

AUC = area under the concentration-time curve = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve, BMI = body mass index; CI = klaring,  $CI/CI_{\text{creatinine}}$  = CI divided by the CI of creatinine = fractional lithium excretion assuming all lithium is cleared renally, mEq = hoeveelheid overeenkomend met 1 mmol lithium,  $MRT_{ni}$  = mean residence time for administration of drug in a noninstantaneous manner = gemiddelde verblijfsduur bij geneesmiddeltoediening op een geleidelijke wijze, PK = farmacokinetiek/farmacokinetisch, SmPC = Summary of Product Characteristics,  $V_{ss}$  = steady-state verdelingsvolume.

## CONCLUSIE

In één studie was bij eenmalige dosering bij 4 patiënten met morbide obesitas de klaring verhoogd en de AUC verlaagd, beide met een factor 1,6. Lithium wordt echter gedoseerd op geleide van de serumconcentratie. Dit is bij morbide obesitas niet anders. Daarom wordt besloten dat er geen actie nodig is.

## AANVULLENDE OPMERKINGEN

| Onderbouwend                                                                                                            | Bewijs       | BMI / kg                                                                                                                                                                                                                                        | Belangrijkste resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Opmerkingen KNMP |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|-----------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------------------------|--------------|--------------|---------------------|----------|----------|----------------------|----------|----------|-------------------------|-----------|-----------|-----------------------------------|------------|------------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reiss RA et al.<br>Lithium pharmacokinetics in the obese.<br>Clin Pharmacol Ther 1994;55:392-8.<br><br><b>PK studie</b> | 3            | Obese groep:<br>gemiddeld 110,2 ± 28,6 kg<br>BMI: 29,2-54,6 kg/m²<br>4 personen waren morbide obees:<br>BMI: 41,3-54,6 kg/m² (gemiddeld gewicht: 140,3 kg)<br><br>Groep met normaal gewicht:<br>gemiddeld 63,1 ± 6,6 kg<br>BMI: 20,0-23,8 kg/m² | <b>Resultaten:</b><br>10 obese vrijwilligers en 8 vrijwilligers met normaal gewicht kregen eenmalig 31,4 mEq oraal lithiumcitraat. Gedurende 48 uur na inname werd regelmatig bloed afgenomen voor bepaling van de farmacokinetiek.<br><br>Obese groep vergeleken met de groep met normaal gewicht:<br>- PK-parameters: <table><tr><td></td><td>obees</td><td>normaal gewicht</td></tr><tr><td>AUC (mEq. uur/l)</td><td>16,49±3,20*</td><td>24,05±5,51*</td></tr><tr><td>Cl (ml/min)</td><td>33,9±7,0*</td><td>23,0±6,2*</td></tr><tr><td>V<sub>ss</sub> per kg (l/kg)</td><td>0,418±0,086*</td><td>0,662±0,158*</td></tr><tr><td>V<sub>ss</sub> (l)</td><td>44,5±9,8</td><td>41,3±8,4</td></tr><tr><td>T<sub>1/2</sub> (u)</td><td>18,7±4,0</td><td>25,6±9,6</td></tr><tr><td>MRT<sub>ni</sub> (uur)</td><td>22,9±4,5*</td><td>31,5±9,7*</td></tr><tr><td>Cl<sub>creatinine</sub> (ml/min)</td><td>137,5±39,7</td><td>119,3±13,0</td></tr><tr><td>Cl/Cl<sub>creatinine</sub></td><td>0,26±0,09</td><td>0,19±0,06</td></tr></table><br>*p<0,05: verschil tussen de obese groep en de groep met normaal gewicht.<br><br>Voor alle vrijwilligers samen (obees en normaal gewicht):<br>- was de Cl significant gecorreleerd met het totale lichaamsgewicht en de vetvrije massa, maar niet met het ideale lichaamsgewicht en de creatinineklaring.<br>- was de V <sub>ss</sub> significant gecorreleerd met het ideale lichaamsgewicht en de vetvrije |                  | obees | normaal gewicht | AUC (mEq. uur/l) | 16,49±3,20* | 24,05±5,51* | Cl (ml/min) | 33,9±7,0* | 23,0±6,2* | V <sub>ss</sub> per kg (l/kg) | 0,418±0,086* | 0,662±0,158* | V <sub>ss</sub> (l) | 44,5±9,8 | 41,3±8,4 | T <sub>1/2</sub> (u) | 18,7±4,0 | 25,6±9,6 | MRT <sub>ni</sub> (uur) | 22,9±4,5* | 31,5±9,7* | Cl <sub>creatinine</sub> (ml/min) | 137,5±39,7 | 119,3±13,0 | Cl/Cl <sub>creatinine</sub> | 0,26±0,09 | 0,19±0,06 | Na eenmalige dosering was voor obese patiënten de AUC met ongeveer een factor 1,5 verlaagd en de klaring met dezelfde factor verhoogd. Voor de 4 morbide obese patiënten was dit een factor 1,6.<br><br>De klaring was gecorreleerd met het totale lichaamsgewicht, maar nam voor obese patiënten minder snel toe dan het totale lichaamsgewicht (verhoging met een factor 1,7 voor de obese groep ten opzichte van de groep met een normaal gewicht en met een factor 2,2 voor de morbide obese groep ten opzichte van de groep met een normaal gewicht). Dit wordt veroorzaakt door de gevonden afname van het verdelingsvolume per kg lichaamsgewicht. |
