Réponses :

1. Oui car ligne 47: ASC et Cmax ont augmenté de manière proportionnelle à la dose
2. Css,moy = F.D/(τ.CL) = 80 mg / (24h x 14.3 L/h) = 0.23 mg/L
3. « apparents » car déterminés à partir de concentrations plasmatiques observées et dose administré sans connaissance de F : les valeurs correspondent à CL/F et Vd/F.
4. T1/2 = Ln2 . Vd / CL = 0.7 x 918L / 14.3L/h ≅ 40h ; fluctuation correspondante ≅ 1/[exp(-0.7\*24h/40h)] = 1.52 proche de 1,6
5. R = 1/(1 – exp[(-0.7/T1/2).τ] = 2.9 et 3,3 x T1/2 = 5.5 jours soit 6 prises
6. Oui, compte tenu de la demi-vie relativement longue : T1/2 ≅ 2.τ, ce qui signifie que si oubli, les concentrations fluctueront de pas beaucoup plus que 2.
7. Tabac : induction enzymatique, augmentation du catabolisme de l’osimertinib ; médicament indiqué dans cancer du poumon.
8. Fraction éliminée inchangée dans les urines très faible ; information dont on dispose à la fin de la Phase 1 (« first-in-man study »)
9. Approche en 2 étapes (sans modélisation PK suivie d’une analyse statitistique des données individuelles : par ex. CLapp en fonction des sous-group de Child) vs. Pharmacocinétique de population (analyse simultanée de toutes les données PK en tenant des caractéristiques relatives à fonction hépatiques : ALAT, ASAT, albuminémie, … au moyen d’une approche modèle dépendante)
10. Itraconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 ; pas d’interaction observée signifie donc que risques faibles avec autres médicaments
11. Figure avec CL augmentée, Vd inchangé et F peu augmentée (car effet de 1er passage hépatique limitée) : donc AUC (et concentration moyenne à l’état d’équilibre) plus faible, T1/2 plus courte (fluctuations Cmax/Cmin) plus grande.
12. Intervalle de confiance à 90% : la probabilité que la diminution moyenne réelle soit en dehors de cet intervalle n’est que de 10%
13. Non, car médicament à faible clairance métabolique hépatique (cf F qui est élevé) : CL ≅ fu x CLintrinsèque
14. Si fu augmente, CL augmentera de façon proportionnelle à fu ainsi que Vd (grand volume de distribution : Vd ≅ fu x Vtissus / fu,T) donc pas d’incidence sur T1/2.