

Module 1.3.1.3 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Kela Pharma nv Sint Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten	<b>Maniprex 250 mg omhulde tabletten</b> <b>Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten</b>
	Pagina 1 van 8

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Maniprex 250 mg omhulde tabletten  
Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Maniprex 250 mg omhulde tabletten: elke omhulde tablet bevat 250 mg lithiumcarbonaat.  
Maniprex 500 filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 500 mg lithiumcarbonaat.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Maniprex 250 mg omhulde tabletten en Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten bevatten suiker. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

#### *Maniprex 250 mg omhulde tabletten:*

Maniprex 250 mg omhulde tabletten zijn roze, bolle en ronde omhulde tabletten; de kern heeft een diameter van 9 mm en heeft een witte kleur.

#### *Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten:*

Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten zijn witte, bolle en ronde filmomhulde tabletten met kruisgleuf aan één zijde, deelbaar in 2 of 4; de kern heeft een diameter van 12,2 mm en heeft een witte kleur.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

1. Acute en profylactische behandeling van manische episodes in het kader van een bipolaire stoornis.
2. Profylactische behandeling van depressieve episodes in het kader van een recurrenente depressieve stoornis.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De posologie dient individueel te worden aangepast op geleide van de lithiumplasmaspiegel en de therapeutische respons.

De therapeutische plasmaconcentratie van lithium ligt tussen 0.5 mEq en 1.2 mEq (of mmol) per liter. De benodigde posologie varieert van persoon tot persoon. Er kan derhalve geen standaardposologie worden gegeven.

Module 1.3.1.3 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Kela Pharma nv Sint Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten	<b>Maniprex 250 mg omhulde tabletten</b> <b>Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten</b>
	Pagina 2 van 8

Men zal de laagst mogelijke dosering nastreven tot het bekomen van een optimaal therapeutisch resultaat.

#### *Pediatrische patiënten*

Niet gebruiken bij kinderen.

#### Leidraad bij het instellen van een behandeling:

Als aanvangsdosis geeft men gewoonlijk 500 mg tot 750 mg lithiumcarbonaat per dag:

2 tot 3 Maniprex 250 mg omhulde tabletten of 1 tot 1,5 Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten per dag.

Bij aanvang van de behandeling wordt de derde en de zesde dag de plasmaspiegel bepaald op bloed dat 's morgens werd afgenomen: voor de eerste inname en 10 tot 12 uur na de laatste toediening.

De dosis wordt nadien stapsgewijs aangepast tot de gewenste therapeutische lithiumplasma­spiegel wordt bereikt.

Gedurende de eerste maand wordt de bloedspiegel wekelijks bepaald, vervolgens is, gedurende drie maand, een maandelijks controle voldoende.

Na 3 maand is een tussentijdse controle om de 2 maand voldoende.

Bij bejaarde patiënten volstaat meestal een lagere dosering en zal men deze slechts langzaam opvoeren.

#### Wijze van toediening

De tabletten verdelen over 2 tot 3 innamen tijdens de maaltijd.

#### **BELANGRIJKE OPMERKING**

De therapeutische breedte van lithium is gering.

Boven de maximale therapeutische drempelwaarde van 1,2 tot 1,3 mEq lithium per liter kunnen zich reeds intoxicatieverschijnselen voordoen.

Het instellen van de behandeling gebeurt daarom best in de kliniek.

Men moet de mogelijkheid voorzien om steeds op een snelle manier een lithiumplasmabepaling te kunnen uitvoeren.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierfunctiestoornissen.
- Ernstige cardiovasculaire afwijkingen en hersenletsels.
- Ziekte van Addison en andere aandoeningen die gepaard gaan met ernstige stoornissen in de elektrolytenhuishouding.
- Hypothyreoïdie moet gecorrigeerd worden alvorens men de behandeling instelt.
- Zoutbeperking in het dieet is niet verenigbaar met lithiumtherapie, omdat onder die omstandigheden de lithiumconcentratie en de waterretentie toeneemt.
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase inufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Zwangerschap: tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is lithiumtherapie gecontraïndiceerd. Tijdens de tweede helft van de zwangerschap dient men de lithiëmie regelmatig te bepalen, vermits deze minder stabiel is.
- Lactatie: vermits lithium overgaat in de moedermelk is het gebruik ervan verboden tijdens de lactatieperiode.
- Niet gebruiken bij kinderen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Module 1.3.1.3 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Kela Pharma nv Sint Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten	<b>Maniprex 250 mg omhulde tabletten</b> <b>Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten</b>
	Pagina 3 van 8

Alvorens de behandeling te starten is het aan te bevelen volgende onderzoeken te laten uitvoeren:

- nierfunctie: creatinineklaring.
- proteïnurie opsporen.
- bloedformule en ionogram van het bloed bepalen.
- cardiovasculair onderzoek.
- zwangerschapstest en instellen van contraceptieve maatregelen.
- schildklierfunctie en eventuele hypothyreoïdie vooraf corrigeren.

