

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: posaconazol

AUC, area under the curve; BMI, body mass index; ER, vertraagde afgifte; IBW, ideaal lichaamsgewicht; LBW, vetvrije massa; PD, farmacodynamiek; PK, farmacokinetiek; PTA, probability of target attainment; TBW, totaal lichaamsgewicht; TDM, therapeutic drug monitoring.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat de farmacokinetiek van posaconazol afwijkend is bij patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m². Toediening van de gangbare oplaad- en vervolgdoseringen van 300 mg posaconazol intraveneus bij patiënten met een lichaamsgewicht vanaf 140 kg is onvoldoende om de minimale effectieve concentratie te bereiken voor de behandeling van schimmelinfecties [Wasmann et al]. Ook na orale toediening van de vertraagde afgifte tablet is een, niet significante, lagere AUC gezien bij patiënten met obesitas ten opzichte van een normaal gewicht, evenals een significant lagere steady state concentratie. Daarnaast was de klaring significant verhoogd, maar ook de halfwaardetijd significant verlengd in obesitaspatiënten [Chow et al, Greenblatt et al].

Het advies is om voor de intraveneuze behandeling met posaconazol de dosering te verhogen naar 400 mg bij een lichaamsgewicht vanaf 140 kg en naar 500 mg bij een lichaamsgewicht vanaf 190 kg. Voor profylaxe is een dosisaanpassing van de intraveneuze toediening niet noodzakelijk [Wasmann et al].

Voor de orale tabletten ontbreekt bewijs met een daaruitvolgend doseeradvies. Eenzelfde advies als voor de intraveneuze toediening kan worden overwogen als beginpunt ondersteund met TDM na 5-7 dagen na de start van de behandeling [Wasmann et al].

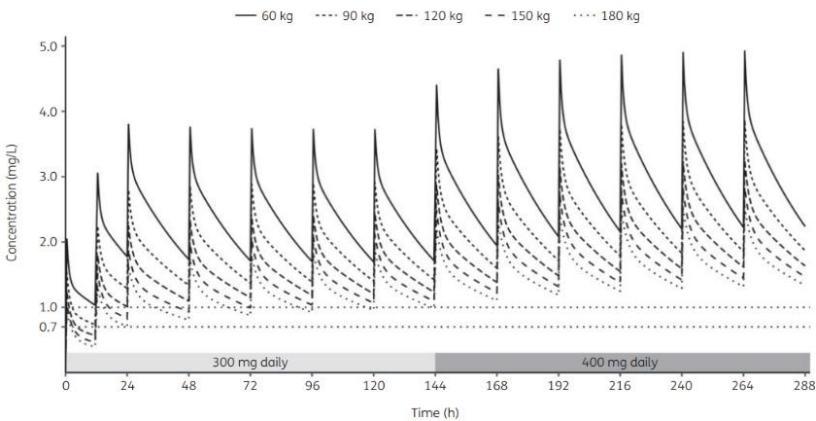
	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep (oraal)	Ja	Ja	24-11-2025
Beslissing werkgroep (parenteraal)	Ja	Ja	24-11-2025

