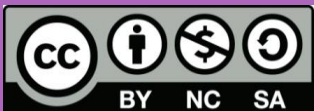


18. GAIA: FARMAKOZINETIKA KLINIKLOA



Lan hau Creative Commons-en Nazioarteko 3.0 lizentziaren mendeko Azterketa-Ez komertzial-Partekatu lizentziaren mende dago. Lizentzia horren kopia ikusteko, sartu <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/> helbidean.

Edukien indizea

2

- Kontzeptua eta funtzioak
- Sendagaien erantzunean aldakortasun iturriak
- Dosi erregimenaren aukeraketa
- Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

Kontzeptua eta funtzioak

3

*“Farmakozinetikaren erabilera banakako
pazientearen zainketa saguru eta eraginkorra
lortzeko”*



Gerard Levy

Helburu nagusia: posologia erregimenen indibidualizazioa
edo tratamendu farmakologikoen optimizazioa,
eraginkortasun eta segurtasun handienak lortzeko asmoz

Kontzeptua eta funtzioak

4

Farmakozinetika klinikoaren helburuak

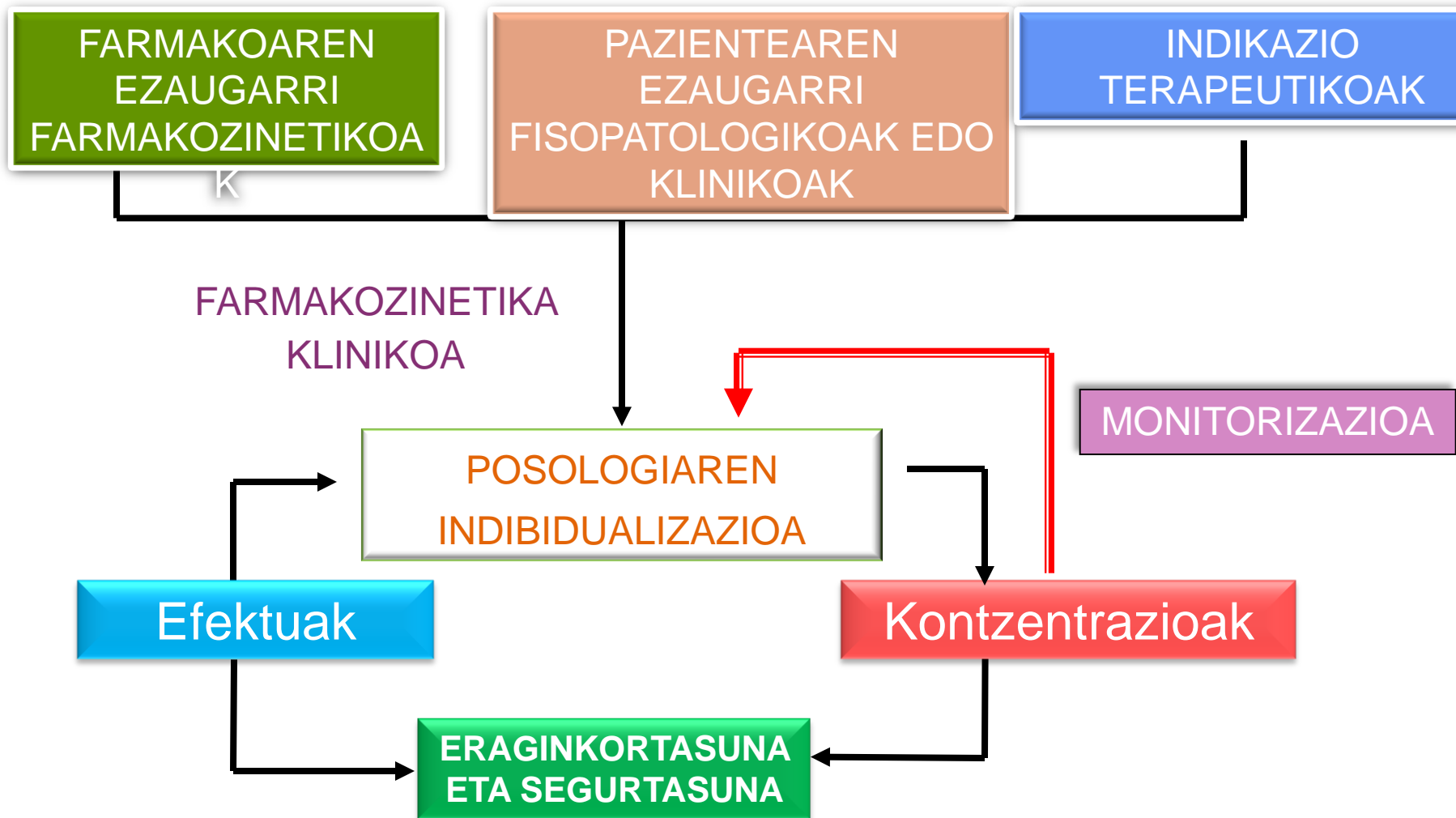
1. Posologiaren hasierako diseinua:

- Farmakoaren profil zinetikoa
- Helburu terapeutikoa
- Aldagai demografikoak, fisiologikoak eta klinikoak

2. Posologiaren berrikuspena: monitorizazioa

Kontzeptua eta funtzioak

5



Kontzeptua eta funtzioak

6

Farmakozinetika klinikoaren beste funtzio batzuk

- ❑ Diagnostikoa
- ❑ Egoera berezietan kontrola eta aholkularitza
- ❑ Akats terapeutikoen atzera begirako analisia
- ❑ Ikerkuntza

Sendagaiei erantzunean aldakortasun iturriak

7

□ Pazientearen menpekoak:

- Adina
- Genetika
- Fisiopatologia: I. giltzurrunak, gibela, bihotza...
- Elikadura-egoera
- Beste batzuk: erritmo zirkadianoak

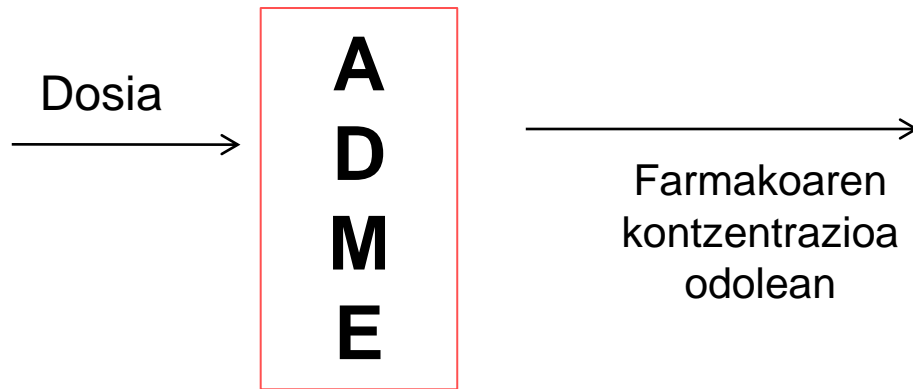
□ Sendagaiaren menpekoak:

- Formulazioa
- Administrazio bidea
- Elkarrekintzak
- Aldaketa farmakozinetikoak: metabolismoa
- Aldaketa farmakodinamikoak: tolerantzia

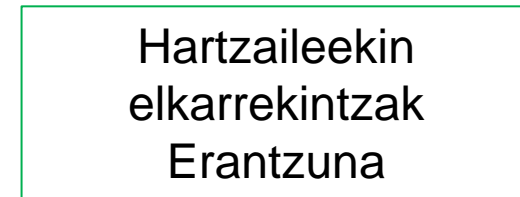
Sendagaiei erantzunean aldakortasun iturriak

8

Aldakortasun
farmakozinetikoa



Aldakortasun
farmakodinamikoa



Efektu klinikoa

Sendagaiei erantzunean aldakortasun iturriak

9

Aldakortasun farmakozinetikoa

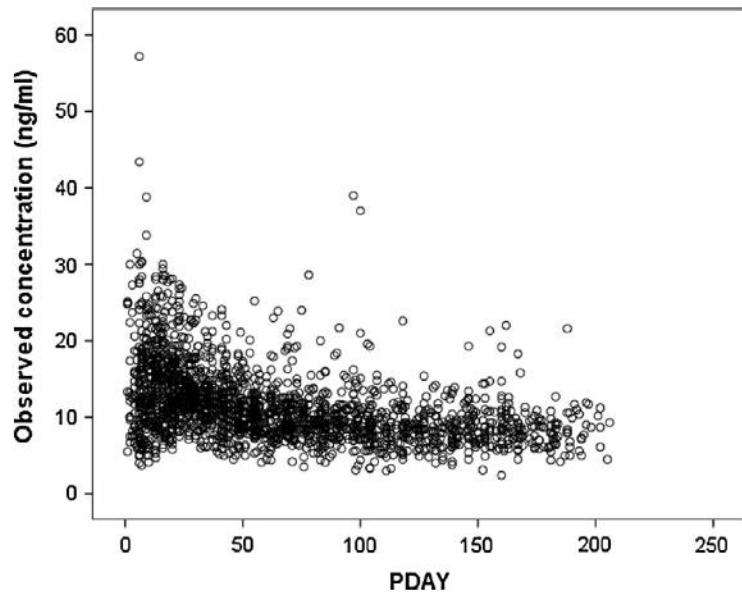


Fig. 1. Observed tacrolimus concentrations (ng/ml) versus post transplantation day (PDAY).