|                                                                                                                         | obees        | normaal gewicht                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| AUC (mEq. uur/l)                                                                                                        | 16,49±3,20*  | 24,05±5,51*                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cl (ml/min)                                                                                                             | 33,9±7,0*    | 23,0±6,2*                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| V <sub>ss</sub> per kg (l/kg)                                                                                           | 0,418±0,086* | 0,662±0,158*                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| V <sub>ss</sub> (l)                                                                                                     | 44,5±9,8     | 41,3±8,4                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| T <sub>1/2</sub> (u)                                                                                                    | 18,7±4,0     | 25,6±9,6                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| MRT <sub>ni</sub> (uur)                                                                                                 | 22,9±4,5*    | 31,5±9,7*                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cl <sub>creatinine</sub> (ml/min)                                                                                       | 137,5±39,7   | 119,3±13,0                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cl/Cl <sub>creatinine</sub>                                                                                             | 0,26±0,09    | 0,19±0,06                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |       |                 |                  |             |             |             |           |           |                               |              |              |                     |          |          |                      |          |          |                         |           |           |                                   |            |            |                             |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                  |               |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |               |                 |                  |       |       |             |      |      |  |
|------------------|---------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------|-----------------|------------------|-------|-------|-------------|------|------|--|
|                  |               |                 | <p>massa, maar niet met het totale lichaamsgewicht.</p> <p>- was <math>Cl/Cl_{\text{creatinine}}</math> niet gecorreleerd met het totale en ideale lichaamsgewicht en de vetvrije massa. In deze studie was er geen verschil in <math>Cl_{\text{creatinine}}</math> tussen de obese groep en die met normaal gewicht.</p> <p>Morbide obese groep vergeleken met de groep met normaal gewicht (significantie niet bepaald):</p> <p>- PK-parameters:</p> <table><tr><td></td><td>morbide obees</td><td>normaal gewicht</td></tr><tr><td>AUC (mEq. uur/l)</td><td>14,88</td><td>24,05</td></tr><tr><td>Cl (ml/min)</td><td>36,7</td><td>23,0</td></tr></table> <p><b>Conclusies auteurs:</b><br/>De farmacokinetische eigenschappen van lithium verschilden significant tussen obese personen en personen met een normaal gewicht. In steady state is er een directe evenredigheid tussen de klaring en de dosis die nodig is om een bepaalde serumconcentratie van lithium te bereiken. De resultaten suggereren daarom dat obese patiënten een hogere lithiumonderhoudsdosis nodig hebben dan niet-obese patiënten.</p> |  | morbide obees | normaal gewicht | AUC (mEq. uur/l) | 14,88 | 24,05 | Cl (ml/min) | 36,7 | 23,0 |  |
|                  | morbide obees | normaal gewicht |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |               |                 |                  |       |       |             |      |      |  |
| AUC (mEq. uur/l) | 14,88         | 24,05           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |               |                 |                  |       |       |             |      |      |  |
| Cl (ml/min)      | 36,7          | 23,0            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |               |                 |                  |       |       |             |      |      |  |

| Overig                                                                                                                                                                      | BMI / kg | Belangrijkste resultaten                                                                                         | Opmerkingen KNMP                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Cheymol G.<br/>Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy.<br/>Clin Pharmacokinet 2000;39:215-31.<br/>PMID: 11020136.</p> <p><b>Review</b></p> |          | <p><b>Resultaten:</b><br/>Deze review noemt voor lithium alleen het opgenomen artikel van Reiss et al. 1994.</p> | <p>De review bevat geen additionele informatie en bevestigt alleen dat er naast het artikel van Reiss et al. 1994 geen relevante informatie is in de periode voor 2000.</p>                                                          |
| SmPC Priadel (30-9-2022)                                                                                                                                                    |          | Geen informatie over (morbide) obesitas.                                                                         | De SmPC geeft aan, dat bij patiënten van een gemiddeld gewicht (70 kg) wordt begonnen met 600-1200 mg per dag in een éénmalige dagdosis. Er wordt niets gezegd over de begindosis bij patiënten met een hoger dan gemiddeld gewicht. |

|                      | Wijziging kinetiek | Actie | Datum      |
|----------------------|--------------------|-------|------------|
| Beslissing werkgroep | Ja                 | Nee   | 03-10-2023 |