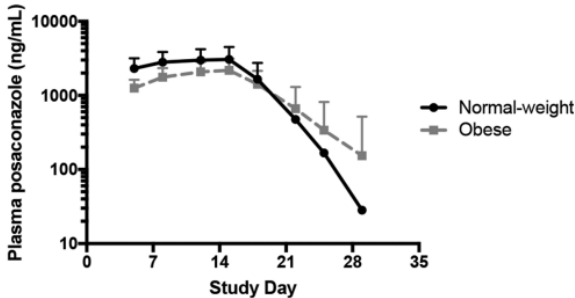
Literatuur

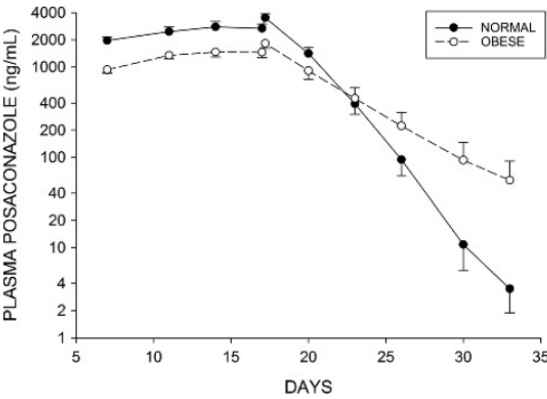
Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Wasmann RE, Smit C, van Donselaar MH, van Dongen EPA, Wiezer RMJ, Verweij PE, Burger DM, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Implications for IV posaconazole dosing in the era of obesity. J Antimicrob Chemother. 2020 Apr 1;75(4):1006-1013.	Groep obesen, 300 mg: BMI 42.1 (38.3-51.5) kg/m ² , 129 (109-190) kg Groep obesen, 400 mg: 43.6	Open-label single dose multicenter farmacokinetiek studie in 24 obese en niet-obese gezonde vrijwilligers na een gift IV posaconazol. Obese proefpersonen (BMI > 35 kg/m ²) werden gerandomiseerd om 300 (n=8) of 400 mg (n=8) posaconazol intraveneus (IV) te ontvangen voorafgaand aan bariatrische chirurgie. Niet-obese vrijwilligers (n=8) (BMI 18,5-25 kg/m ²) kregen allemaal 300 mg IV toegediend. Op verschillende tijdstippen tot 24 uur na de infusie werden bloedmonsters afgenomen voor de bepaling van diverse farmacokinetische (PK) parameters.	Orale toediening posaconazol is niet onderzocht, maar de verwachting is dat dezelfde startdosis kan worden aangehouden voor de orale tabletten waarna TDM noodzakelijk is. Adviezen zijn gericht op de optimale PTA en

<p>Prospectieve PK-studie, Score 3</p> <p><i>intraveneus</i></p>	<p>(34.9–46.0) kg/m², 144 (107–175) kg</p> <p>Groep normaal gewicht: BMI 22.5 (20.2–25.4 kg/m²), 72.3 (61.4–85.4) kg</p>	<p><i>Analyse</i> Vervolgens werden concentratie-tijdgegevens geanalyseerd. Ook werden de volgende covariabelen onderzocht: totaal lichaamsgewicht (TBW), vetvrije massa (LBW), BMI, lichaamsoppervlak, ideaal lichaamsgewicht (IBW), leeftijd en geslacht.</p> <p><i>Simulaties</i> Met de verkregen PK-data werd een model ontwikkeld om de posaconazol-bloedspiegels te simuleren voor individuen met gewichten van 60, 90, 120, 150 en 180 kg. Hierbij werd een standaard oplaaddosis van 300 mg IV tweemaal daags toegepast, gevolgd door 300 mg eenmaal daags gedurende zes dagen. Vanaf dag 7 werd een verhoogde dosis van 400 mg gesimuleerd om het effect hiervan op de blootstelling te evalueren.</p> <p>Aanvullende modelsimulaties werden uitgevoerd om de probability of target attainment (PTA) te berekenen in een populatie van 9450 virtuele proefpersonen met een gelijkmatige gewichtsverdeling tussen 60 en 190 kg (in stappen van 5 kg; 27 gewichtsgroepen van elk 350 personen). Dagelijkse doseringsschema's van 300, 400 en 500 mg werden onderzocht.</p> <p>De dalspiegels van 0,7 mg/L (profylaxe) en 1,0 mg/L (behandeling) werden gehanteerd als primaire PTA-doelen. De gemiddelde concentraties (C_{gem}) van 0,5 mg/L (profylaxe) en 3,75 mg/L (toxiciteit) dienden als secundaire doelen. Als criterium voor dosisaanpassing werd gestreefd naar een PTA >90% voor effectiviteit en 0% voor het toxiciteitsdoel van 3,75 mg/L.</p> <p>Resultaten</p> <p><i>Analyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • De AUC van normaal-gewicht (n=8) versus obees (n=8) na 300 mg posaconazol IV was 21.4 (15.6-29.1) versus 13.1 (9.1-18.5) mg*h/L (P<0.05) (verschil in AUC: 39%) • De AUC van obese subjects na 400 mg posaconazol IV (n=8) was 16.8 mg*h/L (12.2-25.6). Ondanks de hogere dosis was de AUC lager dan in de normaalgewicht-groep (P<0.05). • Covariabelen: TBW bleek de beste voorspeller voor veranderingen in klaring en distributievolume. <p><i>Simulaties</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Onderstaande figuur geeft de gesimuleerde posaconazol plasmaconcentraties weer bij 	<p>niet op bioequivalentie van obees ten opzichte van normaal-gewicht.</p>
-------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------

