



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Enheten för farmakokinetik och läkemedelsmetabolism
Sektionen för farmakologi
Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet

Tentamen
2016-05-19

Program: Apotekarprogrammet

Kurs: Farmakokinetik med läkemedelsmetabolism, 12 hp (PKM630)

Tid: 7 timmar

Godkända hjälpmedel: miniräknare, formelsamling, lin-log papper

Utdelat material: Skrivning, formelsamling, lin-log papper

Totalpoäng: 75p

Gräns G: 60%

Gräns VG: 80%

Examinator: Angela Äbelö

Tel: Angela Äbelö -031-7863238 (mobil: 0735 766164)

Instruktioner

- Tentamen öppnas på anmodan från tentamensvakt.
- Svar utan enhet - där så påkallad - beaktas ej.
- Vinnlägg dig om att kommunicera dina kunskaper och slutsatser på ett begripligt sätt.
- Skriv tydligt! En slarvig, oseriös presentation kan påverka bedömningen negativt.
- Skriv ditt kodnummer på samtliga papper du lämnar in.
- Ansökan om förnyad prövning av examination skall ha inkommit 31 dagar efter det att resultatet meddelats.

Lycka till!

1.

Vilket anser du vara bästa läkemedlet ur farmakodynamisk synpunkt? Välj en (1) substans (A, B, C) och motivera ditt val!

	MEC (nM)	MSC (nM)	EC ₅₀ (nM)	Gamma (γ)
A	0.1	0.4	0.3	0.9
B	300	1200	900	1.8
C	2	8	3	0.8

(3p)

2.

För läkemedel X (en syra) gäller följande: clearance = 75 mL/min, distributionsvolym = 60 L, fraktion obunden = 0.9, fraktion utsöndrad oförändrad = 1. Patient Z står på kontinuerlig behandling med läkemedel X, men blir dessutom ordinerad ett nytt läkemedel som påverkar urinens pH (ökas).

Ange om följande farmakokinetiska parametrar för läkemedel X kommer att öka, minska eller visa liten eller ingen ändring alls?

- Clearance
- Distributionsvolym
- Halveringstid
- Fraktion utsöndrad oförändrad
- Oral biotillgänglighet

Motivering krävs för full poäng.

(5p)

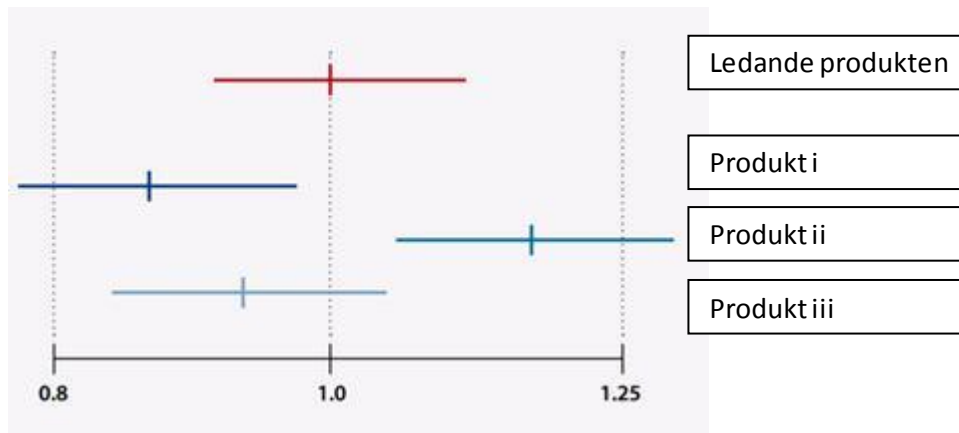
3.

Vilket/vilka är det vanligaste administrerings sättet för proteinläkemedel? Varför administrerar man proteinläkemedel så?

(3 p)

4.

I följande bild visas AUC den ledande produkten på marknaden längst upp och tre konkurrerande produkter nedanför (i-iii). Det vertikala strecket visar medelvärdet för AUC och linjerna indikerar det 90%-iga konfidensintervallet. Är de tre konkurrerande produkterna bioekvivalenta med den ledande produkten? Svara med Ja eller nej i ditt svarshäfte och motivera ditt svar.

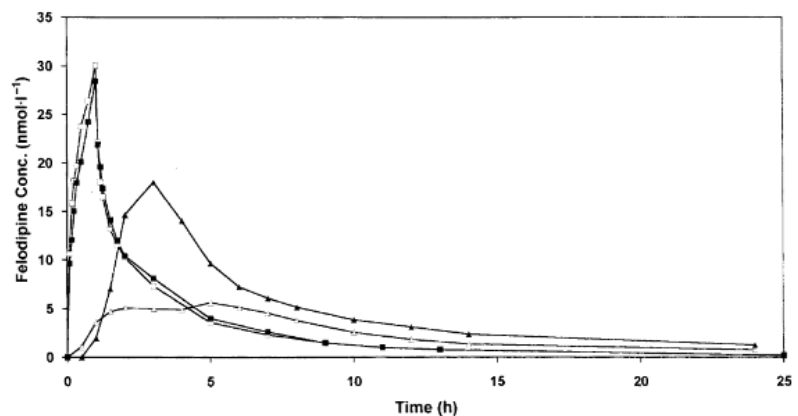


• (2 p)

5.

Följande bild är hämtad från en publikation av Lundahl et al. (Eur J Clin Pharmacol, 1997, 52: 139-145). Bilden visar plasma koncentration över tid för felodipin administrerat som iv-dos i kombination med oralt intag av vatten (öppna fyrkanter), iv-dos i kombination med oralt intag av grapefruktjuice (fyllda fyrkanter), peroral dos i kombination med vatten (öppna trianglar) eller oral dos i kombination med grapefruktjuice (fyllda trianglar).

Fig. 1 Mean plasma concentrations of felodipine plotted against time following administration of 1.5 mg felodipine i.v. with water (*open squares*) or juice (*filled squares*); alternatively 10 mg felodipine p.o. with water (*open triangles*) or juice (*filled triangles*)



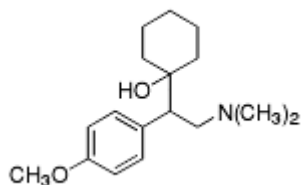
- Ge en trolig förklaring till den skillnad vi ser mellan de två orala doserna
 - (4 p)
- Skilnaderna mellan de två iv-doseringarna ser inte ut att vara så stor. Vilken slutsats kan vi dra av detta?
 - (2 p)
 -
 - (Σ 6 p)

6.

Texten som följer är hämtad från Fass för substansen venlafaxin (Efexor®). Även strukturen visas).

- Förklara kopplingen till debrisoquin.
- I texten beskrivs en metabolit – O-desmetylvenlafaxin. Rita i ditt svarshäfte upp hur den ser ut.
- Föreslå två andra troliga metaboliter som kan bildas från venlafaxin.
- Utifrån texten, anser du att det finns anledning att justera dosen hos patienter som är långsamma metaboliserare av debrisoquin? Varför/varför inte? Motivera ditt svar.

”Venlafaxin metaboliseras i hög grad. Metabolismen av venlafaxin till O-desmetylvenlafaxin medieras av CYP2D6. Hos långsamma metaboliserare av debrisoquin får man ca 2-3 gånger högre exponering för venlafaxin och 2-3 gånger lägre exponering för den aktiva metaboliten O-desmetylvenlafaxin. Endast 5% (1-13%) av en oral dos utsöndras oförändrat i urinen. Metaboliterna utsöndras främst via njurarna. Av en radioaktiv oral dos återfinns 87% av dosen i urinen inom 48 timmar.”



(7 p)

7.