Tijdens de behandeling moet men de bloedspiegel opnieuw bepalen:

- om na te gaan of sommige symptomen zouden wijzen op een mogelijke intoxicatie.
- in het geval er nieuwe manische of depressieve fasen optreden.
- tijdens het doormaken van een ziekte van enige betekenis.
- bij nierfunctiestoornissen en de lithiumspiegel zeer regelmatig controleren.

Elke factor of situatie die een vermindering van het lichaamsvocht of een verstoring van de elektrolyten bevordert moet doen vrezen voor een wijziging van de lithiëmie en/of de gevoeligheid voor lithium, bv. een verandering van de voeding, natriumname, natriumarm dieet, dehydratatie, braken, infecties, inname van natriuretica, enz.

Meestal moet Maniprex voor langere periodes worden ingenomen, soms voor onbeperkte tijd. De patiënt dient goed gemotiveerd te worden om dagelijks de voorgeschreven medicatie in te nemen, vermits de neiging bestaat, bij gebrek aan klachten en als alles succesvol verloopt, hiervan af te wijken.

Renale tumoren: Gevallen van microcysten, oncocytomas en collecting duct niercarcinomen werden gerapporteerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die reeds langer dan 10 jaar behandeld worden met lithium (zie sectie 4.8).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Stoffen die de lithiumspiegel kunnen verhogen:

- diuretica (thiaziden en spironolacton) en NSAID
- een zoutarm dieet (verhoogt lithiumretentie)
- metronidazol
- ACE-inhibitoren
- angiotensine-II-receptorantagonisten
- antiflogistica: fenylobutazon, ibuprofen, indometacine, piroxicam en diclofenac
- antibiotica: tetracycline en spectinomycine
- verapamil
- methyl dopa
- corticosteroïden
- carbamazepine
- eliminatie van cafeïne: het verwijderen van cafeïne uit het dieet kan een lichte stijging van lithium in het bloed veroorzaken.

Stoffen die de lithium spiegel kunnen verlagen:

- theophylline
- mannitol
- natriumbevattende stoffen (verhogen de lithiumuitscheiding)
- acetazolamide

Andere psychofarmaca:

Module 1.3.1.3 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Kela Pharma nv Sint Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten	<b>Maniprex 250 mg omhulde tabletten</b> <b>Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten</b>
	Pagina 4 van 8

In principe kunnen alle psychotrope geneesmiddelen met lithium worden gecombineerd zoals: neuroleptica, tranquillizers, antidepressiva.

Men moet er wel op letten dat neuroleptica nausea, één van de symptomen van een lithiumintoxicatie, kan onderdrukken. Bovendien kan in zeldzame gevallen de combinatie van lithium en neuroleptica zoals haloperidol in hoge doses aanleiding geven tot extrapyramidale stoornissen en verwarring.

Voorzichtigheid is geboden bij associatie met SSRI's en/of tryptofanen wegens het risico van serotonine-syndroom.

Lithium kan de werking van spierrelaxantia verlengen.

Alcohol bevordert vocht en zoutverlies en kan dus een ontregeling tot gevolg hebben.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

De onschadelijkheid tijdens de zwangerschap bij de mens is niet bewezen. Bij dierproeven werkt lithium teratogeen.

Zwangerschap moet derhalve worden voorkomen.

Indien er toch zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling worden gestopt, tenzij indicatie dwingend, mogelijk vitaal is.

Tijdens de tweede helft van de zwangerschap moet men de lithiëmie regelmatig bepalen, vermits deze minder stabiel is.

##### Borstvoeding

Vermits lithium ook overgaat in de moedermelk, is het geven van borstvoeding gecontra-indiceerd.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten onder lithiumtherapie ervaren hun prestatievermogen als toegenomen; daardoor zou het kunnen dat zij gemakkelijker risico's nemen in het verkeer.

Combinatie met alcohol kan reactie- en concentratievermogen nadelig beïnvloeden.

#### 4.8 Bijwerkingen

<u>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</u>	<u>Bijwerkingen</u>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	lichte agranulocytose leukocytose
Endocriene aandoeningen	hypothyroïdie al dan niet met struma, veelal reversibel hypercalcemie hyperparathyroïdisme myxoedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	gebrek aan eetlust* gewichtstoename dorst
Zenuwstelselaandoeningen	lichte tremor van de handen***, spierzwakte* concentratie en geheugenstoornissen (vooral bij oudere patiënten) vertigo extrapyramidale effecten bewegingsstoornissen

Module 1.3.1.3 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Kela Pharma nv Sint Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten	<b>Maniprex 250 mg omhulde tabletten</b> <b>Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten</b>
	Pagina 5 van 8

	cerebellaire effecten
	tardieve dyskinesie
	plotse kortdurende spierschokjes in armen en benen
	afasie
	onduidelijk spreken
	hoofdpijn
Hartaandoeningen	ECG : reversibele verlaging van de T-top
	auriculo-ventriculair blok
	afwijking van de hartgeleiding
	sinus-bradycardie
	reversibele en irreversibele sinusknoopdysfunctie
	ventriculaire arritmieën (zelden)
Maagdarmsstelselaandoeningen	droge mond*
	misselijkheid*
	diarree*
	braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	alopecia***
	pruritis
	verhoging van de talgproductie
	verergeren van acne
	excessief zweten*
	psoriasis
Nier- en urinewegaandoeningen	nefrogene diabetes insipidus : polyurie****
	polydipsie
	nierbeschadiging bij langdurig gebruik
	Frequentie onbekend : microcysten, oncocytoomas en collecting duct niercarcinomen (bij langetermijnbehandeling) (zie sectie 4.4)

\* Deze bijwerkingen komen alleen voor tijdens de instelperiode.

\*\* Blijvende tremor na de instelperiode kan behandeld worden met kleine doses propranolol.

\*\*\* Bij haarverlies is het aangeraden thyroidfunctietests te doen om hypothyroïdie als onderliggende factor uit te sluiten.

\*\*\*\* Bij dehydratie, zoals tijdens een febrile ziekte, kan een verslechtering van de nierfunctie optreden, met een mogelijke verhoging van de lithiumspiegels tot gevolg waardoor neurotoxische bijwerkingen kunnen optreden.

Bij een verstoorde elektrolytenbalans kan lithiumretentie optreden, bijvoorbeeld wanneer er verminderde opname of buitensporig verlies van NaCl en vocht optreden zoals bij braken, langdurige diarree of behandeling met diuretica.

Infectieziekten kunnen aanleiding geven tot wijziging van de vochtbalans, waardoor de lithiumspiegels worden beïnvloed.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, B-1210 Brussel, website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

Module 1.3.1.3 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Kela Pharma nv Sint Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten	<b>Maniprex 250 mg omhulde tabletten</b> <b>Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten</b>
	Pagina 6 van 8

## 4.9 Overdosering

De therapeutische breedte van lithium is gering: 0,5 mEq tot 1,2 mEq per liter.

Bij overschrijden van de maximale therapeutische bloedspiegel van 1,2 tot 1,3 mEq lithium per liter kunnen er zich reeds intoxicatieverschijnselen voordoen. Deze verschijnselen doen denken aan de bijwerkingen, al dan niet in verergerde vorm, die voorkwamen bij het instellen van de therapie, namelijk braken, diarree, dysarthrie, extreme vermoeidheid, verergeren van tremoren, ongewone sufheid, vertigo.

Bij het optreden van een of meerdere van deze symptomen moet men steeds de lithium spiegel controleren. Bij plasmaspiegels boven de 2 mEq/l treden bovendien ernstige neurologische symptomen op: fasciculaties, myoclonien, spierhypertonie, pathologische reflexen, verwardheid, epileptische insulpen, en tenslotte bewustzijnsdaling, coma en occasioneel de dood.

Vermits de neurologische symptomen soms eenzijdig optreden, lijkt een zware lithiumintoxicatie soms op een cerebrale hemorragie.

### Behandeling:

- Er is geen specifiek antidotum.
- Men zal onmiddellijk de lithiumtoediening staken.
- Een maagspoeling wordt uitgevoerd indien het waarschijnlijk is dat er nog een belangrijke hoeveelheid lithium in de maag aanwezig is.
- Indien nodig de uitscheiding versnellen door geforceerde alkalische diurese (mannitol, natriumcarbonaat, aminofylline).
- Bij ernstige gevallen dient een langdurige hemodialyse te worden ingesteld, en indien deze niet beschikbaar is wordt een, minder efficiënte, peritoneale dialyse voorzien.
- Complicaties worden ondertussen vermeden door ondersteuning van de ademhaling, shockbestrijding, intact houden van de water- en elektrolytenbalans, en het voorkomen van infecties.

### OPMERKING:

Een matige of zware intoxicatie zal steeds aanleiding geven tot hospitalisatie, niettegenstaande de toediening van lithium wordt onderbroken.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, antipsychotica, ATC-code: N05AN01.

Maniprex 250 mg omhulde tabletten bevat 250 mg lithiumcarbonaat per omhulde tablet.

Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten bevat 500 mg lithiumcarbonaat per filmomhulde tablet.

De werking van lithiumcarbonaat berust op de aanwezigheid van lithium, een alkalimetaal. Het werkingsmechanisme van lithium is nog niet met zekerheid gekend.

Bij normale personen hebben therapeutische concentraties geen effect.

De farmacologie van lithium is zeer complex, er blijken invloeden te zijn zowel op het serotoninerge als op het noradrenerge systeem.

De invloed op het dopaminerge systeem blijkt minder groot te zijn.

Men vermoedt dat het inwerkt op de biologische membranen en dat het, vanuit die hoek een chronobiologische invloed heeft op de biologische ritmen. Hierover verschijnen steeds meer gegevens.

Module 1.3.1.3 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Kela Pharma nv Sint Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten	<b>Maniprex 250 mg omhulde tabletten</b> <b>Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten</b>
	Pagina 7 van 8

De werkzaamheid hangt af van een bepaalde bloedspiegel, uitgedrukt in mEq lithium per liter. Deze concentraties moeten liggen tussen 0,5 - 1,2 mEq /liter.

Bij te lage spiegels is er geen bevredigend resultaat en bij te hoge spiegels bestaat er gevaar voor intoxicatie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal toegediende lithiumionen worden goed en bijna volledig door de maag geresorbeerd.

Lithiumionen worden binnen de 8 uur bijna volledig geresorbeerd en worden dan verdeeld over de extracellulaire vloeistoffen en vandaar over de verschillende weefsels.

De maximale plasmaspiegel wordt meestal bereikt na 2 uur.

Lithium bindt zich niet aan plasma- en weefseiwitten.

Het evenwicht bloed/hersenen stelt zich traag in, terwijl de evenwichten bloed/nieren en bloed/lever snel worden bereikt. Bij evenwicht is de concentratie in het cerebrospinaal vocht 40% van deze in het bloed.

De verdeling van lithium in het organisme verschilt duidelijk van natrium en kalium : de extra- en intracellulaire concentraties zijn ongeveer gelijk.

De uitscheiding van lithium gebeurt hoofdzakelijk langs de nieren, waarbij 95 % van de totale hoeveelheid in de urine terecht komt.

Na een eenmalige toediening wordt, in een tijdspanne van 6 tot 12 uren, 1/3 tot 2/3 uitgescheiden.

De resterende hoeveelheid wordt daarop traag uitgescheiden over een periode van 10 tot 14 dagen.

Bij herhaalde toediening stelt zich na 6 dagen een evenwicht in tussen opname en excretie en bekomt men een plateau.

Dit uitscheidingspatroon kan verschillen van persoon tot persoon en de verschillen kunnen belangrijk zijn. Het is om deze reden dan begrijpelijk dat de dosering INDIVIDUEEL moet aangepast worden.

Voor eenzelfde patiënt blijft het uitscheidingspatroon vrij constant in de loop van de tijd. Dus eenmaal de juiste dosis ingesteld, kan men deze verder aanhouden, tenzij het excretiepatroon ondertussen gewijzigd wordt door bijvoorbeeld nierfunctiestoornissen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bezorgd.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Maniprex 250 mg omhulde tabletten:*

**Kern:** rijstzetmeel - suiker - natriumcarboxymethylcellulose - magnesiumstearaat.

**Omhulling:** cellacefatum - diethylftalaat - talk - calciumcarbonaat - Arabische gom - gelatine - suiker - erytrosine (E 127) - carnauba was - witte was.

*Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten:*

**Kern:** suiker - aardappelzetmeel - Polyvidone K29/32 - natriumcarboxymethylcellulose - magnesiumstearaat.

**Omhulling:** talk - titaandioxide (E171) - Macrogol 6000 - methacrylaat ester copolymeer (Eudragit E100) - magnesiumstearaat.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Module 1.3.1.3 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Kela Pharma nv Sint Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten	<b>Maniprex 250 mg omhulde tabletten</b> <b>Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten</b>
	Pagina 8 van 8

Alcohol veroorzaakt vocht- en zoutverlies en kan dus een ontregeling voor gevolg hebben.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C) en in de oorspronkelijke verpakking..

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Maniprex 250 mg omhulde tabletten:*

Doos met 100 omhulde tabletten in blisterverpakking.

*Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten:*

Doos met 50 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Kela Pharma nv  
Sint Lenaartseweg 48  
B-2320 Hoogstraten

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Maniprex 250 mg omhulde tabletten: BE014515

Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten: BE148373

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Maniprex 250 mg omhulde tabletten: 14/06/1974.

Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten: 19/07/1989.

Datum van laatste hernieuwing:

Maniprex 250 mg omhulde tabletten: 09/04/2015.

Maniprex 500 mg filmomhulde tabletten: 09/04/2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 09/2021.