		<p>verschillende gewichtsmaten en doseringen.</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Met de modelgebaseerde PTA-plots werd bevestigd: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapeutische behandeling: Doseringen van 300 mg zijn voldoende voor een gewicht tot aan 140 kg, vanaf waar een dosering van 400 mg leidt tot een PTA > 90%. Voor gewichten >190 kg wanneer wordt behandeld kan een dagelijkse dosis van 500 mg worden overwogen. Al deze aanbevelingen blijven onder de toxiciteitsgrens van 3.75 mg/L. ○ Profylactische behandeling: dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk voor patiënten tot 190 kg. 	
<p>Chow CR, Harmatz JS, Ryan MJ, Greenblatt DJ. Persistence of a Posaconazole-Mediated Drug-Drug Interaction With Ranolazine After Cessation of Posaconazole Administration: Impact of Obesity and Implications for Patient Safety. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2018 Nov;58(11):1436-1442.</p> <p>Prospectieve observatieve studie, Score 3</p>	<p>Groep obesen: BMI 40.9 kg/m² (± 5.7)</p> <p>Groep normaal gewicht: BMI 23.5 kg/m² (± 1.6)</p>	<p>Prospectieve observatieve studie naar de kinetiek van posaconazol in combinatie met ranolazine in 30 Amerikaanse gezonde vrijwilligers, waarvan 15 met een normaal lichaamsgewicht (BMI 18.5-24.9 kg/m²) en 15 met obesitas (BMI ≥ 35 kg/m²). Er is gekeken of obesitas invloed had op de duur en mate van CYP3A4-remming door posaconazol en de invloed hiervan CYP3A4-substraat ranolazine. Daarnaast werd de invloed van obesitas op de farmacokinetiek van posaconazol onderzocht.</p> <p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 27 proefpersonen hebben de studie afgemaakt, waarvan 14 met een normaal gewicht en 13 met obesitas. • Proefpersonen kregen op dag 1, 15, 18, 22, 25 en 29 één tablet met 500 mg ER ranolazine. Op dag 2 werd opgeladen met 2 keer daags 300 mg posaconazol delayed-release tablet, en op dag 3-15 werd 1 keer daags 300 mg posaconazol gegeven. 	<p>Ranolazine is in Nederland niet op de markt.</p> <p>Er is sprake van een verlengde halfwaardetijd van posaconazol bij obesitas patiënten, maar dit leidt niet tot een significant verschillende blootstelling aan posaconazol bij orale toediening van de ER tablet. De verlengde halfwaardetijd is vooral van belang wanneer er sprake is van een interactie zoals in dit artikel wordt gedemonstreerd.</p>

Oraal (tabletten)		<ul style="list-style-type: none"> • De posaconazolspiegel op dag 15 werd gezien als de steady state posaconazolconcentratie waarmee de halfwaardetijd werd berekend. • Posaconazolconcentraties waren lager in obese proefpersonen dan in de groep met een normaal gewicht, maar dit was niet significant verschillend (geen P-waarde opgegeven). De steady state concentratie was 3071 ± 1422 ng/mL in de normaal gewicht groep en 2258 ± 952 ng/mL in de obese groep. • De halfwaardetijd van posaconazol in obese personen (64.3 uur) was significant verlengd ten opzichte van normaal gewicht (35.8 uur) (geen p-waarde opgegeven). Zie figuur 1, er is te zien dat er nog aantoonbare spiegels posaconazol zijn 2 weken na het stoppen. • AUC en C_{max} waren niet significant verschillend tussen de groepen (geen P-waarde opgegeven).  <p><i>Figuur 1 log-getransformeerde plasma posaconazol concentraties van normaal gewicht vs obese proefpersonen.</i></p>	<p>Er is geen dosisadvies voor posaconazol bij obesitas opgenomen.</p>
<p>Greenblatt DJ, Harmatz JS, Ryan MJ, Chow CR. Sustained Impairment of Lurasidone Clearance After Discontinuation of Posaconazole: Impact of Obesity, and Implications for Patient Safety. J Clin Psychopharmacol. 2018 Aug;38(4):289-295.</p> <p>Prospectieve observationele studie, Score 3</p>	<p>Obesen groep: BMI 49.3 kg/m² (± 9.6)</p> <p>Normaal gewicht groep: BMI 23.1 kg/m² (± 1.8)</p>	<p>Prospectieve observationele studie naar de kinetiek van posaconazol in combinatie met lurasidon in 34 Amerikaanse gezonde vrijwilligers, waarvan één cohort met een normaal lichaamsgewicht (BMI 18.5-24.9 kg/m²) en één met obesitas (BMI ≥ 35 kg/m²). Er is gekeken of obesitas invloed had op de duur en mate van CYP3A4-remming door posaconazol, en de invloed hiervan op CYP3A4-substraat lurasidon. Daarnaast werd de invloed van obesitas op de farmacokinetiek van posaconazol onderzocht.</p> <p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 proefpersonen hebben de studie afgemaakt, waarvan 11 met een normaal gewicht en 13 met obesitas. • Proefpersonen kregen op dag 1, 14, 20, 23, 26 en 30 één tablet met 20 mg lurasidon. Op dag 4 werd opgeladen met 2 keer daags 300 mg posaconazol delayed-release tablet, en op dag 	<p>De verlengde halfwaardetijd van posaconazol in patiënten met obesitas is waarschijnlijk toe te wijzen aan de disproporionele verdeling van het lipofiele posaconazol in overmatig vetweefsel.</p> <p>Er is geen dosisadvies voor posaconazol bij obesitas opgenomen.</p>

<p>Oraal (tabletten)</p>		<p>5-17 werd 1 keer daags 300 mg posaconazol gegeven.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dalspiegels posaconazol van dag 14 en 17 werden gemiddeld en gebruikt als steady state concentratie, waarmee de klaring werd berekend. • De gemiddelde steady state concentratie was lager in het obese cohort (1462 ± 640 ng/mL) vergeleken met het normaal gewicht cohort (2377 ± 1188 ng/mL) ($P < 0.005$). • De steady state klaring was hoger in het obese cohort (175 ± 91 mL/min) vergeleken met het normaal gewicht cohort (101 ± 71 mL/min) ($P < 0.01$), maar dit was niet significant verschillend wanneer werd gecorrigeerd voor gewicht. • De halfwaardetijd was significant langer in het obese cohort (52.2 ± 31.1 uur) vergeleken met het normaal gewicht cohort (31 ± 6.7 uur). Zie ook figuur 1. • De verlengde halfwaardetijd kan deels worden toegewezen aan twee obese proefpersonen waarbij de halfwaardetijd erg lang was (121 uur). 	
		 <p>FIGURE 1. Mean (\pm standard error) plasma posaconazole concentrations in normal-weight subjects, and in obese subjects, during the period of posaconazole administration, and after discontinuation. See Table 2 for kinetic analysis.</p>	

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
SmPC Noxafil 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie, 100 mg maagsapresistent	Niet beschreven	<p><u>5.1 Farmacokinetische eigenschappen</u></p> <p><i>Gewicht</i></p> <p>Het populatiefarmacokinetische model van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en - tabletten</p>	Er is geen onderscheid gemaakt op basis van BMI en er wordt geen doseeradvies gegeven.

e tabletten en 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik (06-05-2025)		wijst erop dat de posaconazolklaring gerelateerd is aan het gewicht. Bij patiënten > 120 kg is de Cgem met 25 % verlaagd en bij patiënten < 50 kg is de Cgem met 19 % verhoogd. Daarom wordt nauw toezicht op schimmeldoorbraakinfecties aanbevolen bij patiënten die meer wegen dan 120 kg	
-------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Posaconazol
C(omparison / Control)	Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 21-07-2025

Search #	Zoektermen
#1	(posaconazole) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight" [MeSH] OR "extremely overweight")

Embase

Datum: 21-07-2025

Search #	Zoektermen
#1	('posaconazole'/exp OR posaconazole) AND (obes* OR 'obesity'/exp OR 'extreme obesity'/exp OR 'extrem* obes*' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid* obes*' OR 'overweight'/exp OR overweight* OR 'extremely overweight')