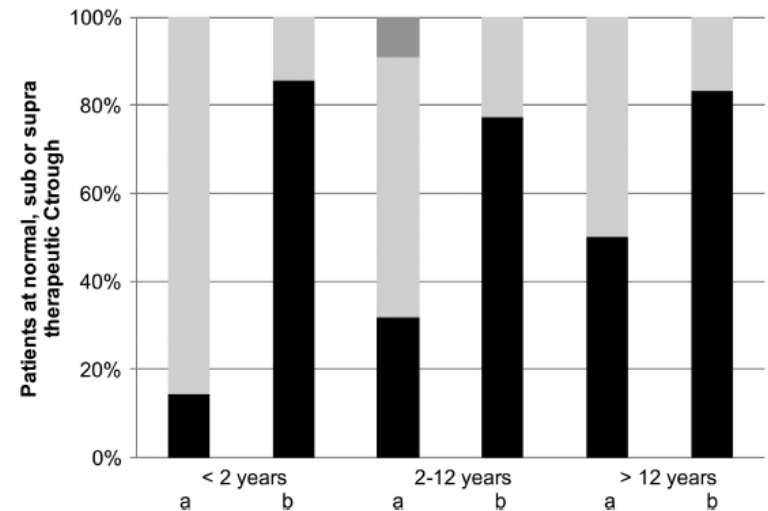


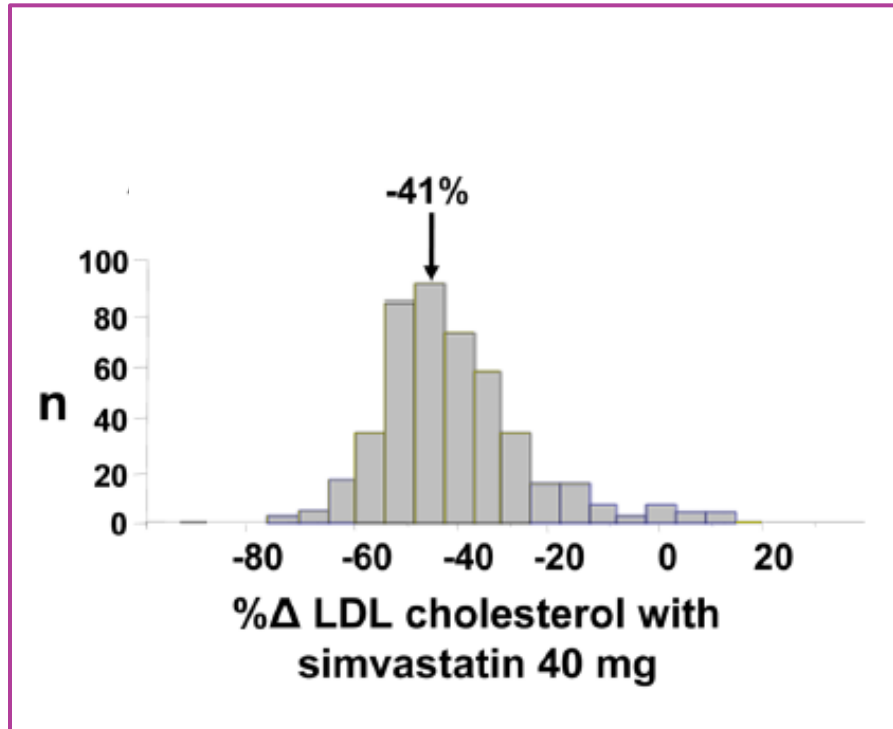
FIG 1 Results of therapeutic drug monitoring of voriconazole. Shown is the percentage of children reaching normal, subnormal, or supranormal therapeutic $C_{troughS}$ (black, light gray, and dark gray boxes, respectively) after the initial recommended or extrapolated dose (a) and after TDM-based (recurrent) dose adjustments (b). The results are divided by age group (<2 years of age, 2 to 12 years of age, and >12 years of age).

Golubovic B et al. Eur J Pharm Sci 2014; 52:34-40

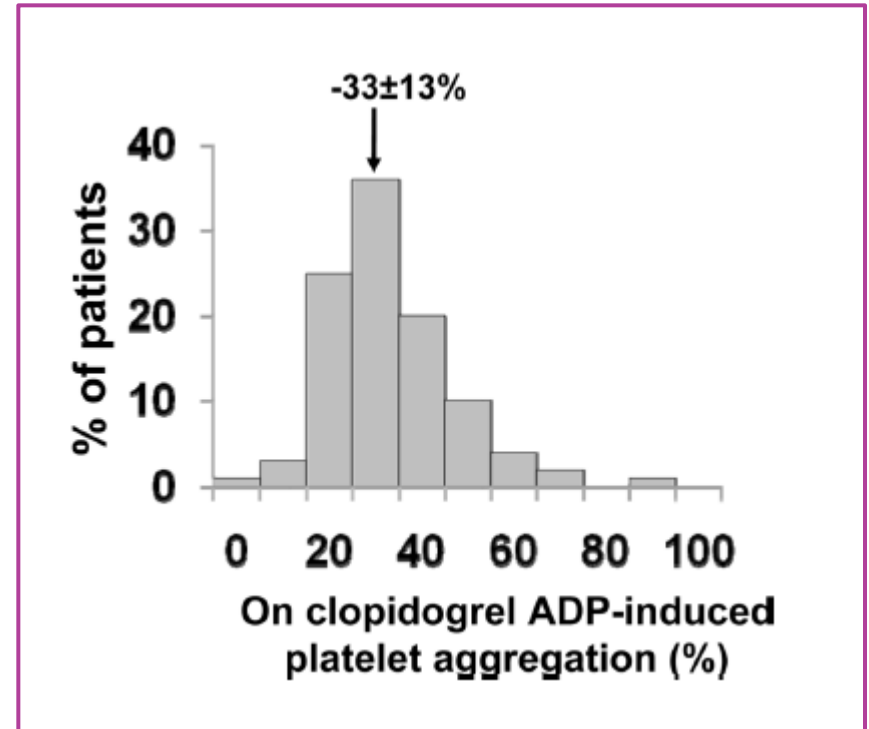
Bartelink IH et al. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:235-240

Sendagaiei erantzunean aldakortasun iturriak

10



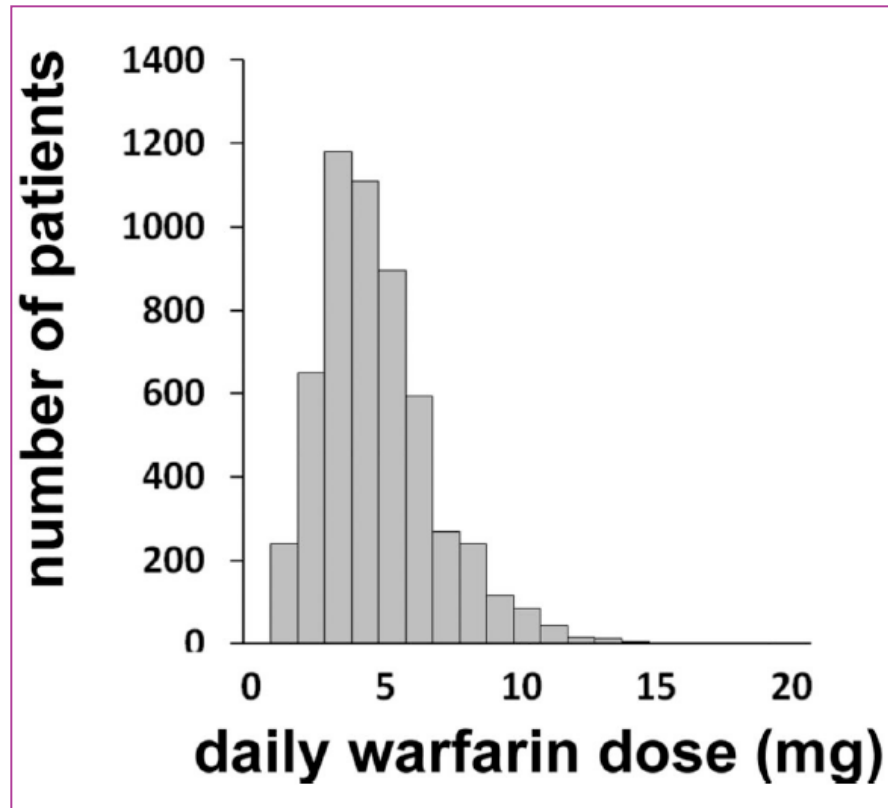
Sinbastatinari erantzunean aldakortasuna (kolesterol kontzentrazioak gutxitu)



Klopidogrelari erantzunean aldakortasuna (Plaketa agregazioa eragin)

Sendagaiei erantzunean aldakortasun iturriak

11



Warfarina beharretan aldakortasuna

Roden DEM et al. Circ Res 2011; 109: 807–820.

Dosi erregimenen aukeraketa

12

□ Metodo enpirikoak

- Datu klinikoak
- Esperientzia profesionala
- Medikuaren irizpidea

□ Irizpide farmakozinetikoen erabilera

- “A priori” metodoak
- Metodo poblazionalak
- Banan-banako metodoak
- Metodo bayesianoak

Dosi erregimenen aukeraketa

13

“A priori” metodoak

Beharreko informazioa:

- Batez besteko parametro zinetikoak
- Gaizoari buruzko informazioa: pisua, gorpuz azalera, kreatinina

Prozedura:

Dosi/tartea kalkulatu

Dosi erregimenen aukeraketa

14

Hainbat farmakoentzako ekuazioak

$$V_d = \left(226 + \frac{298 \cdot Cl_{cr}}{29,1 + Cl_{cr}} \right) \cdot (\text{peso}_{-} \text{corporal} / 70) \quad \text{digoxina}$$

$$K_e = K_{nr} + (K_n - K_{nr} / 100) \cdot (Cl_{cr}) \quad \text{gentamicina}$$

V_d : banaketa bolumena

Cl_{cr} : kreatinina argitzapena

K_e : eliminazio konstantea

K_n : giltzurrun funtzio normala duen paziente baten giltzurrun irazketa konstantea

K_{nr} : giltzurrunetatik kanpoko eliminazio konstantea

Dosi erregimenen aukeraketa

15

Metodo poblazionalak

Beharreko informazioa:

- Populazio konkretu batean, parametro farmakozinetikoen eta ezaugarri fisiopatologikoen arteko erlazioak

Prozedura:

Ekuazio poblazionalak

Dosi erregimenen aukeraketa

16

Cefoxitinaren eredu poblazionala

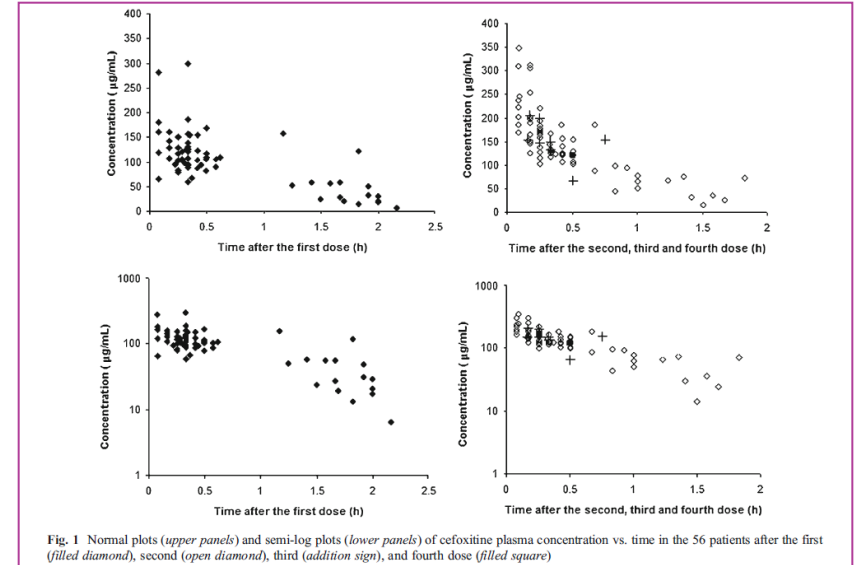


Table 3 Population pharmacokinetic parameters of cefoxitin in patients after intravenous infusion administration

Parameter	Estimate [RSE(%)]	Median (2.5th-97.5th percentile) ^a
$CL(Lxh^{-1}) = \theta_{CL} \times \left(\frac{CL_{CR}}{77}\right)^{\theta_{CLCR}}$	$\theta_{CL} = 11.5(5.4)$	$\theta_{CL} = 11.4(10.1 - 12.5)$
	$\theta_{CLCR} = 0.52(27.9)$	$\theta_{CLCR} = 0.54(0.22 - 0.99)$
V (L)	12 (4.7)	11.9 (10.9-13.2)
IPV _{CL} (%)	27.1 (39.4)	26.4 (14- 37)
IPV _V (%)	22 (63.2)	22.4 (7.5-33.4)
Residual error _{additive} (µg/mL)	4.92 (41.5)	5.12 (1.29-16.3)
Residual error _{proportional} (%)	24.1 (6.97)	23.5 (1-27)

CL, Total cefoxitin plasma clearance; V, apparent volume of distribution; CL_{CR}, creatinine clearance, expressed in mL/min; IPV, inter-patient variability; RSE, relative standard error, calculated as the ratio between the standard error provided by NONMEM and the estimate, and multiplied by 100

^a Median and 2.5-97.5th percentiles computed from 1,000 bootstrap runs

Dosi erregimenen aukeraketa

17

Banan-banako metodoak

Beharreko informazioa:

- Kontzentrazio plasmatikoak erabiliz estimatutako banan-banako parametro farmakozinetikoak

Prozedura:

Datuen doikuntza ekuazio farmakozinetikoekin

Dosi erregimenen aukeraketa

18

Metodo bayesianoak

Beharreko informazioa:

- Parametro farmakozinetiko poblazionalak
- Banan-banako kontzentrazio plasmaticoak

Prozedura:

Programa informatikoak

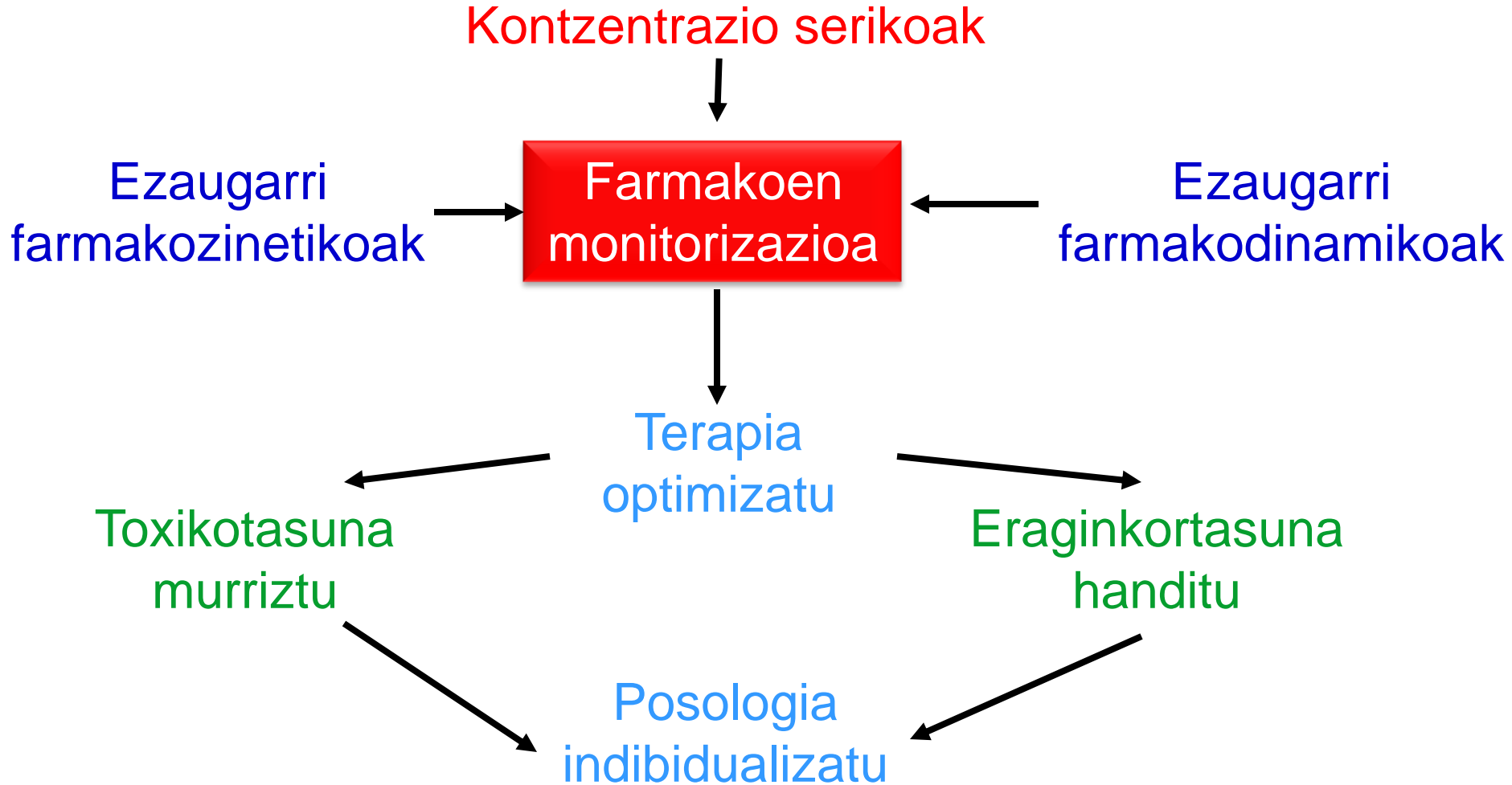
Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

19

Paziente zehatzetan tratamendu
farmakologikoak optimizatzeko asmoz,
kontzentrazio plasmatikoen erabilera irizpide
farmakozinetikoekin eta farmakodinamikoekin
batera

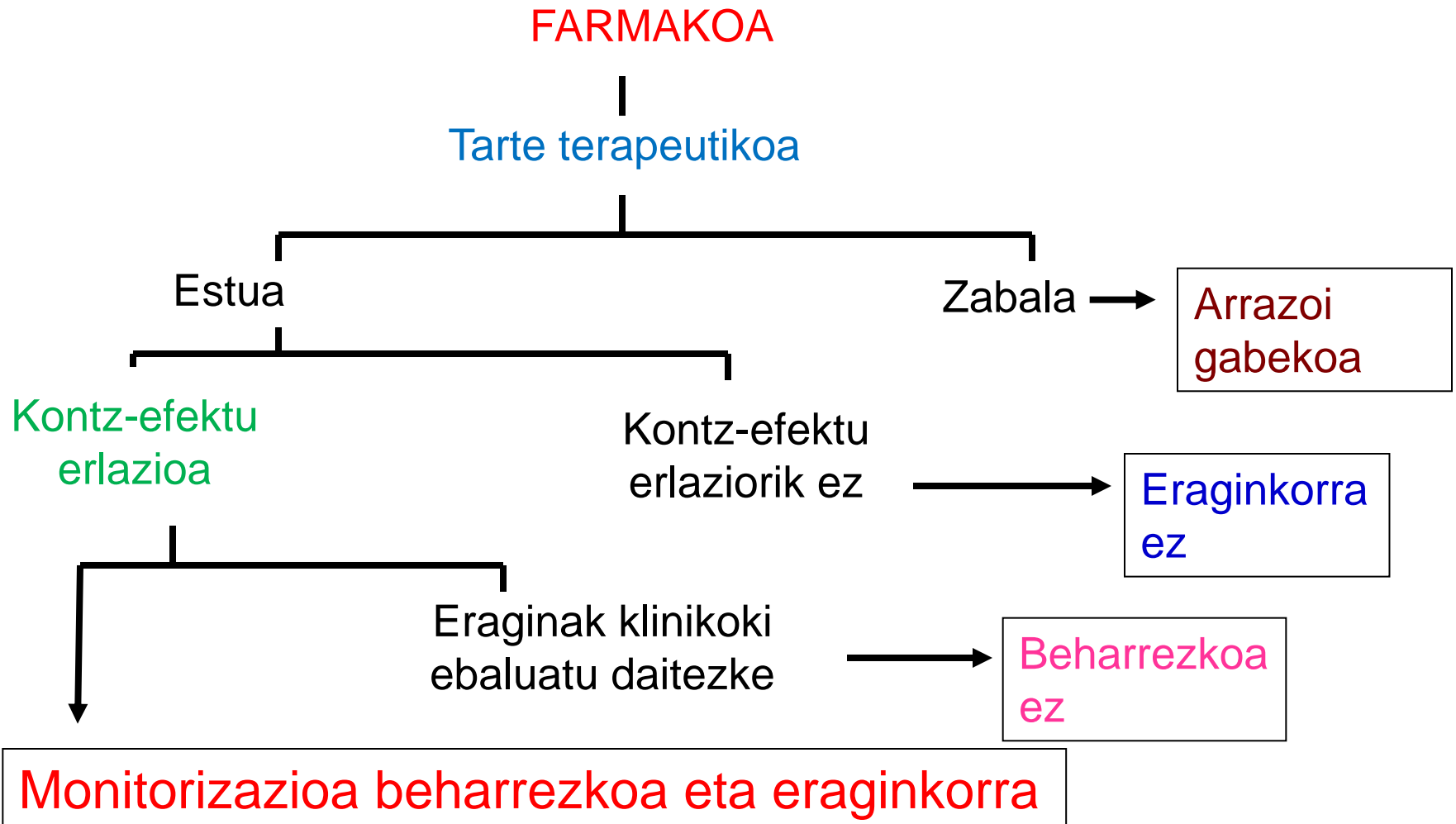
Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

20



Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

21



Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

22

Noiz erabili monitorizazioa

1. Tarte terapeutiko estua duten farmakoak
2. Eraginkortasuna edo/eta toxikotasuna klinikoki ebaluatzeko zailtasunak
3. Aldakortasun altuko farmakoak
3. Dosi-erantzun erlazioa baxua

Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

23

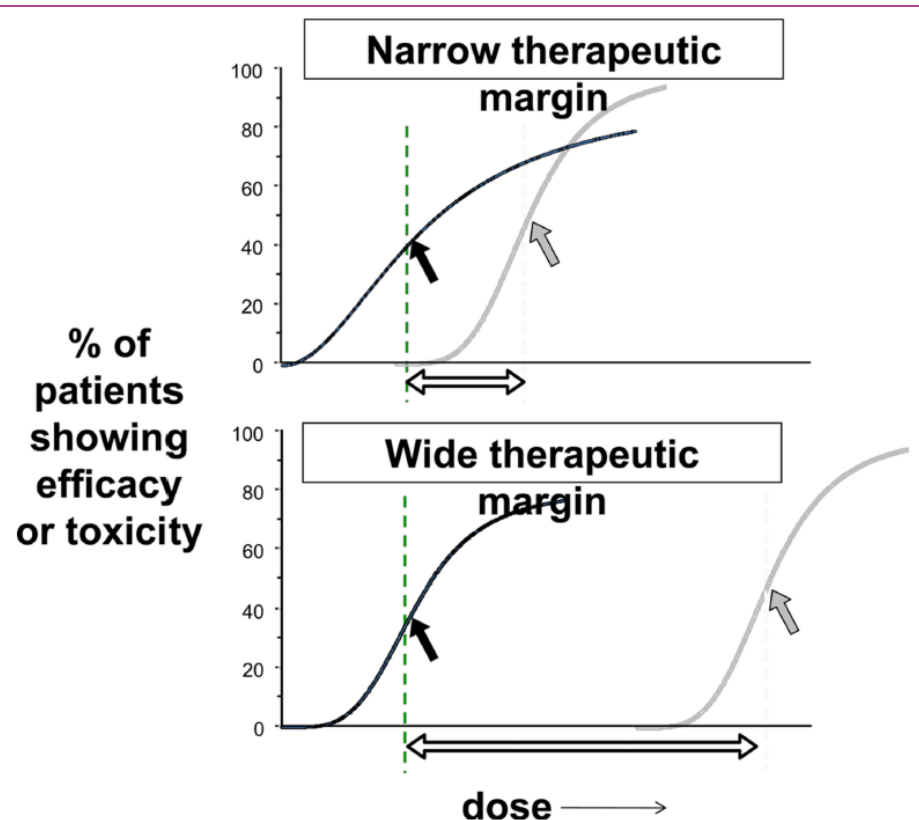


Figure 2. Therapeutic Index

For any drug, there is a relationship between dose and efficacy (black lines) and a second relationship between dose and toxicity (gray lines). These curves are derived from populations, and efficacy may be incomplete, as indicated in these examples. The arrows on each plot identify the dose at which 50% of the response is seen, and the therapeutic index is indicated by the open arrow at the bottom of each plot. Some drugs considered here, such as warfarin and clopidogrel, have narrow therapeutic indices, while others (beta-blockers, statins) have wider ones. DNA variants may modulate the relationship between efficacy and toxicity in populations and in individuals.

*Roden DEM et al.
Circ Res 2011; 109: 807–820.*

Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

24

Praktika klinikoan monitorizatzen diren farmakoak

Farmakoa	Farmakoa
Antibiotikoak	amikazina
	gentamizina
	tobramicizna
	Bankomizina
Antidepresiboak	imipramina
	litio
Antiepileptikoak	Karbamazepina
	Azido balproiko
	fenitoina
	fenobarbital
Immunosupresoreak	ziklosporina A
	takrolimus
Agente kardiobaskularrak	digoxina
	lidokaina

Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

25

Monitorizazioa \Rightarrow erabilgarria paziente-multzo hauetan

1. Paziente pediatrikoak eta geriatrikoak
2. Politerapia jasaten duten pazienteak
3. Tratamendua ez betetzeko arrisku handia eta honek ondorio larriak eduki ditzake :
 - Tuberkulosia
 - VIH
 - Asma
 - Transplantatutako gaixoak
4. Erantzun arraroak, ohiz kanpokoak
5. Giltzurrunetako, gibealeko edo bihotzeko funtzionalitatea aldatua duten gaixoak
6. Azpi-dosifikazioa badago, ondorio larriak (gaixo larri onkologikoak)

Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

26

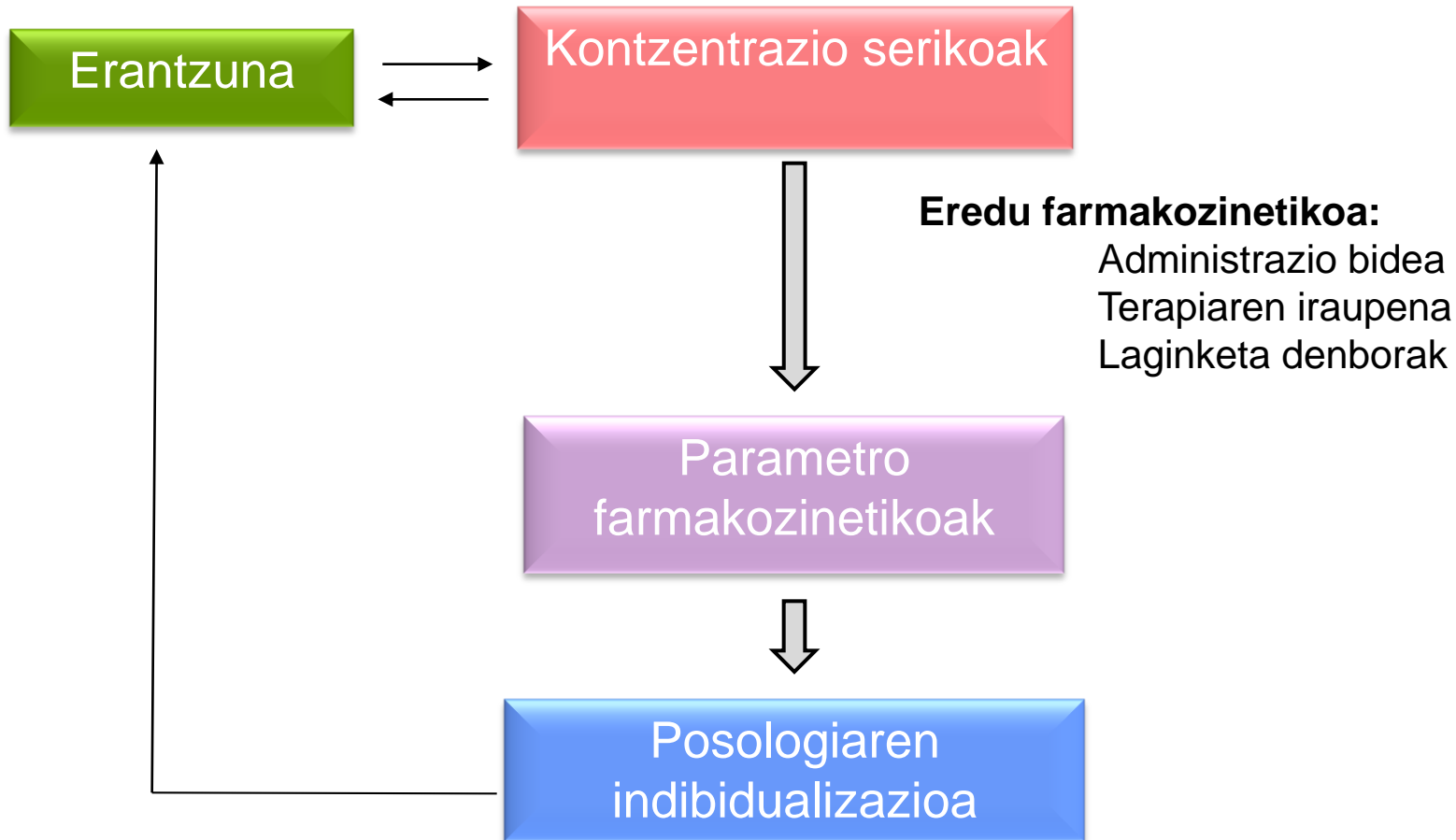
Noiz gomendatzen da monitorizazioa

- Posologia indibidualizatzeko
- Toxikotasun susmoa dagoenean
- Porrot terapeutikoa eta/edo erantzunean aldaketak daudenean:
 - Azpi-dosifikazioa
 - Preskripzio medikua ez-betetzea
 - Tratamenduari erresistentzia
 - Aldaketa farmakozinetikoak

Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

27

Monitorizazioaren metodologia



Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

28

Monitorizazioaren metodologia

1. Aurretiko informazioa: datu fisiopatologikoak
2. Hasierako dosi-erregimena ezarri
3. Denbora egokietan odol laginak atera
4. Plasma-laginetan farmakoa kuantifikatu
5. Interpretazio analitikoa
6. Interpretazio farmakozinetikoa
7. Behar izan ezkerro, hasierako dosiaren zuzenketa

Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

29

Beharreko aurretiko informazioa

- ❑ Pazientearen ezaugarriak:
 - ❑ Datu demografiakoa
 - ❑ Datu klinikoak
- ❑ Gaixotasunari buruzko informazioa
- ❑ Tratamenduaren ezaugarriak:
 - ❑ Formulazioa
 - ❑ Dosi-erregimena
 - ❑ Administrazio-bidea
- ❑ Interpretazioa eragina eduki dezaketen faktoreak :
 - ❑ Bestelako tratamenduak
 - ❑ Giltzurrun-, gibel-, bihotz-gutxiegitasuna...

Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

30

Laginketa denboren aukeraketa

□ Irizpide farmakozinetikoak:

- Banaketa oreka lortu bezain pronto
- Oreka egonkorrean

□ Irizpide klinikoak

- Toxikotasun susmoa lehenbailehen

Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

31

Interpretazio farmakozinetikoa

1. Eredu farmakozinetikoa aukeratu
2. Programa informatikoa

Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

32

Monitorizazioan erabiltzen diren hainbat programa informatiko

Table 2 Features of the programs: general characteristics

Characteristic	MM-USC*Pack©	MwPharm®	TCIWorks	JPKD®	TDM for R	Antibiotic Kinetics©	APK©	Kinetics©	Kinetidex®	T.D.M.S. 2000™	DataKinetics™	RADKinetics
User interface												
Platform	Windows®	Windows®	Windows®/Mac®/Linux	Windows®/mobile device (no iOS®)/Mac®/Linux	Windows®/Mac®/Linux	Windows®/mobile device	Windows®/mobile device	Windows®	Windows® (no international version)	Windows®	Windows®/mobile device (no iOS®)	Windows® (old version)
User friendliness	Need practice	Need practice	Need practice	Very easy	Not user friendly	Very easy	Very easy	Very easy	Easy	Need practice	Easy	Easy
Clinical manual	No	No	Limited	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Limited	Limited	No
Interfacing	No	Yes, with Mirth™ Connect technology	No	No	No	Yes, only to collect some patient data	Yes, only to collect some patient data	Yes, only to collect patient data	No	No	No	No
Storage												
Patient records/database	Yes, on local files (no real database)	Yes	Yes	No	No	No	Consultations only	Yes	Yes	Yes	Consultations only	Consultations only
Report generation	Yes	Yes, customizable	Yes, customizable	Yes	No	Yes	Yes, customizable	Yes, customizable	Yes, customizable	Yes, customizable	Yes, customizable	Yes
Cost ^a	Donation US\$595	US\$1,530	Free	Free	Free	US\$125	US\$150	US\$250	US\$1,520 annually	US\$600 annually	US\$900	US\$100
Computational aspect												
GUI	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Data import/export	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Administrative data only export	Administrative data only export	No	No	No	No
Technical manual	Sparse	Yes	Getting started guide	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Getting started guide	Yes	No

GUI graphical user interface

^a Cost indicated for a single seat license

Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

33

Table 3 Features of the programs: pharmacokinetics

Feature	MM-USC*Pack©	MwPharm©	TCIWorks	JKPD®	TDM for R	Antibiotic Kinetics©	APK©	Kinetics©	Kinetidex®	T.D.M.S. 2000™	Data Kinetics™	RAD Kinetics
Population and drugs												
Add drug model interface	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No
Models												
A priori regimen proposal	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Bayesian analysis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
First dose handled	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No
Non-steady-state situation handled	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Modularity												
Possibility of user-defined parameters	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
User-defined boundaries value target	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Plot												
PK plot generation	Yes	Yes	Yes	Not for all drugs	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Percentiles	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Various												
Creatinine clearance calculation	Jelliffe	Cockroft & Gault	Cockroft & Gault	None	None	Cockroft & Gault/Schwartz/Jelliffe	Cockroft & Gault/MDRD/Schwartz/Jelliffe/Salazar & Corcoran	Cockroft & Gault/MDRD/Jelliffe/Salazar & Corcoran	Cockroft & Gault/Schwartz	Cockroft & Gault/Schwartz	Cockroft & Gault/Schwartz/Jelliffe	Cockroft & Gault

MDRD Modification of Diet in Renal Disease, PK pharmacokinetic

Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

34

- Txosten farmakoterapeutikoa:
 - Datuen doiketa
 - Banan-banako dosi-erregimena proposatu
 - Jarraipenerako programa proposatu
 - Porrot baten ondoren, egon daitezkeen arrazoiak azaldu
 - Intoxikazioa kasuan aholkularitza

Farmakoen kontzentrazio plasmaticoen monitorizazioa

35

Adb:

Emakumea, 30 urte, 62 Kg, 171 cm

Krisi partzialak lobulu tenporalean: 3 krisi/hil

Tratamendua: fenitoina 70 mg VO c/8 h

karbamazepina 200 mg VO c/8h

Datuak: Cp Fenitoína: 0.4 mg/L y Karb. 3.0 mg/L

Balorazioa: **Kontzentrazioak tarte terapeutikotik behera**



Elkarrekintza, bien Cp gutxituz

Tarte terapeutikoa:

fenitoina: 10-20 mg/L

karbamazepina: 4-12 mg/L

Proposamena:

Fenitoina tratamendua bertan behera ustea

karbamazepina dosia mantendu

Farmakoen kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa

36

2 hilabete beranduago: Karbamazepina kontzentrazioa: 9 mg/L

Emaitza: krisi kopurua eta maiztasuna ↓

3 krisi/hil → 1 krisi/hil