

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Camcolit 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 400 mg lithiumcarbonaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte filmomhulde tabletten, diameter ongeveer 12,5 mm.

Aan één kant van de tabletten is het woord 'Camcolit S' gegraveerd en de andere kant heeft een gleuf. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Acute en profylactische behandeling van manische en depressieve perioden in patiënten met een bipolaire stoornis.
- Profylactische behandeling van terugkerende langere depressieve perioden, als tweede lijn wanneer antidepressiva niet effectief zijn gebleken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lithiumcarbonaat heeft een nauw therapeutisch venster. De voor behandeling vereiste dosis moet worden getitreerd en aangepast op basis van regelmatige controle van de lithiumserumspiegel. Lithiumtherapie mag pas worden opgestart als er toereikende voorzieningen beschikbaar zijn voor routinecontrole van de plasmaconcentraties.

Toxische symptomen treden doorgaans op bij plasmaspiegels boven 1,5 mmol/l.

Spiegels van meer dan 1,5 mmol/l moeten worden vermeden.

Het is verplicht om regelmatig de lithiumserumspiegels te bepalen, dit omdat waarden boven de therapeutische waarde gevaarlijk zijn. Er is geen standaard lithium dosis, de dosering moet per patiënt worden bepaald op basis van de serumspiegels. De aanvangsdosering is meestal tussen 450 en 600 mg lithiumcarbonaat per dag (enkele psychiaters starten met een dosis van tot 900 mg/dag).

Alhoewel lithiumcarbonaat één keer per dag kan worden ingenomen, wordt twee keer per dag om de 12 uur sterk aanbevolen dit om lithium piekwaarden in de serumspiegel te voorkomen. De eerste serum lithium waardebepaling zal moeten plaatsvinden na 3-7 dagen dagelijks gebruik van lithiumcarbonaat. De therapeutische waarden liggen rond de 0,6-1,0 mmol/l. Ongeveer 12 uur na inname van de laatste lithium tablet zal bloed moeten worden afgenomen. Bij langere

behandelperiodes dient de serumspiegel aan de onderzijde van de therapeutische waarden te liggen. Voor acute behandeling zal de serumspiegel aan de bovenzijde van de therapeutische waarden moeten liggen. Echter, in het geval van onvoldoende effectiviteit, is de aanpak bij voorkeur om de serumspiegels omhoog te brengen binnen de therapeutische waarden. Omgekeerd, in het geval van bijwerkingen, zal de serumspiegel omlaag moeten worden gebracht binnen de therapeutische waarden. Lithiumserumspiegels dienen wekelijks te worden gecontroleerd tot er een stabiele individuele dosering is bepaald; waarna de intervallen kunnen worden verlengd. Gedurende lange termijn behandeling moet de lithiumserumspiegel minstens één keer per drie maanden worden gecheckt.

Staking van het gebruik

Indien lithium moet worden stopgezet, moet de dosis, vooral in gevallen met hoge doses, geleidelijk worden afgebouwd.

Acute manische fase

Behandeling dient ingesteld te worden in een ziekenhuis waar de lithiumplasma­spiegel regelmatig gecontroleerd kan worden. De dosering zal zodanig gekozen moeten worden dat een plasma­spiegel van 0,6-1,2 mmol/l bereikt wordt 12 uur na toediening van de laatste dagdosis. Hiervoor staan twee wegen open. Ongeacht welke weg gevolgd wordt zullen regelmatige bepalingen van de plasma­spiegel uitgevoerd moeten worden om zeker te zijn dat deze binnen het gebied van de therapeutische werkzame waarden blijft. Teneinde vergelijkbare resultaten te krijgen, verdient het aanbeveling dat de bloedmonsters 's morgens vroeg, voor het innemen van de eerste dagelijkse dosis en 12 uur na de laatste dosis van de vorige dag, afgenomen worden.

1. 1500 mg – maximum 2000 mg lithiumcarbonaat per dag in twee à drie doses over de dag verdeeld, gedurende 5-7 dagen.
Vervolgens is het nodig regelmatig bepalingen van lithiumplasma­spiegel uit te voeren en aan de hand daarvan de dosis aan te passen.
Een goede aanvangsdosis kan bepaald worden door de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt in aanmerking te nemen. Een jonge patiënt zal soms een meer dan gemiddelde dosis nodig hebben, terwijl een oudere patiënt juist met minder toe kan.
2. Op grond van de uitkomst van een “CLEARANCE TEST” voor lithium, kan de aanvangsdosis berekend worden. Niettemin blijft het ook nu gewenst gedurende de eerste drie weken de lithiumplasma­spiegel wekelijks te bepalen en aan de hand daarvan eventuele correcties in de dosis aan te brengen.

Het voorgaande is grotendeels ook van toepassing in hypomanische episoden, maar in die gevallen kan de patiënt (mits niet te ziek) poliklinisch ingesteld worden als er voldoende faciliteiten aanwezig zijn voor de periodieke controle van de lithiumplasma­spiegel.

Preventie van recidiverende depressies (zowel unipolaire als bipolaire depressies)

500-1200 mg lithiumcarbonaat per dag gedurende zeven dagen in 2 tot 3 doses over de dag verdeeld. Vervolgens wordt, 12 uur na innemen van de laatste dosis, een bloedmonster genomen voor bepaling van de lithiumplasma­spiegel. Aan de hand van de uitkomst wordt de dosering aangepast teneinde de lithiumplasma­spiegel binnen het gebied van de therapeutisch werkzame waarden te houden. Klinische verbetering wordt gewoonlijk bereikt met plasmaconcentraties van 0,5 mmol/l of meer.

Speciale populaties

Ouderen

Meestal 400-1000 mg per dag in één of twee doses over de dag verdeeld. Toxische Verschijnselen kunnen zich al voordoen bij een plasma­spiegel van meer dan 0,8 mmol/l.

Kinderen

Aangezien de veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel niet onderzocht is, dient dit geneesmiddel niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie die met lithium worden behandeld, dienen de serumspiegels nauwlettend te worden gevolgd. De dosis moet worden aangepast om de serumspiegels binnen de aanbevolen marges te houden. (Zie rubriek 4.4).

Lithium is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. (Zie rubriek 4.3).

Verandering van Lithiummedicatie

Bij het wisselen tussen verschillende lithiummedicaties moet eerst serumlithium worden gecontroleerd, vervolgens wordt de nieuwe medicatie ingesteld met een dosis zo dicht mogelijk bij de dosis van de andere vorm van lithiummedicatie. Omdat de biologische beschikbaarheid varieert van product tot product (in het bijzonder met betrekking tot preparaten met vertraagd of gereguleerd afgifteprofiel), dient een wijziging van het product te worden beschouwd als start van een nieuwe behandeling.

Camcolit worden doorgaans toegediend in twee of drie doses gedurende de dag.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Ernstige nierfunctiestoornis
- Onbehandelde of onbehandelbare hypothyreoïdie
- Ernstige hartaandoeningen en hartaandoeningen geassocieerd met hartritmestoornissen.
- Brugada syndroom of familiegeschiedenis van Brugada syndroom (zie rubriek 4.4)
- Lage natriumspiegels in het lichaam, bijvoorbeeld bij patiënten die aan uitdroging lijden, een zoutarm dieet volgen of lijden aan de ziekte van Addison
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lithiumcarbonaat heeft een nauw therapeutisch venster. De voor behandeling vereiste dosis moet worden getitreerd en aangepast op basis van regelmatige controle van de lithiumserumconcentratie. Lithiumtherapie mag pas worden opgestart als er toereikende voorzieningen beschikbaar zijn voor routinecontrole van de plasmaconcentraties.

Ouderen zijn bijzonder gevoelig voor lithiumtoxiciteit. Behoedzaam gebruiken, aangezien de uitscheiding van lithium ook verminderd kan zijn. Deze patiënten kunnen reeds bijwerkingen vertonen bij serumspiegels die doorgaans worden verdragen door jongere patiënten (zie rubriek 4.2).

Voordat een lithiumbehandeling wordt opgestart:

- is het belangrijk ervoor te zorgen dat de nierfunctie geëvalueerd wordt (zie rubriek 4.3 en 4.4).
- moet de schildklierfunctie worden geëvalueerd. Patiënten moeten euthyreoot zijn voordat een lithiumtherapie wordt opgestart.
- moet de hartfunctie worden onderzocht, in het bijzonder bij patiënten met een hart- en vaatziekte.

De nierfunctie, hartfunctie en schildklierfunctie moeten regelmatig opnieuw worden onderzocht.

Risico op convulsies

Het risico op convulsies kan verhoogd zijn wanneer lithium gelijktijdig toegediend wordt met geneesmiddelen die de epileptische drempel verlagen, of bij epileptische patiënten (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Benigne intracraniale hypertensie

Er zijn gevallen van benigne intracranieële hypertensie gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten verwittigd worden om aanhoudende hoofdpijn en/of visuele stoornissen te melden.

QT-verlenging

Als voorzorgsmaatregel moet lithium vermeden worden bij patiënten met congenitaal lange QT-syndroom en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT interval verlengen (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor QT-interval verlenging (waaronder hartziekten, bradycardie, schildklierandoeningen, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, vrouwelijke geslacht en gevorderde leeftijd).

Brugada syndroom

Lithium kan het Brugada-syndroom manifest maken of verergeren. Dit is een erfelijke aandoening van het cardiale natriumkanal met kenmerkende ECG-veranderingen (rechterbundeltakblok en ST-segmentstijging in de rechter precordiale afleidingen), die kan leiden tot een hartstilstand of plotselinge dood. Lithium wordt niet aanbevolen bij patiënten met het Brugada-syndroom of patiënten met Brugada-syndroom in de familieanamnese (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartstilstand of plotselinge dood in de familieanamnese.

Gelijktijdig gebruik van antipsychotica

Gelijktijdig gebruik van antipsychotica moet worden vermeden.

Bewaking van de lithiumbloedspiegels

De concentratie van lithium in serum moet worden gemeten op een monster afgenomen onmiddellijk vóór het tijdstip waarop een dosis lithium moet worden ingenomen (d.w.z. op het laagste niveau 12 uur na de laatste dosis).

Toxische verschijnselen kunnen worden verwacht bij lithiumserumconcentraties van ongeveer 1,5 mmol/liter, hoewel ze kunnen verschijnen bij lagere concentraties. De behandeling moet in deze gevallen onmiddellijk worden stopgezet en de bijwerkingen moeten altijd zeer ernstig worden genomen.

De serumconcentratie van lithium moet elke 5 à 7 dagen worden gemeten, vanaf de start totdat stabilisatie bereikt is, en met regelmatige tussenpozen tijdens de gehele duur van de behandeling.

Lithiumserumconcentraties moeten vaker worden gecontroleerd (opnieuw wekelijkse controle) onder de volgende omstandigheden:

- Verandering van de dosis of wijziging van de lithiumformulering (biologische beschikbaarheid kan verschillen)
- Significante bijkomende ziekte
- Bijkomende infectie
- Significante verandering in de zoutinname
- Significante verandering in de inname van vloeistoffen
- Behandeling met geneesmiddelen die de klaring van lithium door de nieren veranderen
- Behandeling met geneesmiddelen waarvan verwacht kan worden dat zij het elektrolytenevenwicht zullen verstoren.

Patiënten moeten ook worden gewaarschuwd dat zij symptomen van polyurie of polydipsie moeten melden. Episodes van misselijkheid en braken of andere omstandigheden die leiden tot zout- of waterdepletie (inclusief zwaar diëten) moeten ook worden gemeld. Aan patiënten moet worden geadviseerd dat zij hun gewone hoeveelheid zout en vloeistoffen moeten blijven innemen.

Lithium moet worden stopgezet 24 uur vóór grote chirurgische ingrepen. De gewone dosis kan worden voortgezet bij een kleine ingreep op voorwaarde dat vocht en elektrolyten nauwkeurig worden gemonitord.

Nierfunctiestoornis

De uitscheiding van lithium is verminderd bij nierfunctiestoornissen. Dit verhoogt het risico op toxiciteit. Lithium is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3). Als patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornissen behandeld worden met lithium moeten de lithiumserumspiegels nauwgezet worden bewaakt.

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen, met polyurie of polydipsie moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

Bariatrische chirurgie

Bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan, kan een lagere onderhoudsdosis lithium nodig zijn. De lithiumspiegels moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden vanwege het risico op lithiumtoxiciteit totdat het gewicht gestabiliseerd is.

Niertumoren

Er zijn gevallen van microcysten, oncocyctomen en verzamelbuis-carcinoom gemeld bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis die gedurende meer dan 10 jaar zijn behandeld met lithium (zie rubriek 4.8).

Aan patiënten te geven waarschuwingen over indicaties en symptomen van toxiciteit

De arts moet aan alle patiënten die langdurig zullen worden behandeld, duidelijke aanwijzingen geven over de symptomen van dreigende toxiciteit (zie rubriek 4.9 voor symptomen van intoxicatie). Patiënten moeten weten dat zij dringend medische hulp moeten inroepen wanneer deze symptomen optreden.

Camcolit bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties kunnen optreden ten gevolge van een verhoogde of verlaagde lithiumspiegel of via andere mechanismen; de belangrijkste daarvan is neurotoxiciteit die mogelijk is op therapeutische niveaus als tegelijkertijd andere geneesmiddelen worden gebruikt die centraal werkzaam zijn op het centraal zenuwstelsel.

Interacties die lithiumconcentraties verhogen

Gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen met lithium kan leiden tot verhoogde lithiumconcentraties en een risico op toxiciteit:

- elk geneesmiddel dat de nierfunctie kan aantasten, kan de lithiumspiegel verhogen en hierdoor toxiciteit veroorzaken. Indien gebruik van het geneesmiddel niet te vermijden is, moet de lithiumbloedspiegel nauwgezet worden bewaakt en moet de dosis, indien nodig, worden aangepast.
- antibiotica (metronidazol, tetracyclines, co-trimoxazol, trimethoprim)
NB: Toxische symptomen kunnen ook optreden bij lage of normale niveaus indien tegelijkertijd gebruikt met co-trimoxazol of trimethoprim. Lithiumtoxiciteit werd gemeld in geïsoleerde gevallen bij patiënten die spectinomycine kregen.
- niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) (inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II-remmers); de lithiumserumconcentraties moeten vaker worden gecontroleerd indien een therapie met NSAID's wordt opgestart of stopgezet.
- geneesmiddelen met invloed op het renine-angiotensinesysteem (ACE -remmers, angiotensine-II-receptor-antagonisten).
- diuretica (inclusief kruidenmiddelen). Naast de bovenstaande effecten vertonen thiazidediuretica een paradoxaal antidiuretisch effect met mogelijke vochtretentie en

lithiumintoxicatie tot gevolg. Lisdiuretica (furosemide, bumetanide en etacrynezuur) blijken minder lithiumretentie te veroorzaken, hoewel voorzichtigheid geboden is.

- andere geneesmiddelen die van invloed zijn op het elektrolytenevenwicht, zoals steroïden, kunnen de uitscheiding van lithium veranderen en moeten daarom worden vermeden.

Interacties die de lithiumconcentraties in serum verlagen

Gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen met lithium kan leiden tot verlaagde lithiumconcentraties en een risico op verlies van de werkzaamheid:

- xanthinederivaten (zoals theofylline, cafeïne)
- producten die grote hoeveelheden natrium bevatten, zoals natriumbicarbonaat
- koolzuuranhydraseremmers
- ureum
- empagliflozine
- dapagliflozine.

Interacties die niet noodzakelijk gepaard gaan met een verhoogde of verlaagde lithiumspiegel

Gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen kan symptomen van toxiciteit uitlokken als de lithiumspiegel binnen de normale waarden is:

- antipsychotica, inclusief de atypische antipsychotica olanzapine en clozapine en
- haloperidol in hoge doses
- carbamazepine
- fenytoïne
- methyldopa
- clonazepam
- tricyclische en tetracyclische antidepressiva
- calciumkanaalblokkers
- middelen voor neuromusculaire blokkade

Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's): Gelijktijdig gebruik met lithium kan een serotonergisch syndroom versnellen.

Triptanen: lithiumtoxiciteit suggestief voor serotoninesyndroom werd gemeld.

Neuromusculaire blokkers: Lithium kan het effect van neuromusculaire blokkerende middelen verlengen.

Geneesmiddelen die de drempel voor epileptische aanvallen verlagen

Voorzichtigheid is geboden wanneer lithium gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de epileptische drempel verlagen (zie rubriek 4.4), vb. antidepressiva, antipsychotica, anesthetica en theofylline.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Lithium kan het QTc-interval verlengen, vooral bij hogere bloedspiegels. Daarom moet gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het risico hebben om het QTc-interval te verlengen, worden vermeden (zie rubriek 4.4). De volgende producten hebben een hoog risico op het veroorzaken van QT-verlenging en Torsade de Pointes:

- Klasse Ia-antiarritmica (ajmaline, cibenzoline, disopyramide, hydrokinidine, procaïnamide, kinidine)
- Klasse III-antiarritmica (amiodaron, azimilide, cibenzoline, dofetilide, ibutilide, sotalol)

- Antipsychotica (thioridazine, amisulpride, droperidol, mesoridazine, haloperidol, sertindol, pimozide en clozaril)
- Antibiotica (intraveneuze erythromycine, sparfloxacine)
- Serotonine antagonisten (ketanserine, dolasetron mesylaat)
- Antihistamines (astemizol, terfenadine)
- Antimalariamiddelen (mefloquine, artemisininederivaten, halofantrine)
- Overige: arseentrioxide, cisapride en ranolazine.

Een ECG moet worden gemaakt na het starten van de behandeling, zodra de patiënt symptomatisch wordt of wanneer er veranderingen zijn in de ziekte of de behandeling die het risico van interactie of hartritmestoornissen kunnen verhogen.

Topiramaat:

Bij gezonde vrijwilligers was er een waargenomen verlaging (18% voor AUC) van de systemische blootstelling aan lithium tijdens gelijktijdige toediening met topiramaat 200 mg/dag. Bij patiënten met een bipolaire stoornis werd de farmacokinetiek van lithium niet beïnvloed tijdens de behandeling met topiramaat bij doses van 200 mg/dag; er was echter een waargenomen toename van de systemische blootstelling (26% voor AUC) na doses topiramaat tot 600 mg/dag. Er zijn meldingen van toxiciteit van lithium bij gelijktijdige toediening met topiramaat. Bij gelijktijdige toediening met topiramaat moeten de lithiumspiegels nauwlettend in de gaten worden gehouden.

Andere vormen van interactie

- Zoutarm dieet. Snelle vermindering van de zoutinname kan verhoogde lithiumspiegels veroorzaken.
- Een bijkomende ziekte kan lithiumtoxiciteit veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lithiumtherapie mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, vooral niet tijdens het eerste trimester, tenzij de behandeling noodzakelijk wordt geacht. Er zijn epidemiologische bewijzen dat lithiumtherapie schadelijk kan zijn voor de foetus tijdens de zwangerschap bij mensen. Lithium passeert de placentabarière. In onderzoek met proefdieren werd gemeld dat lithium interfereert met de vruchtbaarheid, dracht en ontwikkeling van de foetus. Meer gevallen van hart- en andere abnormaliteiten, vooral Ebstein anomalie, werden gemeld. Daarom wordt prenatale diagnose, bijvoorbeeld met echografie en electrocardiogram, sterk aanbevolen. In bepaalde gevallen waar een ernstig risico voor de patiënt kon ontstaan indien de behandeling werd stopgezet, werd de behandeling met lithium tijdens de zwangerschap voortgezet.

Indien het noodzakelijk wordt geacht om de behandeling met lithium tijdens de zwangerschap voort te zetten, moeten de lithiumserumspiegels nauwgezet worden gecontroleerd en vaak worden gemeten, omdat de nierfunctie geleidelijk verandert tijdens de zwangerschap en plotseling tijdens de bevalling. Aanpassingen van de dosis zijn vereist. Het is aanbevolen om lithium kort vóór de bevalling stop te zetten en enkele dagen na de bevalling te hervatten.

Pasgeborenen kunnen tekenen van lithiumtoxiciteit vertonen waardoor een vochttherapie nodig is in de neonatale periode. Pasgeborenen die met lage serumconcentraties geboren zijn, kunnen er slap uitzien. Dit normaliseert echter zonder behandeling.

Borstvoeding

Aangezien er geen toereikende gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding en geen adequate voortplantingsstudies bij mensen beschikbaar zijn, en aangezien lithium in de moedermelk overgaat, is flesvoeding aanbevolen (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Het is raadzaam dat vrouwen die met lithium worden behandeld betrouwbare anticonceptie gebruiken. Indien een zwangerschap wordt gepland is het sterk aanbevolen om de lithiumtherapie stop te zetten.

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

Camcolit heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aangezien lithium stoornissen in het centraal zenuwstelsel kan veroorzaken, moeten patiënten worden gewaarschuwd voor de mogelijke gevaren bij rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn doorgaans gerelateerd aan lithiumserumconcentraties en komen minder vaak voor bij patiënten met lithiumplasmaconcentraties onder 1,0 mmol/l.

Start van de behandeling: licht bevende handen, polyurie en dorst kunnen voorkomen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukocytose.

Immuunsysteemaandoeningen: toename van antinucleaire antilichamen.

Endocriene aandoeningen: verstoorde schildklierfunctie, waaronder (euthyroïde) krop, hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie.

Frequentie zeer vaak: hypercalciëmie.

Frequentie niet bekend: hyperparathyreoïdie, bijnierschildklieradenoom, bijnierschildklierhyperplasie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: hypercalcemie, hypermagnesemie, hyperglycemie, anorexie, jicht, gewichtstoename.

Psychische stoornissen: delirium.

Zenuwstelselaandoeningen: coma, benigne intracraniale hypertensie, syndroom van onomkeerbare neurologische schade na een lithiumintoxicatie (SILENT), encephalopathie, stupor, convulsies, neuroleptisch maligne syndroom, myasthenia gravis, serotoninesyndroom, Parkinsonisme, extrapiramidale symptomen, ataxie, duizeligheid, geheugenproblemen, lichte cognitieve stoornissen, nystagmus, dysartrie, hyperactieve diepe peesreflexen, versuft gevoel, licht bevende handen.

Oogaandoeningen: scotomen en wazig zicht.

Hartaandoeningen: hartstilstand, hartritmestoornissen waaronder ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, ventriculaire aritmie, torsade de pointes, verlengd QT-interval, bradycardie, cardiomyopathie, sinusknopdisfunctie, ECG-veranderingen.

Frequentie niet bekend: Brugada-syndroom (manifest maken/verergeren)

Bloedvataandoeningen : collaps van perifere bloedsomloop, hypotensie.

Maagdarmsstelselaandoeningen: gastritis, misselijkheid, diarree, braken, droge mond, overmatige speekselvloed. Lithiumzouten zijn betrokken bij dysgeusie.

Huid- en onderhuidaandoeningen : allergische uitslag, verergering van psoriasis, acne-achtige huiduitslag, alopecia, acne, papulaire huidaandoening, folliculitis, pruritus, huiduitslag.

Frequentie niet bekend: lichenoïde geneesmiddelenreactie.

Frequentie niet bekend: Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: spierzwakte, rabdomyolyse.

Nier- en urinewegaandoeningen : symptomen van nefrogene diabetes insipidus, verstoorde nierfunctie, permanente wijzigingen in de nieren, nefrotisch syndroom, histologische veranderingen in de nieren met interstitiële fibrose na langdurige behandeling, polyurie, polydipsie.

Frequentie niet bekend: Microcysten, oncocytoom en verzamelbuis-carcinoom (bij langdurige behandeling) (zie rubiek 4.4).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: seksuele disfunctie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: plots en onverklaarbaar overlijden, oedeem, astenie, lethargie, dorst, vermoeidheid en malaise kunnen optreden wegens lithiumtoxiciteit.

Andere:

Sommige bijwerkingen zullen optreden als de lithiumspiegels verhoogd zijn – voor symptomen, zie rubiek 4.9.

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Lithiumcarbonaat heeft een nauw therapeutisch venster. Symptomen van een lithiumoverdosering (lithiumintoxicatie) kunnen optreden wegens een bijkomende ziekte, iatrogene oorzaken en zelfvergiftiging.

Bij patiënten met een verhoogde lithiumconcentratie is het risico van toxiciteit hoger bij patiënten met de volgende onderliggende medische aandoeningen: hypertensie, diabetes, congestief hartfalen, chronisch nierfalen, schizofrenie, ziekte van Addison.

Elke overdosis bij een patiënt die chronisch met lithium wordt behandeld, moet als mogelijk ernstig worden beschouwd.

Acute overdosering

Een enkele acute overdosis gaat doorgaans gepaard met laag risico. Patiënten vertonen meestal alleen lichte symptomen, ongeacht hun lithiumserumconcentratie. Ernstigere symptomen zijn echter mogelijk na een zekere tijd indien de lithiumklaring is verminderd wegens een nieraandoening. De fatale dosis voor één enkele overdosis is wellicht meer dan 5 g.

Acute overdosering bij een patiënt die chronisch met lithium wordt behandeld

Indien een patiënt die chronisch met lithium wordt behandeld, een acute overdosis heeft ingenomen, kan dit tot ernstige toxiciteit leiden, zelfs na een bescheiden overdosis, omdat de extravasculaire weefsels reeds verzadigd zijn met lithium.

Symptomen

De eerste symptomen kunnen vertraagd verschijnen en het is mogelijk dat het piekeffect pas na 24 uur wordt bereikt, vooral bij patiënten die niet chronisch met lithium worden behandeld.

Licht: Misselijkheid, diarree, wazig zicht, polyurie, lichthoofdigheid, licht beven in rust, spierzwakte en slaperigheid.

Matig: Toegenomen verwarring, black-out, fasciculatie en verhevigde diepe peesreflexen, myoclonische bewegingen, choreo-athetotische bewegingen, urine- of fecale incontinentie, toegenomen rusteloosheid gevolgd door stupor. Hypernatrëmie.

Ernstig: Coma, convulsies, cerebellaire symptomen, hartritmestoornissen, met inbegrip van sinoatriaal blok, sinus- en junctionele bradycardie, eerstegraads hartblok. Hypotensie of zelden hypertensie, circulatoire collaps en nierfalen.

Behandeling

Er is geen antidotum bekend voor lithiumvergiftiging.

In het geval van accumulatie moet lithium worden stopgezet en moet elke 6 uur een serumschatting worden gedaan. Voldoende hydratatie moet worden verzekerd en elke verstoring van het elektrolytenevenwicht moet worden gecorrigeerd wegens het risico van hypernatrëmie. Gedwongen diurese of diuretica vormen een contra-indicatie. Maatregelen om lage bloeddruk en stuipen onder controle te houden, kunnen behoren tot de gepaste ondersteunende verzorging.

Alle patiënten moeten gedurende ten minste 24 uur worden geobserveerd. Controle van de ECG is nodig bij symptomatische patiënten. Bij lage bloeddruk moeten corrigerende maatregelen worden genomen.

Overweeg een maagspoeling indien een volwassene meer dan 4 g heeft ingenomen in het afgelopen uur, of indien een kind zeker een aanzienlijke hoeveelheid heeft ingenomen. Reiniging van het darmkanaal is niet nuttig bij chronische accumulatie.

NB: Geactiveerde koolstof adsorbeert lithium niet.

Hemodialyse is de voorkeursbehandeling bij ernstige vergiftiging en moet worden overwogen voor alle patiënten met merkbare neurologische kenmerken. Hemodialyse is de efficiëntste methode om snel lithiumconcentraties te verlagen, maar aanzienlijke rebound stijgingen kunnen worden verwacht zodra de dialyse wordt gestopt. Langdurige of herhaalde behandelingen kunnen nodig zijn.

Hemodialyse moet ook worden overwogen voor acute overdosis, acute overdosis bij chronisch gebruik of chronische overdosis bij patiënten met ernstige symptomen ongeacht de lithiumserumconcentratie. Bespreek de behandeling met het Nationaal Antifgiftencentrum.

NB: klinische verbetering heeft doorgaans meer tijd nodig dan de verlaging van lithiumserumconcentraties, ongeacht de gebruikte methode.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Het precieze werkingsmechanisme van lithium voor het stabiliseren van de stemming is nog niet bekend, hoewel veel cellulaire werkingen van lithium gekarakteriseerd zijn.

Lithiumcarbonaat wordt gebruikt als een bron van lithiumionen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lithium wordt toegediend in de vorm van lithiumzouten die na orale toediening volledig worden geresorbeerd. De maximale plasmaspiegel van Camcolit-250 wordt bereikt na 1,5 à 2 uur.

Distributie

Lithium wordt door het hele lichaam gedistribueerd en distributie is volledig na 6 tot 10 uur; concentraties hoger dan in het serum komen voor in de botten, de schildklier, en delen van de hersenen. Lithium ionen zijn niet gebonden aan plasma-eiwitten.

Lithium passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie

Lithium ionen worden niet gemetaboliseerd. Lithium wordt vrijwel volledig door de nieren in de urine uitgescheiden. Het Li⁺-ion heeft een plasmahalfwaardetijd van circa 24 uur (variërend van 12 tot 48 uur), die verder afhankelijk is van de duur van de behandeling, de nierfunctie en de leeftijd. In de nier gedraagt lithium zich enigszins als natrium. Na passage door de glomerulus wordt 70-80 % tezamen met natrium teruggeresorbeerd in de proximale tubulus en de opstijgende tak van de lis van Henle, maar niet in de distale tubulus. De teruggesorptie staat onder invloed van de natriumbalans; bij een negatieve natriumbalans (zouttekort) wordt naast natrium ook meer lithium teruggeresorbeerd, hetgeen bij gelijkblijvende inname kan leiden tot een stijging van de lithiumspiegel en tot een lithiumtoxicatie. Halfwaardetijden tot 36 uur zijn gemeld bij ouderen en van 40 tot 50 uur bij patiënten met nierstoomissen. Daarom is het mogelijk dat een stabiele concentratie pas 4 tot 7 dagen na het begin van de behandeling wordt bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie en toxicologie na herhaalde toedieningen, leveren geen andere informatie op dan welke al elders in de SmPC is vermeld.

Lithium was teratogeen bij ratten en muizen maar niet bij konijnen en primaten. Lithium veroorzaakte bij ratten een verlaagd foetaal gewicht, een verlaagd aantal levende foetussen, een vertraagde skeletontwikkeling en niertoxiciteit bij de pasgeborenen bij maternaal toxische doseringen.

Bij mannelijke ratten veroorzaakte lithium morfologische en histologische veranderingen aan zaadbuisjes epitheel en spermatiden bij doseringen die vergelijkbaar waren met de humane dosering en een verlaagd gewicht van de mannelijke geslachtsorganen en een verlaagde spermproductie bij doseringen die meer dan 20x hoger lagen dan de humane dosering. De veiligheidsmarge voor deze effecten kan niet worden geschat door het ontbreken van gegevens over de blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maïszetmeel

Acacia

Magnesiumstearaat

Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling

Hypromellose

Macrogol 400

Opaspray M-1-7111B

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen verpakking met 100 of 500 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Essential Pharma (M) Ltd
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

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

BE127696

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 1984

Datum van laatste verlenging: 16 november 1991

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 09/2024