

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CAMCOLIT-400, tabletten 400 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 400 mg lithiumcarbonaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elk tablet bevat 0,17 mg natrium laurylsulfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Een wit, rond, bi-convex tablet, met aan één kant “CAMCOLIT S” gegraveerd, en aan de andere kant een enkele breukstreep. Afmetingen van ca. 12 mm (diameter) bij 4 mm (dikste dwarsdoorsnede). 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

- bij een manische fase van een bipolaire stoornis;
- ter profylaxe van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis;
- ter voorkoming van herhaalde unipolaire depressieve episodes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lithiumcarbonaat heeft een smalle therapeutische breedte. De optimale onderhoudsdosis varieert van patiënt tot patiënt. De dosis moet individueel worden ingesteld en moet worden getitreerd en aangepast op basis van de lithiumspiegels en klinische respons. De laagste effectieve dosis dient te worden gezocht en onderhouden.

In het begin van de behandeling behoort de plasmaspiegel 2 maal per week bepaald te worden totdat stabiele uitkomsten verkregen worden. Dan worden nog vier wekelijkse bepalingen uitgevoerd waarna overgegaan kan worden op een controle van 1 tot 2 maal per 2 à 3 maanden.

Lithiumtherapie mag niet worden gestart, tenzij adequate voorzieningen voor de routinecontrole van de plasmaconcentratie beschikbaar zijn.

Acute manische fase: behandeling dient ingesteld te worden in een ziekenhuis waar de lithiumplasmaconcentratie regelmatig gecontroleerd kan worden. De dosering zal zodanig gekozen moeten worden dat een plasmaconcentratie van 0,8-1,2 mmol/l, maximaal 1,5 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 plasmaconcentratie uitgevoerd moeten worden om zeker te zijn dat deze binnen het gebied van de therapeutisch werkzame waarden blijft. Teneinde vergelijkbare resultaten te krijgen dienen de bloedmonsters 's morgens vroeg, voor innemen van de eerste dagelijkse dosis en 12 uur na de laatste dosis van de vorige dag afgenomen te worden.

1. 600-1.200 mg lithiumcarbonaat per dag in één of twee doses over de dag verdeeld. Na 4 tot 5 dagen, uiterlijk 7 dagen, is het vervolgens nodig regelmatig bepalingen van lithiumplasmaconcentraties 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 de eerste drie weken de lithiumplasmaconcentratie 2 maal per week te bepalen en aan de hand daarvan eventuele correcties in de dosis aan te brengen. (B.v. geef 600 mg, bepaal de bloedwaarde en bepaal vervolgens de dosering op basis van de resultaten).

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 periodieke controle van de lithiumplasmaconcentratie.

Profylaxe van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis en voorkoming van herhaalde unipolaire depressieve episodes: 600-1200 mg lithiumcarbonaat per dag gedurende zeven dagen in één of twee doses. Vervolgens wordt, 12 uur na innemen van de laatste dosis, een bloedmonster genomen voor de bepaling van de lithiumplasmaconcentratie. Aan de hand van de uitkomst wordt de dosering aangepast teneinde de lithiumplasmaconcentratie binnen het gebied van de therapeutisch werkzame waarden te houden. Klinische verbetering wordt gewoonlijk bereikt met plasmaconcentraties tussen 0,6 en 0,8 mmol/l. Concentraties van meer dan 1,5 mmol/l moeten worden vermeden.

Camcolit therapie moet worden voortgezet tijdens eventuele recidiverende affectieve stoornissen. Dit is van belang omdat het 6 tot 12 maanden kan duren vanaf de start van de behandeling voor het volledige profylactische effect bereikt is.

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 plasmaconcentratie van meer dan 0,8 mmol/l.

Pediatische patiënten

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, dient 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)

Staking van het gebruik

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

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 gereguleerde afgifteprofiel), dient een wijziging van het product te worden beschouwd als start van een nieuwe behandeling.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik in één of twee doses gedurende de dag.

Camcolit tabletten dienen zonder kauwen te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Ernstige nierfunctiestoornis;
- Onbehandelde of onbehandelbare hypothyroïdie;
- Ernstige hartaandoeningen;
- Ernstige hersenbeschadiging;
- Brugada syndroom of een 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lithiumtherapie mag alleen worden gestart als er toereikende voorzieningen beschikbaar zijn voor routinecontrole van de plasmaconcentraties.

Een dubbele dosis ter compensatie van een gemiste dosis mag niet worden ingenomen.

Ouderen zijn bijzonder gevoelig voor lithiumtoxiciteit. Met voorzorg gebruiken, aangezien de uitscheiding van lithium ook verminderd kan zijn als gevolg van leeftijd gerelateerde

verslechtering van de nierfunctie. Deze patiënten kunnen reeds bijwerkingen vertonen bij serumspiegels die doorgaans worden verdragen door jongere patiënten (zie rubriek 4.2).

Voordat een lithiumbehandeling kan worden gestart:

- 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 euthyroid zijn voordat met lithiumtherapie wordt gestart.
- 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 intracraniale hypertensie gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gewaarschuwd worden om aanhoudende hoofdpijn en/of visuele stoornissen te melden.

Verlenging van het QT interval of atrioventriculair blok

Lithium wordt niet aanbevolen bij patiënten bekend met een congenitaal lang QT-syndroom of een atrioventriculaire geleidingsstoornis. Extra controle op het ontstaan van ECG afwijkingen, in het bijzonder verlenging van de QT-tijd of atrioventriculair blok, is nodig bij:

- patiënten met bestaande ECG afwijkingen of risicofactoren daarvoor,
- patiënten die geneesmiddelen gebruiken die ECG afwijkingen kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Brugada syndroom

Lithium kan het Brugada syndroom manifest maken of verergeren. Dit kan leiden tot hartstilstand of plotselinge dood. Lithium dient daarom niet te worden gebruikt bij patiënten met het Brugada syndroom of een familiegeschiedenis van het Brugada syndroom (zie rubriek 4.3). Lithium moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een familiegeschiedenis van hartstilstand of plotselinge dood.

Gelijktijdig gebruik van antipsychotica

De combinatie van lithium en neuroleptica zoals haloperidol in hoge doses kan in zeldzame gevallen aanleiding geven tot extrapyramidale stoornissen en verwarring. Lithium moet met voorzichtigheid gebruikt worden in deze patiënten.

Bewaking van de lithiumbloedspiegels

De concentratie van lithium in het serum moet worden gemeten in een monster dat is afgenomen net vóór het tijdstip waarop een dosis lithium moet worden ingenomen (dus op het laagste niveau, 12 uur na de laatste dosis).

Toxische verschijnselen kunnen worden verwacht bij (dalspiegel) lithiumserumconcentraties van ongeveer 1,5 mmol/l, hoewel ze ook kunnen voorkomen bij lagere concentraties. De behandeling moet in deze gevallen onmiddellijk worden stopgezet en de bijwerkingen moeten altijd zeer serieus worden genomen.

De serumconcentratie van lithium moet elke 4 tot 7 dagen worden gemeten, vanaf de start totdat stabilisatie bereikt is, en met regelmatige tussenpozen van tenminste elke 2 - 3 maanden tijdens de gehele duur van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Lithiumconcentraties 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;
- Aandoeningen die gepaard gaan met verhoogd verlies van vloeistoffen, zoals diarree, braken of toegenomen transpiratie als gevolg van hoge temperatuur of koorts
- 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 deze de elektrolytenbalans zullen verstoren bijv. diuretica.

Patiënten moeten ook worden gewaarschuwd dat zij symptomen van polyurie of polydipsie moeten melden (zie rubriek 4.4). Episodes van misselijkheid en braken of andere omstandigheden (zoals zweten door hoge temperaturen, koorts of diarree) die leiden tot zout- of waterdepletie (inclusief streng diëten) moeten ook worden gemeld. Patiënten moeten worden geadviseerd hun normale hoeveelheid zout en vloeistoffen te blijven innemen.

Het gebruik van lithium dient 24 uur voor grote chirurgische ingrepen te worden gestaakt. De normale dosering kan worden voortgezet bij kleinere chirurgische ingrepen, waarbij de vocht- en elektrolytenbalans wordt 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. In deze populatie mag lithium niet worden voorgeschreven, indien zeer regelmatige en zorgvuldige controle van serumspiegels en plasma creatinine niveaus niet mogelijk is.

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

Niertumoren: Er zijn gevallen van microcysten, oncocyten en niercarcinoom van het Ductus Bellini-type gemeld bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die gedurende meer dan 10 jaar lithium ontvingen (zie rubriek 4.8).

Waarschuwingen die aan patiënten moeten worden gegeven over tekenen 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.

Hulpstoffen

Dit middel 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 als gevolg van een verhoogde of verlaagde lithiumspiegel of via andere mechanismen. De belangrijkste daarvan is neurotoxiciteit die mogelijk is bij therapeutische concentraties als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die werkzaam zijn op het centraal zenuwstelsel.

Interacties die lithiumconcentraties verhogen:

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

- Elk geneesmiddel dat de nierfunctie kan aantasten, kan de lithiumspiegel verhogen en daardoor 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 gelijktijdig 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) 2-remmers); de lithiumserumconcentraties moeten vaker worden gecontroleerd indien een therapie met NSAID's wordt gestart of stopgezet.
- Geneesmiddelen met invloed op het renine-angiotensinesysteem (ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten).

- 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) lijken minder lithiumretentie te veroorzaken, hoewel voorzichtigheid geboden is.
- Andere geneesmiddelen die van invloed zijn op de elektrolytenbalans, zoals steroïden, kunnen de uitscheiding van lithium veranderen en moeten daarom worden vermeden.

Interacties die de lithiumconcentraties in het serum verlagen:

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

- xanthinederivaten (zoals theofylline, cafeïne)
- producten die grote hoeveelheden natrium bevatten, zoals natriumbicarbonaat
- remmers van koolstofanhydrase
- ureum

Interacties die niet 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
- methyl dopa
- clonazepam
- tricyclische antidepressiva
- calciumkanaalblokkers
- middelen voor neuromusculaire blokkade

Triptanen en serotonergische antidepressiva zoals venlafaxine en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): Gelijktijdig gebruik met lithium kan een serotoninesyndroom versnellen.

Neuromusculaire spierrelaxantia: Lithium kan de werking van neuromusculair werkende spierverslappers 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), bv. antidepressiva, antipsychotica, anesthetica en theofylline.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen:

Lithium kan het QTc-interval verlengen, vooral bij hogere bloedspiegels. Voorzichtigheid is geboden wanneer lithium wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4).

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 behandeling die het risico van interactie of hartritmestoornissen kunnen verhogen.

Andere vormen van interactie:

- Zoutarm dieet. Snelle vermindering van de zoutinname kan verhoogde lithiumspiegels veroorzaken (zie rubriek 4.4).
- Een bijkomende ziekte kan lithiumtoxiciteit veroorzaken (zie rubriek 4.4).
- Alcohol: Zoals voor alle stoffen die een werking op het CNS hebben, moeten patiënten geadviseerd worden alcohol te vermijden wanneer zij lithium gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het is raadzaam dat vrouwen die behandeld worden met lithium adequate anticonceptie middelen krijgen. In geval van een geplande zwangerschap, wordt sterk geadviseerd om de lithiumbehandeling te staken.

Ervaring met het gebruik van lithium tijdens de zwangerschap laat een licht verhoogd risico zien op cardiovasculaire afwijkingen bij de pasgeborene, zoals Ebstein-anomalie (ca 0.1%). Nadelige effecten gezien na chronische blootstelling in utero tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn onder andere cyanosis, hypotonie, bradycardie, nefrogene diabetes insipidus en hypothyroïdie. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3).

Lithium dient tijdens de zwangerschap alleen op strikte indicatie gebruikt te worden. Hierbij dient men te streven naar zo laag mogelijke serumspiegels door vertraagde afgifte preparaten te gebruiken en de dosis te verdelen over de dag. In het tweede en derde trimester van de zwangerschap stijgt de lithiumklaring bij de zwangere, zodat in die periode de dosering verhoogd moet worden. Bij lithium gebruik tijdens de zwangerschap dient men naast de lithiumspiegels ook de schildklierfunctie van de moeder regelmatig te controleren. Tijdens de partus daalt de lithiumklaring echter weer tot normale waarden. Overwogen kan worden minimaal 48 uur voor de verwachte partus de dosering te verlagen om mogelijke intoxicatie bij de moeder en pasgeborene te voorkómen. De schildklierfunctie van de pasgeborene dient na de bevalling gecontroleerd te worden.

Pasgeborenen kunnen zeer onwel worden, zelfs zonder zichtbare misvormingen en moeten gedurende enkele dagen in de gaten worden gehouden.

Borstvoeding

Lithium gaat in belangrijke mate over in de moedermelk. De halfwaardetijd is bij de pasgeborene langer dan bij de moeder. Bijwerkingen zijn gemeld bij zuigelingen. Vanwege

de mogelijke nadelige effecten voor het kind dienen moeders die met Camcolit behandeld worden geen borstvoeding te geven.

In het geval toch borstvoeding wordt gegeven, dienen bij het kind lithium spiegels gecontroleerd te worden. Tevens dient te worden gelet op mogelijke bijwerkingen bij de baby.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van lithium op de fertiliteit bij mensen. Er zijn effecten gezien op de mannelijke geslachtsorganen en sperma bij ratten (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn doorgaans gerelateerd aan lithiumconcentraties en komen minder vaak voor bij patiënten met lithiumplasmaconcentraties onder 1,0 mmol/l. Bij de start van de behandeling kunnen bevende handen, polyurie en dorst kunnen voorkomen. Deze symptomen kunnen aanhouden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	lichte agranulocytose, leukocytose.
Endocriene aandoeningen	verstoorde schildklierfunctie, waaronder (euthyroïde) struma, hypothyroïdie en hyperthyroïdie (zie rubriek 4.4), hyperparathyroïdie, parathyroïd adenoom, autoimmune thyroiditis. Myxoedeem wordt zelden gezien.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypercalciëmie, hypermagnesiëmie, hyperglycemie, hypernatriëmie*, dehydratie*, anorexie, gewichtstoename.
Zenuwstelselaandoeningen	coma, benigne intracraniele hypertensie, syndroom van onomkeerbare neurologische schade na lithiumintoxicatie (SILENT), encephalopathie, stupor, convulsies, neuroleptisch maligne syndroom, serotoninesyndroom#, Parkinsonisme, extrapiramidale symptomen, ataxie, duizeligheid, geheugenproblemen, lichte cognitieve stoornissen, nystagmus, onduidelijke spraak,

	hyperactieve diepe peesreflexen, versuft gevoel, bevende handen, myoclonus.
Oogaandoeningen	scotomen en wazig zicht.
Hartaandoeningen	hartstilstand, hartritmestoornissen waaronder ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, ventriculaire aritmie, torsade de pointes, verlengd QT-interval (zie rubriek 4.5), atrioventriculair blok, bradycardie, cardiomyopathie, sinusknoopdisfunctie, ECG-veranderingen.
Bloedvataandoeningen	collaps van perifere bloedsomloop, hypotensie.
Maagdarmstelselaandoeningen	gastritis, misselijkheid, diarree, braken, droge mond, overmatige speekselproductie.
Huid- en onderhuidaandoeningen	allergische uitslag, acne-achtige huiduitslag, alopecia, acne, papulaire huidaandoening, folliculitis, verhoging van de talgproductie, pruritus, rash, psoriasis, verergering van psoriasis.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierzwakte.
Nier- en urinewegaandoeningen	symptomen van nefrogene diabetes insipidus*, verhoogde ADH-spiegels, verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.4), nierfalen, permanente wijzigingen in de nieren, nefrotisch syndroom, histologische veranderingen in de nieren met interstitiële fibrose na langdurige behandeling, polyurie, polydipsie (zie rubriek 4.4). Microcystes, oncocytom en niercarcinoom van het Ductus Bellini-type (in langdurige therapie, frequentie onbekend) (zie rubriek 4.4).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	seksuele disfunctie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	plotseling onverklaarbaar overlijden, oedeem, astenie, lethargie, dorst,

	vermoeidheid en malaise kunnen optreden wegens lithiumtoxiciteit.
Onderzoeken	Toename van antinucleaire antichamen.

* Hypernatriëmie en dehydratie kunnen presenterende klachten zijn van lithium geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus.

Serotoninesyndroom kan worden versneld door gelijktijdig gebruik van serotonergische antidepressiva zie rubriek 4.5.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Lithiumcarbonaat heeft een smalle therapeutische breedte. 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 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.

Acute overdosering:

Een enkele acute overdosis gaat doorgaans gepaard met laag risico. Patiënten vertonen meestal alleen lichte symptomen, ongeacht hun lithiumserumconcentratie. Dit is in het algemeen in het begin van een acute intoxicatie met weinig lithium in de weefsels. Ernstigere symptomen zijn echter mogelijk na een zekere tijd, bijvoorbeeld indien de lithiumklaring is verminderd wegens een nieraandoening, en de concentratie van lithium in de weefsels hoger is. De fatale dosis voor één enkele overdosis is waarschijnlijk meer dan 5 g.

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, duizeligheid, licht beven in rust, spierzwakte en slaperigheid.

Matig: toegenomen verwarring, black-outs, fasciculaties en hyperreflexie, myoclonische bewegingen, choreo-athetotische bewegingen, urine- of faecale incontinentie, toegenomen rusteloosheid gevolgd door stupor. Hypernatriëmie.

Ernstig: coma, convulsies, cerebellaire symptomen, hartritmestoornissen, met inbegrip van sinoatriaal blok, sinus- en junctionele bradycardie en 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 plasma- of serumbepaling worden gedaan. Voldoende hydratatie moet worden verzekerd en elke verstoring van de elektrolytenbalans moet worden gecorrigeerd wegens het risico op hypernatriëmie. Zorgdragen voor adequate vullingstoestand en diurese, zeker in geval van hyponatriëmie; geen geforceerde diurese toepassen. Maatregelen om lage bloeddruk en stuipen onder controle te houden kunnen behoren tot de symptomatische behandeling.

Alle patiënten moeten gedurende ten minste 24 uur worden geobserveerd. Controle van 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. Het Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum van het RIVM kan worden geraadpleegd.

NB: Geactiveerde koolstof adsorbeert lithium niet.

Hemodialyse is de voorkeursbehandeling bij ernstige vergiftiging en moet worden overwogen voor alle patiënten met ernstige 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. Het Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum van het RIVM kan worden geraadpleegd.

Peritoneaal dialyse is minder effectief en dient alleen te worden toegepast indien hemodialyse faciliteiten niet beschikbaar zijn.

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: 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-400 wordt bereikt na 2 à 3 uur.

Distributie: Lithium wordt door het hele lichaam gedistribueerd en de 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 terugresorptie 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 lithiumintoxicatie.

Camcolit-400 heeft een specifiek afgifteprofiel waardoor het niet uitwisselbaar is met de meeste andere lithiumcarbonaat preparaten.

Camcolit-400 mag ook in een eenmaal daagse dosering worden toegepast.

Lithium wordt vrijwel volledig door de nieren in de urine uitgescheiden.

Halfwaardetijden tot 36 uur zijn gemeld bij ouderen en van 40 tot 50 uur bij patiënten met nierstoornissen. 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

Niet-klinische 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 SPC 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 spermaproductie 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

Maïszetmeel
Acacia
Magnesiumstearaat (E 470B)
Natrium laurylsulfaat
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (E 464)
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 beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Camcolit is verpakt per 100 of 500 tabletten in een polypropyleen pot met polyethyleen deksel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Essential Pharma (M) Limited,
Orange Point Building,

Dun Karm Street, Birkirkara By-Pass,
Birkirkara, BKR 9037,
Malta

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 09013

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

2 maart 1982

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 17 januari 2019