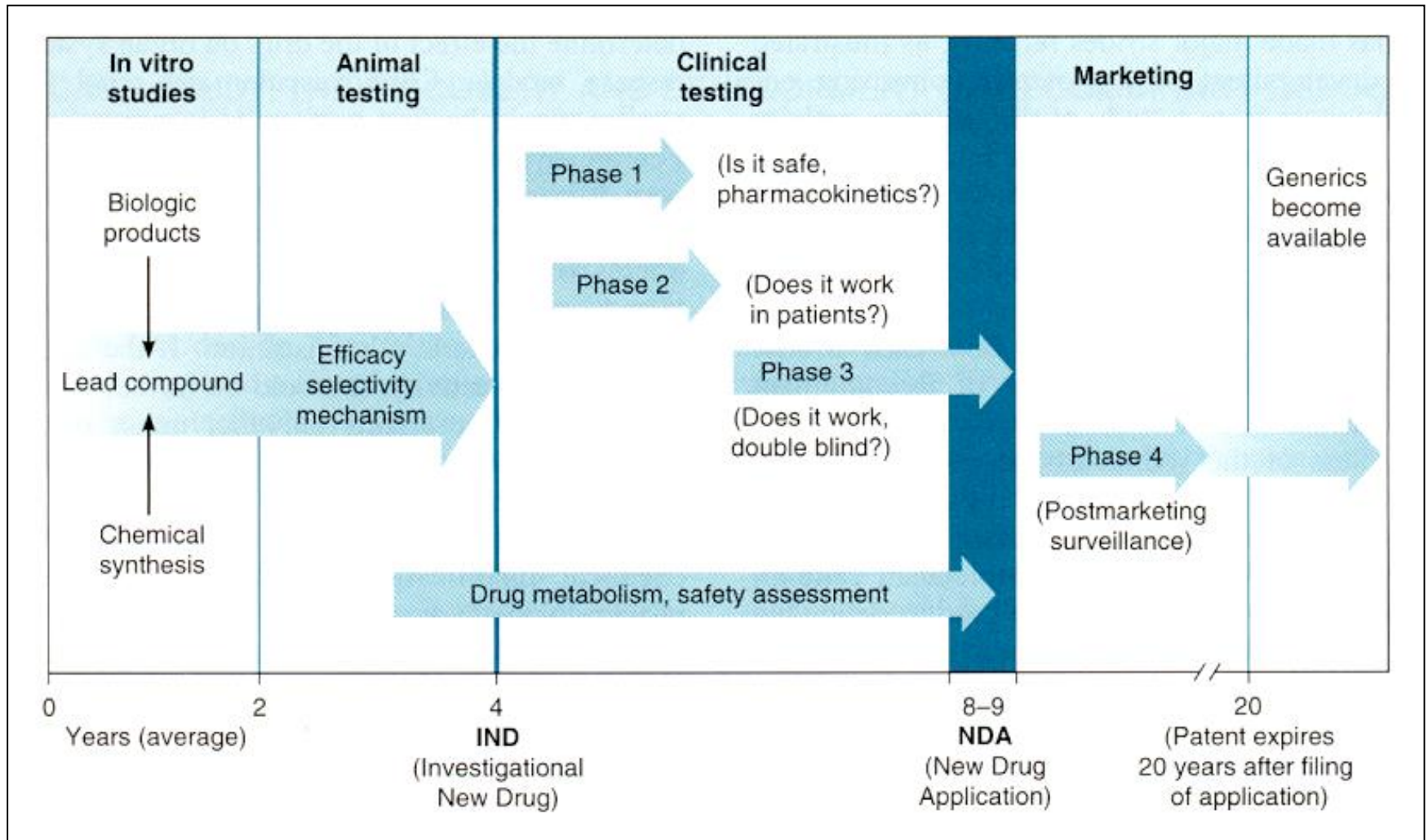
- Dozen of patients \approx 1 YEAR
- Hundreds of patients \approx 2 YEARS
- Clinical trial' \approx 3 YEARS

In **Phase I** trials **escalating doses** of single and multiple doses are administered, typically to **healthy volunteers**, and the goal is to **determine Pharmacokinetics (PK) and side effects**.

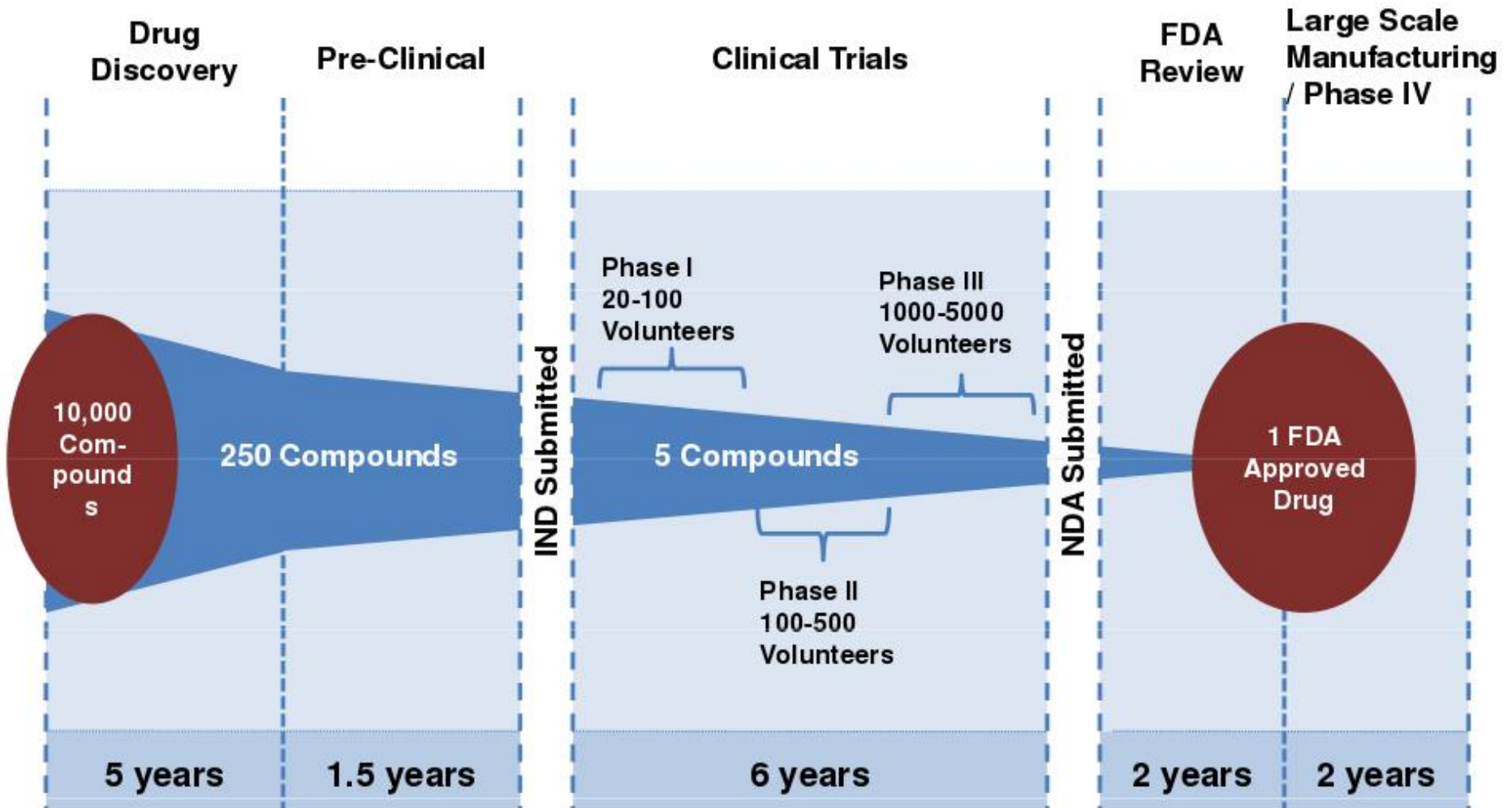
In **Phase II** the aim is to **confirm** signs of **efficacy** and **evaluate** different **doses** and **schedules**.

In **Phase III** efficacy of the drug is **compared** with currently **used therapy** or **placebo**.

Development of a new drug



Development of a new drug



Development of a new drug

Preclinical	Clinical				Approval	Market
Toxicology	Investigational New Drug Application	Phase I	Phase II	Phase III	New Drug Application	Phase IV / Postmarket surveillance
		safety	safety dosing efficacy	safety efficacy side effects		
Expenses		\$15.2 million	\$23.4 million	\$86.5 million		
Time		21.6 months	25.7 months	30.5 months		
1 to 6 years	6 to 11 years				0.6 to 2 years	11 to 14 years

Total \approx 16 years \approx 1 billion dollars

From Dimasi, Hansen, and Grabowski (2003)

Generic drugs



EUROPEAN COMMISSION

PRESS RELEASE

Brussels, 10 December 2013

Antitrust Commission fines Johnson & Johnson and Novartis € 16 million for delaying market entry of generic pain-killer fentanyl

The European Commission has imposed fines of € 10 798 000 on the US pharmaceutical company Johnson & Johnson (J&J) and € 5 493 000 on Novartis of Switzerland. In July 2005, their respective Dutch subsidiaries concluded an anticompetitive agreement to delay the market entry of a cheaper generic version of the pain-killer fentanyl in the Netherlands, in breach of EU antitrust rules. Fentanyl is a pain-killer 100 times more potent than morphine. It is used notably for patients suffering from cancer.

Commission Vice-President Joaquín Almunia, in charge of competition policy, said: *"J&J paid Novartis to delay the entry of a generic pain killer. The two companies shockingly deprived patients in the Netherlands, including people suffering from cancer, from access to a cheaper version of this medicine. Today's decision should make pharmaceutical companies think twice before engaging into such anticompetitive practices, which harm both patients and taxpayers."*

J&J initially developed Fentanyl and has commercialised it in different formats since the 1960s. In 2005, J&J's protection on the fentanyl depot patch had expired in the Netherlands and Novartis' Dutch subsidiary, Sandoz, was on the verge of launching its generic fentanyl depot patch. It had already produced the necessary packaging material.

However, in July 2005, instead of actually starting to sell the generic version, Sandoz concluded a so-called "co-promotion agreement" with Janssen-Cilag, J&J's Dutch subsidiary. The agreement provided strong incentives for Sandoz not to enter the market. Indeed, the agreed monthly payments exceeded the profits that Sandoz expected to obtain from selling its generic product, for as long as there was no generic entry. Consequently, Sandoz did not offer its product on the market. The agreement was stopped in December 2006 when a third party was about to launch a generic fentanyl patch.

The agreement therefore delayed the entry of a cheaper generic medicine for seventeen months and kept prices for fentanyl in the Netherlands artificially high - to the detriment of patients and taxpayers who finance the Dutch health system.

Why did J&J and Novartis conclude that agreement? According to internal documents Sandoz would abstain from entering the Dutch market in exchange for *"a part of [the] cake"*. Instead of competing, Janssen-Cilag and Sandoz agreed on cooperation so as *"not to have a depot generic on the market and in that way to keep the high current price"*. Janssen-Cilag did not consider any other existing potential partners for the so-called "co-promotion agreement" but just focused on its close competitor Sandoz. Sandoz engaged in very limited or no actual co-promotion activities.

The Commission therefore concluded that the object of this agreement was anticompetitive and infringed Article 101 of the Treaty on the functioning of the European Union (TFEU).

Generic drugs

What standards do generic drugs have to meet?

- contain the same active ingredients as the innovator drug (inactive ingredients may vary)
- be identical in strength, dosage form, and route of administration
- bioequivalent
- meet the same batch requirements for identity, strength, purity, and quality
- be manufactured under the same strict standards as required for innovator products
- FDA/EMA approved

Generic drugs

Problems with generic drugs:

- excipient might differ significantly from original compound ; could cause allergic reactions
- no rigorous testing of the new excipient/active compound mixture needed
- “identical” still allows for a certain range of difference in concentration of the active compound; can lead to severe effects

DANGER DE LA SUBSTITUTION :

Alerte générale au médicament générique

Carbamazépine 13.8 ug/ml au lieu de
5-12 ug/ml !

Marge thérapeutique ou toxique
étroite !

11-07-2014 (LeSoir)

L'agence belge du médicament lance l'alerte : des patients qui ont reçu un médicament générique, théoriquement strictement équivalent au médicament d'origine qui leur a été prescrit, ont présenté des effets secondaires graves. Une patiente sous carbamazépine, un médicament puissant qui prévient les crises d'épilepsie et soulage les névralgies du nerf trijumeau, s'est même évanouie quelques minutes après avoir subi une substitution de ces médicaments, pourtant fortement déconseillée.

Pour certains experts, cette alerte remet toutefois en cause le « dogme de la substitution absolue »

Prise de violents vertiges et nausées, elle a dû être hospitalisée d'urgence. Les prises de sang diligentées en soins intensifs ont montré une présence excessive de carbamazépine dans le sang. Or, la patiente était jusque-là parfaitement traitée avec un... générique, mais a reçu le médicament original, le Tegretol (nom commercial de la carbamazépine), suite à l'indisponibilité de son générique habituel, la carbamazépine produite par Mylan, un génériqueur de taille mondiale.

Au moment de son admission, le lendemain de la substitution, les concentrations plasmatiques de carbamazépine s'élevaient à 13,8 µg/ml (valeurs normales : 5-12 µg/ml). On ne dispose pas des concentrations plasmatiques avant la substitution. Après diminution des doses de carbamazépine, les concentrations plasmatiques se sont normalisées et les symptômes ont disparu, ce qui constitue un lourd faisceau de présomptions qu'ils étaient liés à l'emploi périlleux d'un médicament inadéquat. Une enquête est en cours pour connaître les raisons exactes de cette substitution, mais il est clair que les conséquences auraient pu être fatales, si ces vertiges aigus s'étaient produits lors de la conduite d'un vé-

hicule ou sur le quai d'un métro. On ignore si la patiente a déjà porté plainte contre ceux qui lui ont délivré ce médicament inapproprié.

Certes, comme le souligne le Centre belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH), une des sections de l'Agence fédérale du médicament, « il n'est évidemment pas prouvé dans ce cas que la substitution était responsable des concentrations plasmatiques de carbamazépine légèrement trop élevées et des effets indésirables ». Mais les experts mettent strictement en garde : « Avec la carbamazépine ou les autres médicaments avec une marge thérapeutique ou toxique étroite, il est néanmoins important d'être très attentif lors de la substitution d'une spécialité par une autre, qu'il s'agisse d'un médicament original ou d'un générique. Il est préférable de suivre le patient de près pour pouvoir détecter à temps les problèmes éventuels, si possible en s'appuyant sur les concentrations plasmatiques. Lors de la demande d'autorisation d'un générique, celui-ci doit répondre aux exigences de bioéquivalence, et ces exigences sont encore plus sévères pour les médicaments avec une marge thérapeutique ou toxique étroite. Des petits changements de concentrations plasmatiques ne peuvent pas être exclus en cas de substitution et ceux-ci peuvent, s'il s'agit de médicaments avec une marge thérapeutique ou toxique étroite, avoir des conséquences importantes en termes d'efficacité et d'effets indésirables. »

Ces médicaments constituent une partie importante de la pharmacie du Belge, puisqu'on y retrouve des anticoagulants très répandus (antagonistes de la vitamine K), des antiépileptiques, ou des antiarythmiques cardiaques.

Par « médicaments à dose critique », on entend « les médicaments avec lesquels des différences de dose ou de concentration relativement légères entraînent des échecs thérapeutiques ou des

réactions indésirables graves, liées à la dose et à la concentration, pouvant être persistantes, irréversibles, réversibles à longue échéance ou encore mettre la vie en danger, et qui pourraient nécessiter ou prolonger l'hospitalisation et entraîner une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, ou la mort ». Ils sont classés dans la catégorie « No switch », ce qui signifie que la substitution d'une spécialité par une autre n'est pas recommandée, et que si celle-ci est nécessaire pour l'une ou l'autre raison, cela doit se faire avec prudence.

Du côté des autorités sanitaires, on se veut néanmoins rassurant sur cet incident grave : « Le système de pharmacovigilance a bien fonctionné et la mise en garde devrait aider à diminuer le risque futur. »

Pour certains experts, cette alerte remet toutefois en cause le « dogme de la substitution absolue », qui voudrait que pour tout médicament original, on puisse substituer, contre le gré du médecin et du patient, un médicament générique. Certes moins cher, mais pas identique... Or, dans pratiquement tous les pays euro-

Les conséquences auraient pu être fatales, si ces vertiges aigus s'étaient produits lors de la conduite d'un véhicule

péens, le pharmacien est autorisé, voire contraint à substituer le médicament prescrit sur l'ordonnance par un médicament moins cher et contenant la même molécule active. Jusqu'en 2012, cette substitution était interdite en Belgique. Elle est désormais obligatoire sur les prescriptions des antibiotiques et des antimycosiques. Mais, pour permettre à la Sécu de survivre, de nombreux experts songent à étendre la mesure, voire à la généraliser, comme chez certains de nos voisins. Si l'on prend cette direction, il faudra pourtant progresser à pas de Sioux... ■

FRÉDÉRIC SOUMOIS

Generic drugs

Problems with generic drugs:

- excipient might differ significantly from original compound ; could cause allergic reactions
- no rigorous testing of the new excipient/active compound mixture needed
- “identical” still allows for a certain range of difference in concentration of the active compound; can lead to severe effects



- Change of certain drugs from original to generic or vice versa should be monitored by a medic
- Some drugs should not be changed to generics

La liste rouge

Voici la liste des médicaments « à marge thérapeutique étroite » qui ne peuvent pas être substitués :

Acénocoumarol, Amiodarone, Antiépileptiques, Azathioprine, Cibenzoline, Ciclosporine, Clozapine, Colchicine, Digoxine, Disopyramide, Everolimus, Phenprocoumone, Flécaïnide, Levothyroxine, Lidocaïne, Lithium, Metildigoxine, Mycophenolate, Propafénone, Sirolimus, Sotalol, Tacrolimus, Théophylline, Warfarine.

D'autres groupes de médicaments ne peuvent être interchangés sous peine de conséquences nuisibles :

Contraceptifs oraux. Il est préférable que les patientes utilisent toujours la même pilule et le même modèle de conditionnement mensuel.

Médicaments oncologiques. Il s'agit de médicaments très toxiques.

Systèmes transdermiques.

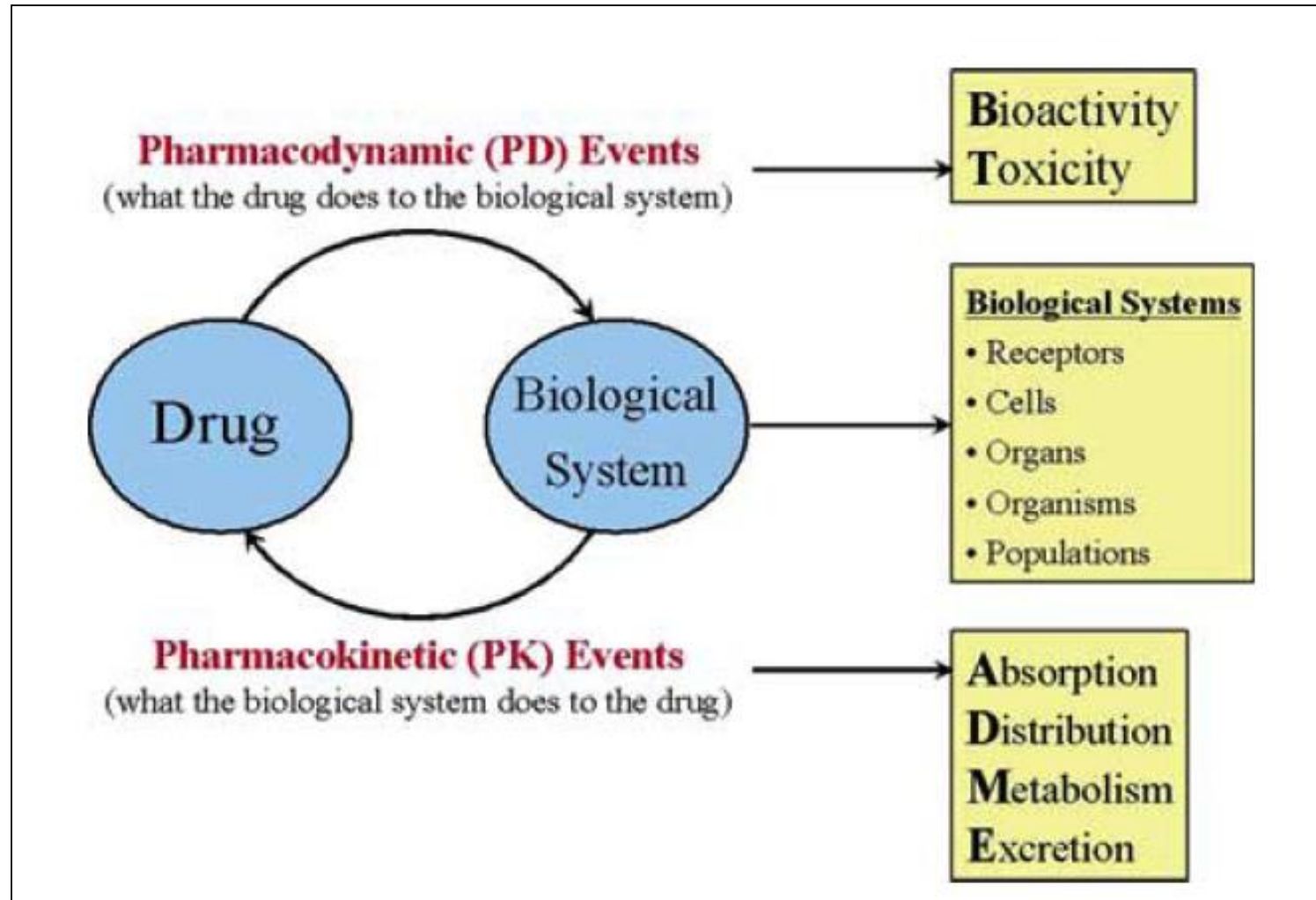
Les différents systèmes transdermiques à base d'une même substance active sont différents en termes de taille du dispositif transdermique mais aussi en termes de durée d'application (24 h et 72 h).

Produits à usage local. Ces médicaments à usage local ne sont pas considérés comme interchangeables car ils ont prouvé leur efficacité sans prouver leur équivalence thérapeutique par rapport aux autres médicaments qui peuvent contenir d'autres excipients, importants pour la résorption.

Préparations pour inhalation à usage pulmonaire. Il est préférable que tous les médicaments pour inhalation (nébulisation, poudres sèches, aérosols, etc.) ne soient pas interchangés, une fois initié.

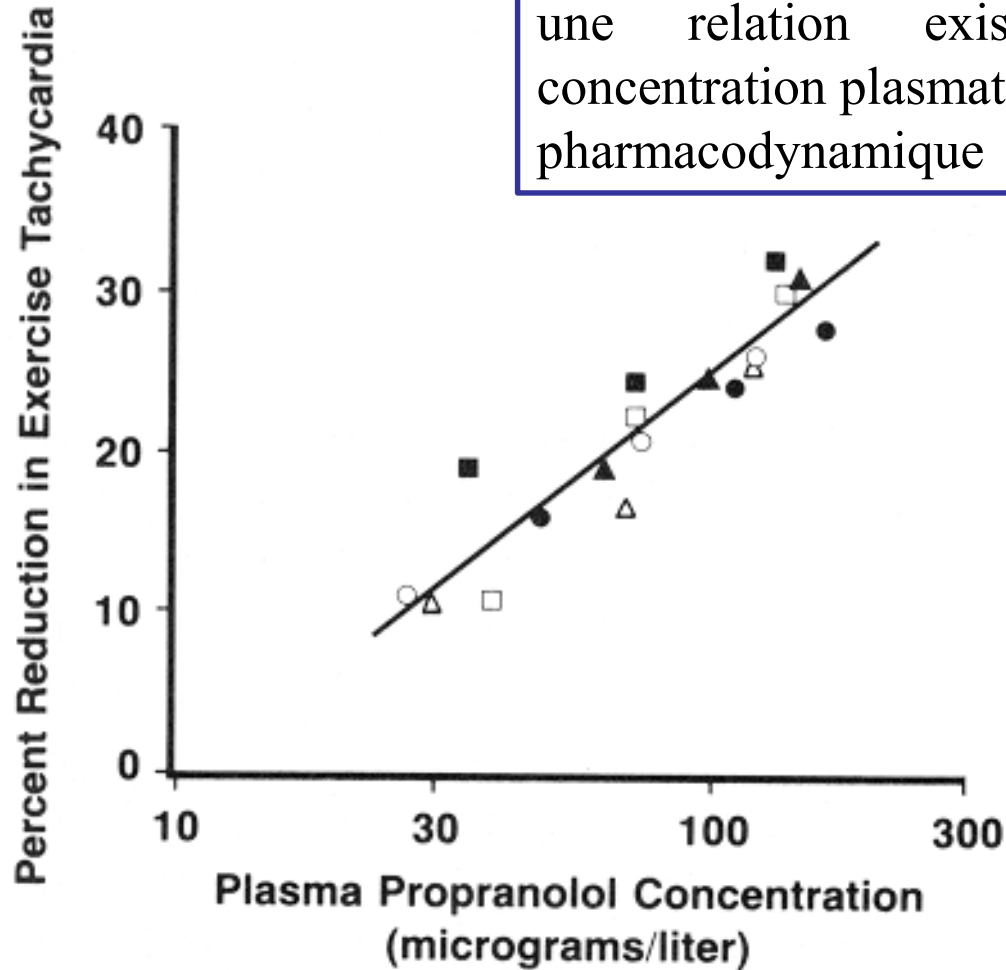
Il existe en outre des contrindications à substituer certains agents de diagnostic et médicaments utilisés en anesthésie hospitalière, ainsi que la méasalazine et la sulfasalazine.

Pharmacokinetics / pharmacodynamics



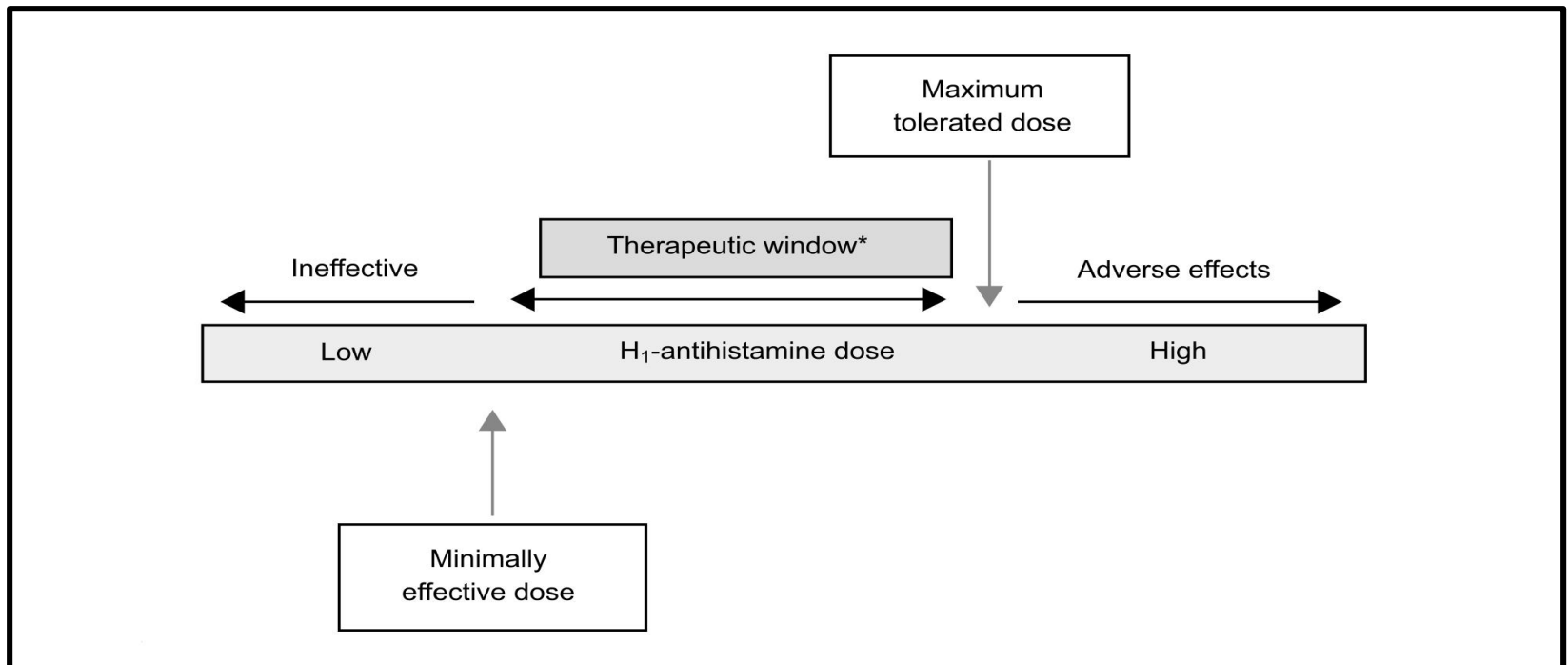
Link between PK and PD

Pour la plupart des principes actifs, une relation existe entre sa concentration plasmatique et son effet pharmacodynamique



The therapeutic window

Le comportement pharmacocinétique du PA avec son activité pharmacodynamique/toxique vont déterminer la dose qui doit être administrée pour obtenir un effet thérapeutique.



The therapeutical index

- The therapeutical index or therapeutical ratio is a comparison of the drug amount needed for a therapeutic action to the amount causing toxicity

- In animal studies:

$$\text{Therapeutic index} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}},$$

LD_{50} dose at which 50 % of the treated animals dies (Lethal Dose)

ED_{50} dose at which 50 % of the animals are cured (Effective Dose)

- In human studies:

$$\text{Therapeutic index} = \frac{TD_{50}}{ED_{50}},$$

TD_{50} dose at which 50 % of the humans show poison related symthomes (Toxic Dose)

ED_{50} dose at which 50 % of the humans are cured (Effective Dose)

- Toxicity limiting in human studies

Le pamplemousse, MEDICAL-KILLER

► 85 types de médicaments, combinés avec un simple verre de son jus, peuvent... tuer

AC'est sans aucune amertume envers le fruit qu'on l'écrit : le pamplemousse peut être violemment dangereux pour la santé. Ou plutôt, pour ceux qui cherchent à la retrouver.

Il est acquis depuis deux décennies que la prise cumulée de certains médicaments avec le simple fait de manger un pamplemousse ou de boire un verre de son jus peut soit accroître dangereusement la puissance thérapeutique du médicament, soit amplifier la fréquence et la puissance des effets secondaires

LE COCKTAIL DÉTONANT avait notamment été découvert par le Dr David Bailey, du Centre de recherche canadien sur la santé Lawson, au Canada. Qui revient à la charge cette semaine avec une nouvelle étude (publiée dans le *Journal de l'Association canadienne de médecine*) sur le pamplemousse. Où, loin de disculper le gros fruit acide, il presse à nouveau le bouton *attention danger*: non seulement le pamplemousse est toujours nocif avec certains médicaments, mais, surtout, la liste s'allonge : 85 types

de comprimés sont désormais privés de son fruitée... Et 43 le sont même strictement.

Et pour cause : l'interaction pourrait causer troubles respiratoires, risques d'arrêt cardiaque, de thrombose veineuse, d'hémorragie, de dysfonctions rénales ou intestinales... On parle de troubles "très sévères", pouvant aller jusqu'à entraîner la mort. L'étude est donc à prendre avec le plus grand sérieux, d'autant plus que les médicaments en question sont des produits prescrits au quotidien par millions dans le monde anti-cancéreux, antidiabétique, traitements du cœur, immunodépresseurs, tranquillisants, anti-inflammatoires, médicaments pour les affections des voies urinaires...

L'explication chimique (vulgarisée) ? La présence, dans le pamplemousse et ses compères (le pomélo, l'orange sanguine et le citron vert, dans une moindre mesure ciblés) de furanocouma-

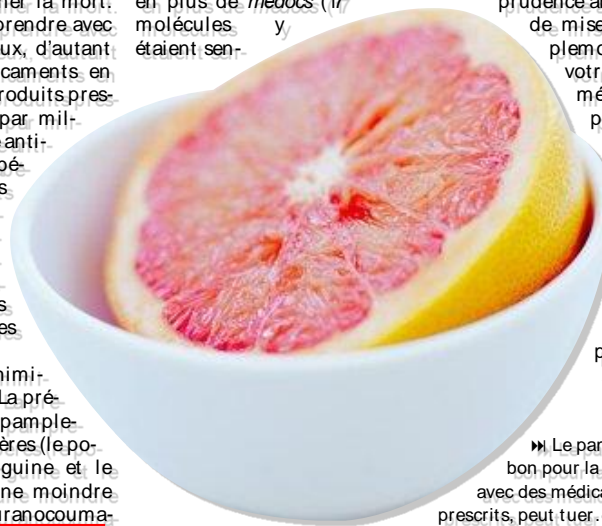
rines. Un agent chimique (toxique) qui bloque le fonctionnement d'une enzyme de l'intestin, chargée d'assimiler les médicaments. Conséquence de cette inhibition ? Un surdosage sanguin peut très vite être atteint, et conduire aux conclusions apeurées citées plus haut.

EN SOI, LA DANGEROSITÉ du pamplemousse n'est pas neuve. Ce qui est plus nouveau, c'est sa contagion, qui sévit sur de plus en plus de molécules (17 étaient sen-

sibles en 2008, au moins 43 le sont aujourd'hui).

Elle est écrite, clairement, dans les notices des médicaments concernés, et connue des médecins. Mais les notices ne sont pas toujours lues et l'exotisme de la question "mangez-vous des pamplemousses ?" pourrait entraîner certains docteurs à omettre de la poser...

Si la quantité ingérée a évidemment un impact sur l'ampleur des effets secondaires, la prudence absolue doit être de mise : pas de pamplemousse pendant votre traitement médicamenteux, point barre. Mais ne boycottez pas pour autant ce fruit truffé de vitamines C : loin de certains médocs, il est excellent pour la... santé. Alexis Carantonis.



► Le pamplemousse, si bon pour la santé, combiné avec des médicaments très prescrits, peut tuer. © REPORTERS

RÉACTION



Jacques Dubois
PROFESSEUR
À LA FACULTÉ
DE PHARMACIE
DE L'ULB

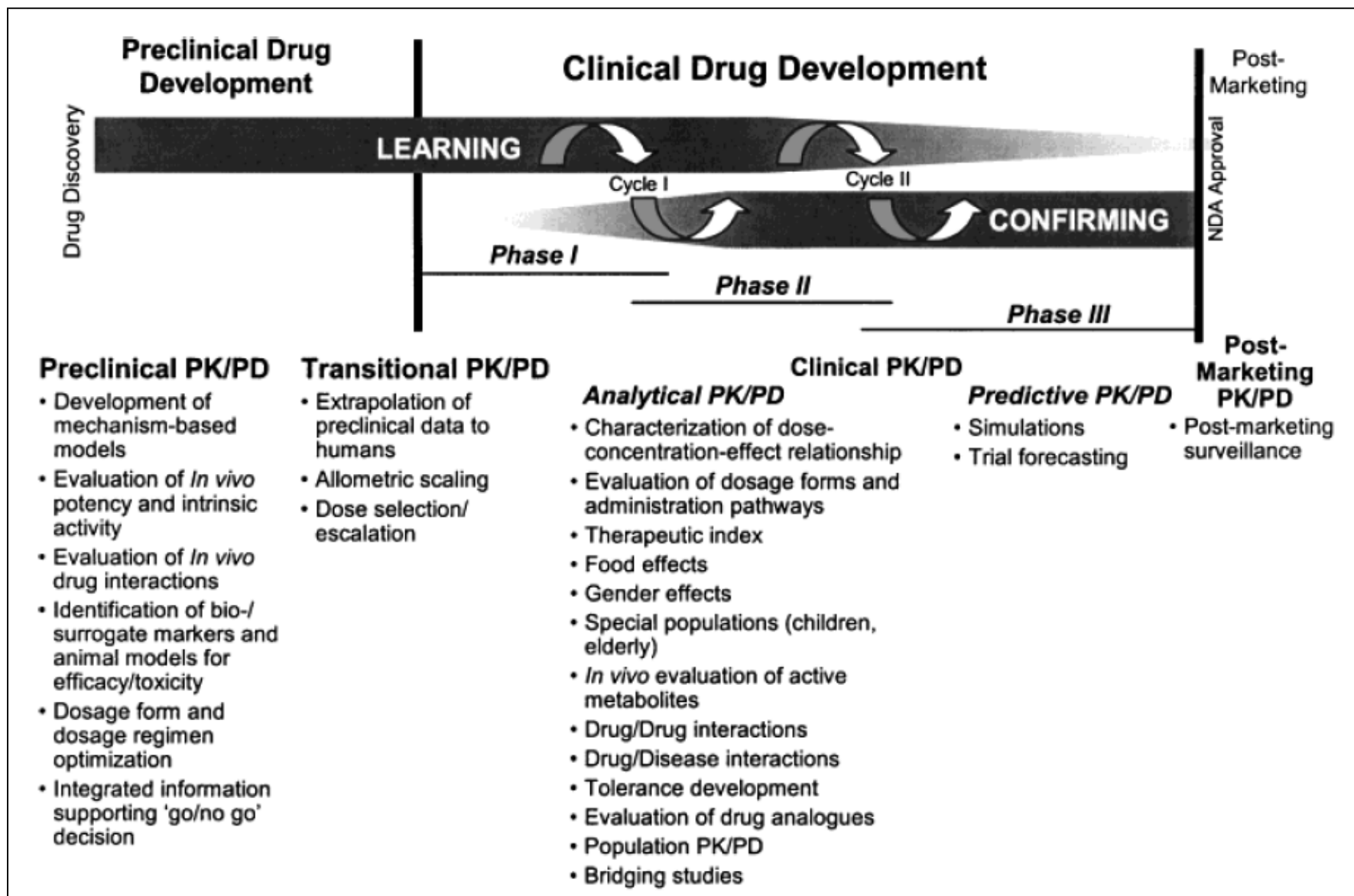
"Aussi des interactions avec le jus de citron"

"La dangerosité du pamplemousse avec certains médicaments est bien connue et avérée. On n'arrête pas de le répéter à nos étudiants ! Il contient une substance qui bloque l'action du cytochrome 3A4, une famille d'enzymes qui permet de transformer 50 % du médicament.

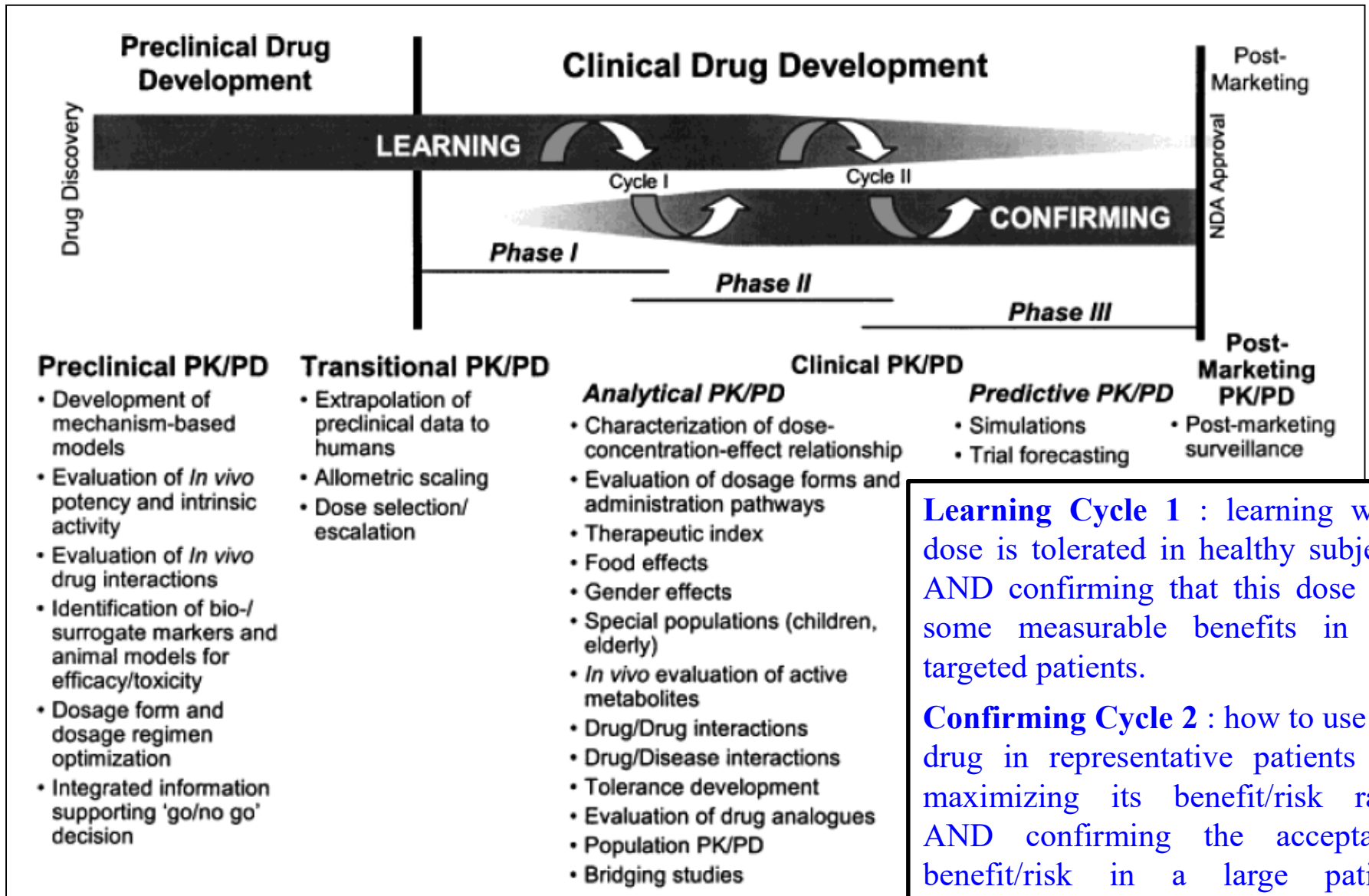
Conséquence : le médicament se trouve en surdosage dans le corps. Nous avons rédigé une thèse de doctorat sur ce sujet. Et l'avons décliné au jus d'orange, innocenté, et au jus de citron, qui présente également quelques interactions néfastes, mais bien moindres au pamplemousse. Il convient toutefois de ne tomber ni dans le boycott ni dans la paranoïa : le pamplemousse reste excellent pour la santé s'il n'est pas consommé en même temps que certains médicaments. Au même titre que l'alcool n'est dangereux, combiné avec des médicaments, qu'avec certains types d'entre eux."

A. Ca.

PK/PD Modeling



PK/PD Modeling

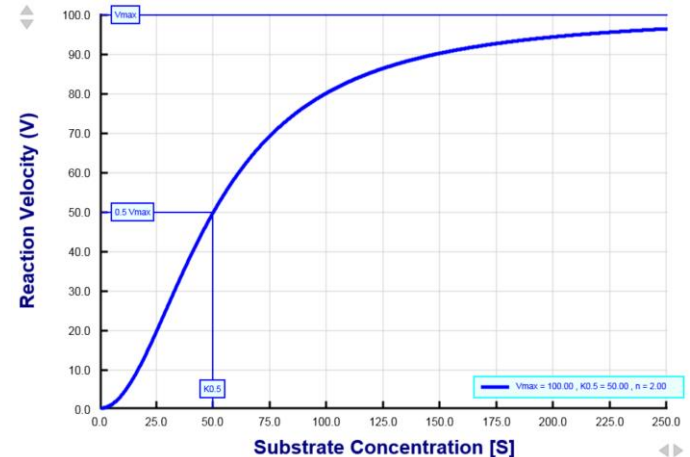


Learning Cycle 1 : learning what dose is tolerated in healthy subjects AND confirming that this dose has some measurable benefits in the targeted patients.

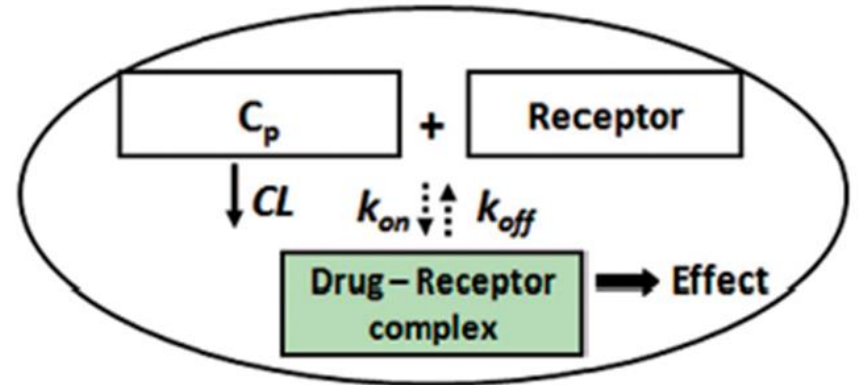
Confirming Cycle 2 : how to use the drug in representative patients for maximizing its benefit/risk ratio AND confirming the acceptable benefit/risk in a large patient population.

PK/PD Modeling

- **Empirical Models** traditional approach; uses rather empirical models such as the Hill equation to describe *in vivo* PA concentration effects.



- **Mechanism Based Models** based on a molecular understanding of the biochemical reactions of the drug inside the body (for example drug-receptor interactions).



PK/PD Modeling

- **Surrogate endpoint** as "a **biomarker** intended to **substitute for a clinical endpoint** ». Surrogate markers are used when the primary endpoint is undesired (e.g., death), or when the number of events is very small, thus making it impractical to conduct a clinical trial to gather a statistically significant number of endpoints.

Definition **Biomarker**:

A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention

Examples: blood pressure, plasma glucose concentration, heart rate, etc.

Definition **Clinical Endpoint**:

A characteristic or variable that reflects how a patient feels, functions or survives

Examples: Death, stroke, bone fracture, cure or failure etc.

➡ may be difficult/impossible to evaluate

Advantages Using PK/PD Modeling

- One of the most challenging steps in drug development is the choice of an appropriate dose range for early phase I studies. PK/PD concepts might be helpful in extrapolating preclinical data from animal species to humans, thereby facilitating **dose escalation selection** as well as the choice of bio- and surrogate markers.
- Although pharmacodynamically effective unbound concentrations are often comparable between different species, PK processes generally follow a much wider interspecies variability. Extrapolation of animal data by **allometric scaling** is an often-used tool in drug development with multiple approaches available at variable success rates.

Advantages Using PK/PD Modeling

- **From analytical tools to predictive tools** for exploring various dosage regimens and perturbations as well as for optimizing further clinical trial designs, which might allow one to perform fewer, more focused studies with improved efficiency and cost effectiveness.
- **Preparation and review of regulatory documents**. It integrates information from preclinical as well as clinical phases I, II, and III, including the various subpopulations. It thus allows comparisons of the dose \pm concentration \pm effect relationship across species and subpopulations.
- **Postmarketing surveillances**. Currently only rarely performed, might have tremendous benefit in detecting drug \pm drug interactions, drug \pm disease interactions or other covariates that interfere with the effect or toxicity of the drug.