En intravenös bolusdos om 10 mmol av ett nytt antibiotikum under utveckling gavs till en försöksperson och plasmahalterna följdes med tiden med följande resultat.

Tid (h)	Plasmakoncentration (μM)
0.25	78
0.5	55
1	35
2	15
4	7.5
6	5.5
8	4.5
12	3.0
16	2.0

I urin uppsamlad under 24 timmar efter dos återfanns 8 mmol substans i oförändrad form.

Försök *in vitro* har visat en plasmaproteinbindningsgrad på 60% samt ett blod-till-plasmakoncentrationsratio ($C_{\text{blod}}/C_{\text{plasma}}$) på 2,3. Permeabiliteten över Caco2-celler är hög och en intestinal absorption (F_{abs}) på uppemot 100% kan förväntas.

- Beräkna AUC.
- Vilken plasmakoncentration förväntas efter 48 timmar?
- Ange, med parametervärden, den ekvation som specifikt beskriver resultaten ovan, dvs $C_p(t) = \dots$
- Skriv på samma sätt den ekvation som skulle gälla om halva dosen gavs.
- Ange värden för två (2) distributionsvolymmer – valfritt vilka.
- Vilken infusionshastighet skall ges för att uppnå en steady-statekoncentration i plasma av 20 μM hos denne individ?
- Efter hur många timmar uppnås denna steady statenivå?
- Utred vilka faktorer/mekanismer som kommer att bli avgörande för graden av interindividuell variabilitet i denna substans farmakokinetik respektive vilka faktorer som kan förväntas ha mindre betydelse och kan bortses ifrån!

Redovisa alla beräkningar samt bifoga linlogpaper!

(16p)

8.

Förklara vad som styr effektdurationen efter en intravenös singeldos av ett läkemedel med tidsmässigt nära samband mellan plasmahalt och effektintensitet.

(2 p)

9.

Warfarin har följande humanfarmakokinetiska parametrar (ur Goodman & Gilman):

F (%)	fb (%)	fe (%)	CL (ml/min/kg)	V (L/kg)	Half-life (h)
93 ± 8	99±1	<2	0.045 ± 0.024	0.14 ± 0.06	37 ± 15

mean + sd

Om warfarin skulle utsättas för en displacementinteraktion, vad skulle hända med dessa och andra parametrar? Vad skulle under pågående oral underhållsbehandling hända med steady-state nivåer och fluktuationer kring dessa?

Besvaras med pilar i svarsblanketten enligt nedan tabell. En horisontell pil används då förändringen är av ringa storlek. Motivering krävs ej.

F	
fb	
fe	
CL	
CLu	
V	
Vu	
t1/2	
Css	
Cu,ss	
Css,max/Css,min	

(11p)

10.

I årets maj-nummer av tidskriften European Journal of Clinical Pharmacology publiceras följande resultat från Ely Lilly.

Utdrag:

Background

“Evacetrapib is a potent and selective inhibitor of cholesteryl ester transfer protein (CETP) that has demonstrated its ability to increase HDL-C and decrease LDL-C. A human metabolism study in healthy subjects given a single oral dose of evacetrapib showed extensive hepatic metabolism of evacetrapib, identifying evacetrapib and two metabolites in plasma. Most (93.1 %) of the administered dose was eliminated in the feces, while only 2.30 % of the dose was excreted in urine. *In vitro* data indicated that oxidative metabolism by cytochrome P450 (CYP) enzymes (predominately CYP3A and, to a lesser extent, CYP2C8) is primarily responsible for evacetrapib clearance. Thus, hepatic impairment, but not renal impairment, could be expected to alter evacetrapib’s pharmacokinetic (PK) profile. The aim of this study is to investigate the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of a single 130-mg evacetrapib dose.”

Methods

“Two open-label, parallel-design studies in males and females with normal hepatic function or Child-Pugh mild, moderate, or severe hepatic impairment, or with normal renal function or severe renal impairment. [...] Pharmacokinetic parameter estimates for evacetrapib were calculated by standard non-compartmental methods of analysis using Phoenix WinNonlin Version 6.2.1 (Pharsight Corporation, Mountain View,

California, USA). Plasma concentrations below the lower limit of the assay were excluded from the analysis.”

Results

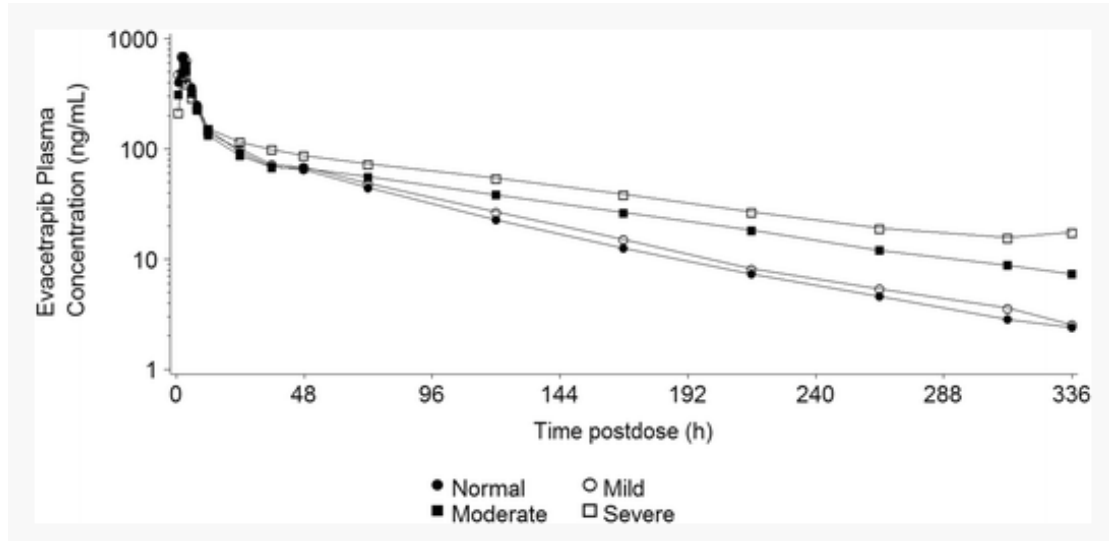


Fig 1. Arithmetic mean plasma concentration-time profiles of evacetrapib following a single dose of 130-mg evacetrapib in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment and control subjects with normal hepatic function.

Evacetrapib pharmacokinetic parameter estimates in subjects with normal or impaired hepatic or renal function

	Geometric Mean (CV%)					
	Hepatic function ^a				Renal function ^b	
	Normal (N = 10)	Mild (N = 8)	Moderate (N = 8)	Severe (N = 6)	Normal (N = 10)	Severe (N = 10)
AUC(0-t _{last}) (ng/h/mL)	10,700 (50)	10,500 (84)	13,200 (49)	15,800 (62)	16,000 (37)	15,200 (49)
AUC(0-∞) (ng/h/mL)	10,900 (50)	10,600 (84)	13,900 (54)	17,000 (71)	16,300 (39)	15,500 (50)
%AUC(t _{last} -∞) (%)	1.31 (53)	1.27 (67)	3.88 (111)	3.85 (214)	1.48 (73)	1.49 (93)
C _{max} (ng/mL)	605 (98)	609 (144)	591 (58)	478 (51)	1140 (44)	969 (43)
t _{max} ^c (h)	3.00 (2.00– 6.00)	3.00 (1.00– 4.00)	3.00 (2.00– 4.00)	3.00 (2.00– 6.00)	4.00 (2.00– 4.03)	4.00 (3.00– 6.00)
t _{1/2} ^d (h)	47.5 (31.5– 72.7)	49.8 (33.8– 68.2)	79.5 (55.6–133)	75.3 (43.9– 129)	58.5 (41.7– 98.6)	55.7 (35.6– 89.5)
CL/F (L/h)	12.0 (50)	12.2 (84)	9.33 (54)	7.63 (71)	7.97 (39)	8.40 (50)
V _Z /F (L)	821 (52)	878 (80)	1070 (28)	828 (20)	672 (25)	675 (45)

AUC(0-∞) area under the concentration-time curve from time zero to infinity, AUC(0-t_{last}) area under the concentration-time curve from time zero to time t_{last}, where t_{last} is the last time point with a measurable concentration, %AUC(t_{last}-∞) percent of AUC(0-∞) derived by extrapolation, CL/F apparent clearance, C_{max} maximum observed drug concentration, CV coefficient of variation, N number of subjects, t_{1/2} apparent terminal elimination half-life, t_{max} time of maximum observed drug concentration, V_Z/F apparent volume of distribution during the terminal phase

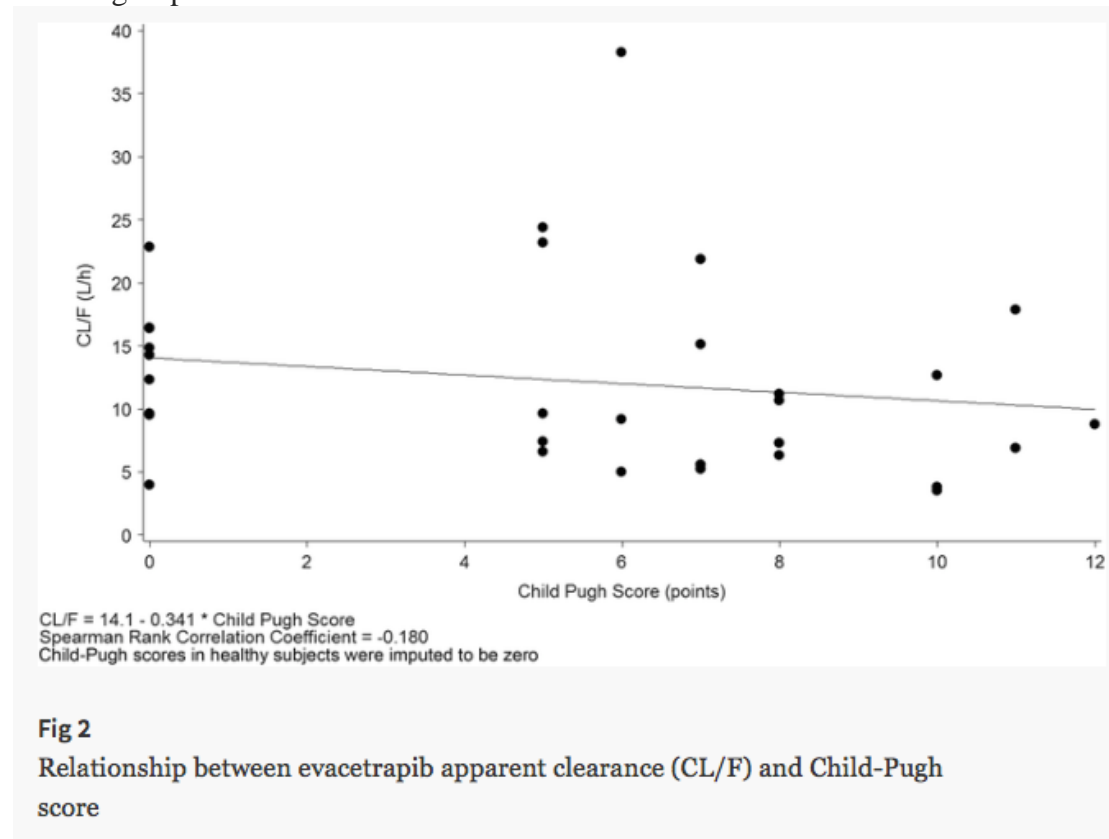
^aHepatic function classified by Child-Pugh score

^bRenal function classified by creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault equation

^cMedian (range)

^dGeometric mean (range)

None of the PK parameters in Groups A, B or C were statistically different from the control group.



“Evacetrapib was 97.6 ± 2.2 % (mean \pm SD) bound in plasma from healthy controls and 97.4 ± 1.1 , 96.9 ± 2.8 , and 94.8 ± 2.1 % bound in plasma from subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively.”

Renal impairment: No difference in the pharmacokinetics of evacetrapib were observed.

Conclusion

“In summary, a single oral dose of 130 mg evacetrapib showed no discernible difference in exposure between mild hepatic impairment and normal hepatic function, although exposure increased along the progression from mild to moderate to severe hepatic impairment. Severe renal impairment did not affect evacetrapib exposure.”

Källa: Small, DS *et al.* Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of evacetrapib. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72 (5): 563-572.

Uppgift:

Om du som “peer reviewer” hade fått denna artikel för granskning inför eventuell publicering, vad hade du rekommenderat?

För full poäng krävs analys och motivering.

(5p)

11.

- Varför är Hanes-Woolf plotten bättre än Lineweaver-Burke?
- Vilken fördel har Eadie-Hofstee över Hanes-Woolf?
- Vilka fördelar framför ovan lineariseringsmetoder innebär modellering/icke-linjär regression?

(5p)

12.

En substans (D) gavs intravenöst (bolusdos) samt oralt (singeldos) till en grupp försökspersoner. $AUC_{0-\infty}$ beräknades för substansen och två av dess metaboliter. Medelvärden presenteras i tabellen. Utred substansens kinetik!

Dos PO (mmol)	AUC,D (h• μ M)	AUC,M1 (h• μ M)	AUC,M2 (h• μ M)
0,1	3,78	1,10	2,10
0,3	15,8	6,60	3,96
1	91,4	62,1	8,10

Dos IV (mmol)	AUC,D (h• μ M)	AUC,M1 (h• μ M)	AUC,M2 (h• μ M)
0,02	1,11	0,24	0,44
0,06	5,25	1,38	0,84
0,2	28,6	13,6	1,74

(10p)



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Enheten för farmakokinetik och läkemedelsmetabolism
Avd farmakologi
Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet

Svarsblankett tentamen

2016-05-19

Program: Apotekarprogrammet

Kurs: Farmakokinetik med läkemedelsmetabolism, 12 hp (PKM630)

Namn:.....**Personnummer:**.....

Kodnummer: _____

Anonymitet vid rättning av skriftlig tentamen

Innan svarsblanketten lämnas för rättning tas detta försättsblad med namn och personnummer bort och förvaras hos kurssekreteraren. Obs! Ange kodnummer på samtliga papper du lämnar in. Vid annonsering av resultaten anges endast kodnumret och betyg. Notera ditt kodnummer!

PKM 630: Svarsblankett 160519

1.

2.

a) Svar:

b) Svar:

c) Svar:

d) Svar:

e) Svar:

3.

4.

5.

a.

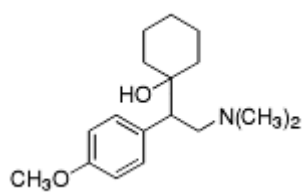
b.

6.

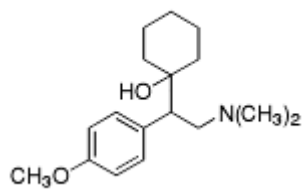
a.

-
-
-
-
-

b.



c.



d.

-
-
-
-
-

7. a) Svar:

b) Svar:

c) Svar:

d) Svar:

e) Svar:

Fortsättning 7.

f) Svar:

g) Svar:

h) Svar:

8.

9.

F	
fb	
fe	
CL	
CLu	
V	
Vu	
t1/2	
Css	
Cu,ss	
Css,max/Css,min	

Kod ID: _____

10. Svar:

11.

a.

b.

c.

Kod ID: _____

12.
Svar: