

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carblit 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 300 mg lithiumcarbonaat overeenkomend met 56 mg Li^+ (gelijk aan 8,1 mmol).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 57 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, platte tablet met afgeschuinde rand en een breukstreep aan één zijde.

Diameter: 10 mm, Dikte: 4 mm

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

- Manie
- Ter behandeling van de manische fase van een bipolaire stoornis en als profylaxe ter voorkoming van ernstige, frequente episoden.
- Als adjuvans bij antidepressiva bij een ernstige depressieve stoornis

Dit product is bestemd voor gebruik bij volwassenen van ≥ 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lithiumcarbonaat heeft een smal therapeutisch bereik (0,6-1,2 mmol/L). De therapeutische dosis wordt individueel ingesteld en vastgesteld op basis van het serumlithiumgehalte (zie rubriek 4.4 'Monitoring'). Bij de dosering moet rekening worden gehouden met de leeftijd en het gewicht van de patiënt, evenals met de nierfunctie (creatinineklaring).

Dosering

Profylactische behandeling

Eerste week: 1 tablet (300 mg (8,1 mmol) dient dagelijks te worden toegediend.

Na 1 week moet de serumlithiumconcentratie worden bepaald en de dosis moet worden aangepast zodat de serumlithiumconcentratie 12 uur na inname 0,6–0,8 mmol/l bedraagt. Tijdens de onderhoudsbehandeling worden serumlithiumgehalte elke 2-6 maanden bepaald (zie rubriek 4.4).

In geval van een terugval dient de dosis te worden verhoogd.

Acute manie

De aanvangsdosering dient hoog te zijn: 4 tot 5 tabletten (1200-1500 mg (32,4 – 40,5 mmol)) in 4 doses over de dag verdeeld.

De serumlithiumconcentratie dient aanvankelijk om de dag te worden gecontroleerd en mag niet hoger zijn dan 1,2 mmol/l. Na ongeveer 1 week moet de dosis worden gehalveerd (zie rubriek 4.4).

Als adjuvans bij antidepressiva bij een ernstige depressieve stoornis

Aanvangsdosering: 1 tablet (300 mg (8,1 mmol)) tweemaal daags. De dosis dient op basis van de plasmalithiumgehalten naar boven te worden aangepast (de gehalten kunnen 5 dagen na een dosisaanpassing worden bepaald).

Onderhoudsdosering: 2-3 tabletten (600-900 mg (16,2-24,3 mmol)) in 1-2 doses over de dag verdeeld (om het risico op nierfunctiestoornissen te verminderen).

De beoogde serumlithiumconcentratie als adjuvans voor antidepressiva ligt tussen 0,5-0,8 mmol/l, maar voor optimale klinische respons kunnen serumlithiumconcentraties tot 1,2 mmol/l worden nagestreefd.

Ouderen (> 65 jaar)

Vanwege het lagere distributievolume (Vd) voor lithium hebben oudere patiënten een lagere dosis nodig om de gewenste concentratie in het steady state (C_{ss}) te bereiken. Door de leeftijdgerelateerde afname van de glomerulaire filtratiesnelheid kan de lithiumklaring bovendien afnemen, wat kan leiden tot gewijzigde of toxische serumlithiumconcentraties bij ouderen. Vóór aanvang van de behandeling dient een nierfunctietest te worden verricht (creatinineklaring en/of eGFR). Bij ouderen dient de lithiumdosis met 25-35% te worden verlaagd. Bovendien wordt aanbevolen de serumlithiumconcentraties vaker te controleren.

Onderzoek voor lithiumtherapie

Bij patiënten van > 40 jaar dient vóór aanvang van de behandeling een ECG te worden verricht (zie ook rubriek 4.4. voor langdurige monitoring).

Vóór aanvang van de lithiumtherapie dient serumcalcium en de schildklierfunctie te worden gecontroleerd. Vóór aanvang van de lithiumtherapie is een nierfunctietest nodig om te bepalen of er sprake is van een verminderde nierfunctie (creatinineklaring en/of eGFR dienen te worden gemeten). In geval van een verminderde nierfunctie dienen serumlithiumconcentraties vaker te worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.4 voor langdurige monitoring).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (< 18 jaar): Het gebruik van lithium wordt niet aanbevolen vanwege gebrek aan ervaring.

Obesitas

De lithiumklaring heeft een significante correlatie met het totale lichaamsgewicht. Bij obese patiënten wordt aanbevolen de behandeling met een lagere aanvangsdosering lithium te starten.

Onderhoudsdoses worden aangepast op basis van de gemeten plasmaconcentraties.

Wijze van toediening

Carblit dient voor of na de maaltijd op de voorgeschreven tijdstippen te worden ingenomen. Dit is nodig om het lithiumgehalte in het bloed constant te houden (zie ook rubriek 4.4).

Bij onverdraaglijke of ernstige gastro-intestinale bijwerkingen wordt aanbevolen Carblit met voedsel in te nemen en/of de dosis te verlagen. Wanneer de gastro-intestinale bijwerkingen afnemen, dient de dosis geleidelijk te worden verhoogd naar de streefwaarde. Houd er echter rekening mee dat gelijktijdige inname van lithium met voedsel en het type dieet de lithiumopname kan beïnvloeden; voorzichtigheid is daarom geboden (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hartziekten (bijv. risico op aritmie, waaronder Brugada-syndroom of vermoedelijk Brugada-syndroom, hartfalen)
- Medische aandoeningen die gepaard gaan met lage natriumspiegels in het lichaam (bijv. de ziekte van Addison) of stoornissen in het natriummetabolisme, of bij een natriumarm dieet
- Hypothyreoïdie
- Ernstige nierfunctiestoornis
- Keratosis follicularis (ziekte van Darier)
- Tijdens borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lithiumcarbonaat heeft een smal therapeutisch bereik, waardoor nauwlettende monitoring is vereist (zie rubriek 4.2).

Therapeutische effecten en de meeste bijwerkingen hangen samen met serumlithiumconcentraties.

Monitoring

Tijdens de behandeling met lithiumcarbonaat is periodieke controle van de serumlithiumconcentraties noodzakelijk.

De serumlithiumconcentratie dient elke 5-7 dagen na aanvang te worden gecontroleerd totdat stabilisatie is bereikt, tenzij frequentere controle is geïndiceerd. Daarnaast op regelmatige tijdstippen gedurende de gehele behandelperiode.

Bij dosiswijzigingen of veranderingen in natriuminname is extra monitoring van de serumlithiumconcentraties noodzakelijk.

Voor het bepalen van de lithiumconcentratie in het bloed dient het bloed $12 \pm 0,5$ uur na de laatste dosis te worden afgenomen.

Regelmatige controle van serumcalcium, schildklierfunctie, nierfunctie en ECG/hartritme is vereist bij patiënten die lithium gebruiken.

Vanwege het risico op hyperparathyreoïdie dient de serumcalcium vóór aanvang van de behandeling, na zes maanden en één jaar na aanvang van de behandeling te worden bepaald. Bij langdurige behandeling dienen daarnaast jaarlijkse controles te worden verricht (zie rubriek 4.8).

Toediening, tijdstip en invloed van voeding

Gelijktijdige inname van voedsel leidt over het algemeen tot een hogere lithiumabsorptie vergeleken met inname in nuchtere omstandigheden. Bij een voedingspatroon met veel vetten is de biologische beschikbaarheid van lithium echter lager dan bij een regulier voedingspatroon. Daarom dient bij toediening van lithium voorzichtigheid te worden betracht (zoals de instructies volgen om vóór of na de maaltijd in te nemen) en bij significante veranderingen in de samenstelling van de voeding (bijv. voeding met een hoog vetgehalte).

Bij verandering van het voedingspatroon dient het serumlithiumgehalte te worden gemonitord tot de serumstreefwaarde is bereikt.

Bijkomende ziekten, omstandigheden met veranderde vocht- en elektrolytenbalans

Bij recidief, ernstige bijwerkingen, bijkomende ziekten, episodes van braken of andere aandoeningen of behandelingen die leiden tot veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans, waaronder behandeling met diuretica, is aanvullende controle van de serumlithiumconcentraties noodzakelijk. Patiënten moeten erop worden gewezen om polyurie of polydipsie te melden.

Voorzichtigheid is geboden bij somatische aandoeningen met koorts, dieetbeperkingen en natriumarm dieet. Onder deze omstandigheden dient de behandeling tijdelijk te worden gestaakt of de dosis te worden verlaagd, en dienen de serumconcentraties te worden gecontroleerd. Verstoringen van de elektrolytenbalans door gastro-intestinale, cardiovasculaire of renale disregulatie kunnen het risico op verdere disregulatie en neurologische complicaties verhogen. Vanwege het risico van dehydratie dienen patiënten die in coma verkeren, hevig braken of nuchter zijn voor een anesthesie, bij lithiumgebruik vocht via de ader toegediend te krijgen.

Lithiumbehandeling dient in het algemeen 24-48 uur vóór een grote operatie te worden gestaakt. Het besluit om lithium tot 72 uur vóór een grote operatie te staken moet echter zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico van geneesmiddelinteracties met anesthesie, het risico op ontwenningssverschijnselen en het risico op recidief of verslechtering van de mentale gezondheid. Behandeling kan postoperatief worden hervat zodra de nierfunctie en de vocht- en elektrolytenbalans zijn genormaliseerd. Bij kleine operaties kan lithium normaal gesproken worden voortgezet, mits de serumlithiumconcentraties niet toxisch zijn, de nierfunctie normaal is en de vocht-/elektrolytenstatus stabiel is (zie rubriek 4.5).

Lithium kan interageren met middelen voor neuromusculaire blokkade en hun effecten versterken, wat kan leiden tot verlengde verlamming. Nauwkeurige monitoring van de neuromusculaire functie is belangrijk om complicaties door verlengde verlamming te voorkomen.

Bestaande medische aandoeningen

- Een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) is gemeld bij patiënten die lithium gebruiken (zie rubriek 4.8). Patiënten die antipsychotica gebruiken, hebben vaak verworven risicofactoren voor VTE. Daarom dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE vóór en tijdens de behandeling met Carblit te worden opgespoord en dienen er preventieve maatregelen te worden genomen.
- 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. Als voorzorgsmaatregel is lithium gecontra-indiceerd bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, of bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging (waaronder hartaandoeningen, bradycardie, schildklieraandoeningen, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie). Gelijktijdige behandeling met QT-verlengende middelen moet gepaard gaan met ECG-controles (zie rubrieken 4.5 en 4.8).
- Bij patiënten ouder dan 40 jaar is vóór aanvang van de behandeling een ECG vereist (zie rubriek 4.2).
- Patiënten met manifeste epilepsie, ernstige pathologische EEG-afwijkingen en andere convulsieve aandoeningen, kleine ECG-afwijkingen, hypotensie, neuromusculaire ziekten zoals myasthenia gravis, psoriasis en ouderen dienen nauwlettend te worden gevolgd.
- Er bestaat een risico op verergering van bipolaire of manische klachten na snelle stopzetting van lithium.

Patiënten en hun familieleden dienen te worden geïnformeerd over de symptomen van lithiumintoxicatie (zie rubriek 4.9). Bij het optreden van deze symptomen dient de lithiumtherapie te worden gestaakt en een arts te worden geraadpleegd.

Neuroleptisch maligne syndroom

Bij patiënten die antipsychotica gebruiken (inclusief lithium) is melding gemaakt van neuroleptisch maligne syndroom, gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumcreatinefosfokinase (zie rubriek 4.8). Bij het optreden van deze symptomen dient Carblit te worden gestaakt.

Niertumoren

Er zijn gevallen van microcystes, 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).

Immuunsysteem

Er zijn gevallen van lithiumgeassocieerde leukocytose en een toename van antinucleaire antilichamen gemeld (zie rubriek 4.8). Bij een mogelijk risico op immuunstoornissen dient de patiënt periodiek te worden gecontroleerd.

Schildklierfunctie

Er zijn zeldzame gevallen van klinische hypothyreoïdie (verlaagde vrije thyroxine) of meer frequente subklinische hypothyreoïdie (verhoogde TSH) met beperkte klinische relevantie gemeld. Occasioneel is auto-immunitaire thyreoïditis (antischilddklierantistoffen) in verband met lithiumtherapie beschreven. Bij een serum-TSH van 10 mE/l is het risico op progressie naar klinische hypothyreoïdie hoog, en dient levothyroxinenatrium te worden voorgeschreven, ongeacht de aanwezigheid van symptomen. Lithiumtherapie kan in combinatie met levothyroxinenatrium worden voortgezet.

De schildklierfunctie dient te worden gecontroleerd vóór aanvang van lithiumtherapie, na 3 maanden en vervolgens elke 6-12 maanden gedurende de behandeling.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Bij aanvang van de behandeling met lithium kunnen gastro-intestinale bijwerkingen optreden. Meestal zijn deze bijwerkingen zelflimiterend en nemen ze na de eerste weken van de behandeling geleidelijk af (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, volledige lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in feite 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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, dient de lithiumbloedspiegel nauwgezet te worden bewaakt en de dosis, indien nodig, te worden aangepast.
- Antibiotica: Verhogingen van de lithiumconcentratie in combinatie met klinische tekenen van toxiciteit zijn zelden gemeld bij gelijktijdige toediening van antibiotica zoals trimethoprim, metronidazol, tetracyclines, spectinomycine en levofloxacin.
- Cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers): de lithiumserumconcentraties dienen vaker te worden gecontroleerd indien een therapie met NSAID's wordt gestart of gestaakt. Bij gelijktijdige toediening van rofecoxib en celecoxib zijn in zeldzame gevallen klinische tekenen van toxiciteit in verband met verhoogde lithiumconcentraties beschreven.
- Angiotensine II-antagonisten (bijv. losartan, irbesartan) en ACE-remmers (bijv. enalapril, lisinopril, ramipril) remmen de natriumexcretie in de urine, wat de retentie van lithium kan bevorderen, met name bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Afhankelijk van de serumconcentraties kan aanpassing van de lithiumdosis noodzakelijk zijn.
- Diuretica: natriumdepletieve diuretica (thiaziden en lisdiuretica) kunnen de lithiumexcretie verminderen en tot lithiumintoxicatie leiden.
- Carbamazepine, fenytoïne: kunnen de plasmaalithiumconcentraties verhogen.
- Andere geneesmiddelen die de elektrolytenbalans beïnvloeden, zoals corticosteroïden, kunnen de lithiumexcretie veranderen en dienen daarom te worden vermeden.

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

- Natriumbicarbonaat
- Xanthinen (theofylline, cafeïne): Serumlithium wordt met 20-30 % verlaagd door verhoogde renale klaring bij gelijktijdige toediening van theofylline. Deze interactie kan leiden tot verlies van werkzaamheid. Bij stopzetting van de theofyllinebehandeling bestaat het risico op lithiumintoxicatie indien de lithiumdosis tijdens de gelijktijdige behandeling werd verhoogd.
- Consumptie van cafeïne kan de renale klaring van lithium verhogen. Potentiële lithiumintoxicatie kan optreden bij cafeïneonthouding na langdurig gelijktijdig gebruik, met een resulterende stijging van de serumlithiumconcentratie van 20-25 %.
- Koolzuuranhydraseremmers (bijv. acetazolamide).

Andere interacties

- Antipsychotica (bijv. haloperidol, olanzapine, clozapine): Er zijn zeldzame gevallen gemeld van extrapyramidale stoornissen en verwarring na combinatiebehandeling met hoge doses antipsychotica. Typische antipsychotica in combinatie met lithium kunnen ernstige extrapyramidale bewegingsstoornissen veroorzaken (pseudo-parkinsonisme).
- Geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme kunnen beïnvloeden (bijv. MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals citalopram, noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva of bepaalde opioïden zoals buprenorfine): Gelijktijdige toediening kan leiden tot serotoninesyndroom met slaapproblemen, agitatie en tremor; in ernstige gevallen kan dit met myoclonus, temperatuurstijging en verwarring gepaard gaan.
- Jodiumverbindingen: Het thyreostatische effect wordt versterkt.
- Neuroleptica en antidepressiva: Bij gelijktijdige toediening met lithium kan de werking worden versterkt. Combinatiebehandeling met antidepressiva kan tremor van de handen verergeren, wat mogelijk met bètablokkers (bijv. propranolol) kan worden behandeld.
- Curare-achtige preparaten (spierverslappers) en anesthetica: De combinatie van lithium en niet-depolariserende blokkers leidt tot een synergetische remming van de neuromusculaire transmissie. Lithium verlengt daarnaast de latentietijd (tijd tot werking) en de duur van de neuromusculaire blokkade veroorzaakt door zowel depolariserende als niet-depolariserende middelen voor neuromusculaire blokkade. Zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoeken hebben aangetoond dat lithium invloed heeft op de zwangerschap en foetale ontwikkeling, resulterend in verminderde vasculogenese en skeletafwijkingen (zie rubriek 5.3). Daarom zijn echografie en ECG-monitoring van de foetus vereist indien lithium wordt toegediend.

Lithium passeert de placenta en bereikt in de foetus dezelfde concentratie als in de moeder. Tijdens de zwangerschap wordt lithiumzouten als categorie D geclassificeerd (positief bewijs van risico). Lithiumcarbonaat mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Gebruik van lithium dicht bij de uitgerekende datum kan ernstige, maar meestal reversibele, toxiciteit bij de pasgeborene veroorzaken.

Lithiumintoxicatie kan optreden bij neonaten van moeders met therapeutische lithiumspiegels of die in de laatste weken van de zwangerschap lithiumtherapie hebben ontvangen: Lage Apgar-scores, cyanose, hypotonie, verminderde ademhaling, lethargie, mogelijk geelzucht en hart- en schildklierfunctiestoornissen. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. Indien lithiumbehandeling essentieel is, dient de dosis één week vóór de verwachte partus te worden gehalveerd en de behandeling te worden gestaakt vanaf het begin van de weeën tot de dag na de partus, omdat de lithiumspiegels in het bloed kunnen fluctueren.

Borstvoeding

Lithium wordt in de moedermelk bij de mens uitgescheiden. Daarom dient de behandeling met Carblit tijdens borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoeken hebben nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

Carblit heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Lithium kan stoornissen in het centraal zenuwstelsel veroorzaken (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor de mogelijke gevaren bij autorijden of het bedienen van machines, vooral in de eerste fase van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens MedDRA-orgaanklassen en frequentie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($11/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Systeem/orgaanklassen	MedDRA-voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen <i>Niet bekend</i>	Reversibele leukocytose, milde agranulocytose
Endocriene aandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	TSH stijging, struma
<i>Vaak</i>	Hypothyroïdie, subklinische hypothyroïdie, hyperparathyreoïdie
<i>Niet bekend</i>	Thyreotoxicose, hyperthyreoïdie (- kan optreden na stopzetting of verlaging van de behandeling)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	Gewichtstoename
<i>Vaak</i>	Polydipsie
Psychische stoornissen	
<i>Vaak</i>	Verwarring, suf voelen
Zenuwstelsel-aandoeningen	
<i>Vaak</i>	Lichte tremor van de handen, licht verminderde concentratie en reactievermogen
<i>Soms</i>	Reversibel parkinsonisme, hoofdpijn, duizeligheid
<i>Zelden</i>	Neuroleptisch maligne syndroom. Veranderingen in het EEG

Systeem/orgaanklassen	MedDRA-voorkeursterm
Hartaandoeningen <i>Vaak</i> <i>Soms</i>	T-golf afvlakking in ECG Sinusknoopdisfunctie, AV-blok, aritmie
Bloedvataandoeningen <i>Niet bekend</i>	Veneuze trombo-embolie, waaronder meldingen van gevallen van longembolie en gevallen van diep-veneuze trombose
Maagdarmsstelselaandoeningen <i>Vaak</i>	Diarree, nausea, buikpijn (vooral in de eerste weken van de behandeling)
Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Vaak</i> <i>Soms</i> <i>Niet bekend</i>	Acne Psoriasis (verergering of optreden van), alopecia Lichenoïde geneesmiddelenreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen <i>Soms</i>	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen <i>Zeer vaak</i> <i>Vaak</i> <i>Niet bekend</i>	Nefrogene diabetes insipidus Polyurie Microcysten, oncocytoom en niercarcinoom van het Ductus Bellin type (in langdurige therapie) (zie rubriek 4.4). Verminderde nierfunctie (in langdurige therapie)
Voortplantingsstelsel- en borststoornissen <i>Niet bekend</i>	Seksuele disfunctie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium <i>Niet bekend</i>	Neonataal ontwenningsverschijnselensyndroom (zie rubriek 4.6)
Immuunsysteemaandoeningen <i>Niet bekend</i>	Toename van antinucleaire antilichamen (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen <i>Niet bekend</i>	Visuele stoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen <i>Vaak</i>	Oedeem

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toxische effecten kunnen worden verwacht bij serumlithiumconcentraties van circa 1,5 mmol/l, hoewel deze ook bij lagere concentraties kunnen optreden. Dergelijke effecten vereisen onmiddellijke stopzetting van de behandeling en moeten altijd zeer serieus worden genomen.

Lithiumnaïeve patiënten, die nog niet eerder aan lithium zijn blootgesteld, lopen vooral door overdosering risico op acute toxiciteit.

Patiënten die langdurig lithium gebruiken, kunnen chronische toxiciteit ervaren, die zich geleidelijk kan ontwikkelen en vaak optreedt door factoren die de nierfunctie of lithiumklaring verminderen (zoals uitdroging, geneesmiddelinteracties of veranderingen in de gezondheidstoestand).

Uit dieronderzoeken bij ratten blijkt dat patiënten die al op lithiumbehandeling zijn, mogelijk gevoeliger zijn voor lithiumvergiftiging dan lithiumnaïeve patiënten, doordat de piekconcentraties in serum en hersenen vertraagd kunnen optreden, wat leidt tot een langere duur van hoge lithiumblootstelling bij patiënten die al in behandeling met lithium zijn.

Symptomen

Milde tot matige toxiciteit omvat grove tremor, lethargie, vermoeidheid, verwarring, agitatie, delirium, tachycardie, slepende spraak, fasciculaties, hypertonie, nausea, braken en diarree.

Ernstige toxiciteit omvat bewustzijnsdaling, coma, epileptiforme aanvallen, hyperthermie, hypotensie, veranderingen in EEG en ECG, risico op nierfalen en overlijden.

Behandeling

De toestand van de patiënt vereist intensieve zorg, naast het herstellen van zout- en vochtbalans, handhaving van circulatie en ademhaling en toediening van symptomatische geneesmiddelen. Bij de meest ernstige gevallen kan peritoneale dialyse of hemodialyse noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, Antipsychotica, ATC-code: N05A N01

Lithium is een monovalente kation. Lithiumcarbonaat is het carbonaatzout van lithium, een zacht alkalimetaal, met antimanische en hematopoëtische eigenschappen.

Het werkingsmechanisme van lithium is nog niet volledig bekend. Lithium oefent zijn effecten via meerdere richtingen uit. De therapeutische werking van lithium kan mogelijk worden toegeschreven aan meerdere effecten, waaronder: remming van enzymen zoals glycogeensynthasekinase 3 en inositolfosfatasen, of modulatie van glutamaatreceptoren.

Hierdoor vermindert lithium de omzetting van noradrenaline en dopamine en remt het de ontwikkeling van supersensitiviteit van dopaminereceptoren voor het effect van antipsychotica, wat aan de antimanische effecten kan bijdragen.

Bij hogere concentraties remt lithium ook adenylaatcyclase-activiteit, wat mogelijk het thyrotoxische effect en de antagonistische werking op de renale effecten van antidiuretisch hormoon (ADH) verklaart, aangezien zowel TRH- als ADH-receptoren aan adenylaatcyclase binden.

Subklinische hypothyreoïdie (verhoogde TSH-spiegels) heeft lage klinische relevantie voor de potentiële effecten van lithium op de schildklierfunctie.

Lithiumtherapiegerelateerde leukocytose en een toename van antinucleaire antilichamen zijn beschreven als bijwerkingen die van de serumlithiumconcentratie afhankelijk zijn. De mogelijke effecten van lithium op het immuunsysteem rechtvaardigen periodieke controle, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van immuunstoornissen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lithium wordt gemakkelijk uit het maag-darmkanaal opgenomen, met een biologische beschikbaarheid van 80-100 %. Piekplasmaconcentraties worden binnen 1-2 uur na orale toediening van standaard afgiftevormen bereikt. Er bestaat een directe proportionaliteit tussen de toegediende dosis en de serumconcentratie.

Distributie

Lithium wordt verdeeld in de lichaamsvloeistoffen (Vd 0,7-1,0 l/kg). Het passeert de bloed-hersenbarrière langzaam. Bij steady-state bedraagt de lithiumconcentratie in het cerebrospinale vocht 40-50 % van de plasmaconcentratie.

Biotransformatie en eliminatie

Plasmaconcentraties zijn afhankelijk van de nierfunctie, mogelijke dieetbeperkingen (bijv. natriumarm dieet), de somatische toestand van de patiënt, en andere medicamenteuze behandelingen (bijv. diuretica). Lithium wordt vrijwel uitsluitend onveranderd via de nieren als vrije ion in de urine uitgescheiden, met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 16-30 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductietoxicologische onderzoeken met ratten leidde lithium, bij klinisch relevante doses, tot een afname van het foetale gewicht en het aantal levende foetussen, vertraagde skeletontwikkeling en tot niertoxiciteit bij pasgeborenen bij maternale toxische doses. Bij mannelijke ratten veroorzaakte lithium, bij doses vergelijkbaar met de humane dosering, morfologische en histologische veranderingen in het epitheel van de spermatubuli en spermatiden. Bij doses die meer dan 20 keer hoger waren dan de humane dosis nam het testisgewicht en de spermaproductie af. Bij experimenten met ratten veroorzaakte lithium histopathologische veranderingen in nefronen en vergroting van de schildklier. Hoge lithiumconcentraties zijn mogelijk teratogeen bij ratten en muizen.

Aanvullende niet-klinische gegevens die zijn ingediend, wezen niet op klinisch relevante bijwerkingen van lithiumtherapie die hier nog niet in andere rubrieken van de SmPC zijn genoemd of beschreven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

colloïdaal silicium, watervrij
magnesiumstearaat
talk (E553b)
natriumzetmeelglycolaat (type A)
povidon
lactosemonohydraat
maïszetmeel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante, amberkleurige glazen fles met een schroefdop van LDPE/HDPE en geïntegreerde silicagel als droogmiddel.

Verpakkingsgrootte: 100 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

XGX Pharma ApS
Frederiksgade 11, st.th
1265 Kopenhagen
Denemarken

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

RVG 137055

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST