1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lithiumcarbonaat Teva 200 mg, tabletten
Lithiumcarbonaat Teva 300 mg, tabletten
Lithiumcarbonaat Teva 400 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lithiumcarbonaat Teva 200 mg bevat 200 mg lithiumcarbonaat overeenkomend met 5,4 mmol lithium per tablet.
Lithiumcarbonaat Teva 300 mg bevat 300 mg lithiumcarbonaat overeenkomend met 8,1 mmol lithium per tablet.
Lithiumcarbonaat Teva 400 mg bevat 400 mg lithiumcarbonaat overeenkomend met 10,8 mmol lithium per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte, bolle tablet met breukstreep en de inscriptie “TAS XJ” (200 mg), “TAS AZ” (300 mg) en “TAS BT” (400 mg).

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

Ter behandeling van de 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 voor behandeling vereiste dosis moet worden getitreerd en aangepast op basis van regelmatige controle van de lithiumspiegel. 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
D*e* 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 0,8 - 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 plasmaspiegel 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 lithiumplasmaspiegels 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 lithiumplasmaspiegel 2 maal per week te bepalen en aan de hand daarvan eventuele correcties in de dosis aan te brengen (bijvoorbeeld 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 lithiumplasmaspiegel.

Profylaxe van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis en voorkoming van recidiverende unipolaire depressieve episodes.
600 – 1.200 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 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 tussen 0,6 en 0,8 mmol/l. Spiegels van meer dan 1,5 mmol/l moeten worden vermeden.

De 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.

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

Ouderen
Meestal 400 – 1.000 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.

Pediatrische patiënten vanaf 13 jaar
Onderhoudsdosis op geleide van een plasmaspiegel van 0,4-0,8 mmol/l.

Pediatrische patiënten tot 13 jaar
Toediening aan kinderen jonger dan 13 jaar wordt ontraden.

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.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik in één of twee doses gedurende de dag.
Lithiumcarbonaat Teva dient 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.
- Ernstige hartaandoeningen of hersenbeschadiging.
- Onbehandelde of onbehandelbare hypothyroïdie.
- 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.

De symptomen van intoxicatie (zie rubriek 4.9) dienen duidelijk aan de patiënt te worden uitgelegd. Bij serumspiegels boven de 1,5 mmol/l kunnen lichte tot levensbedreigende toxiciteitsverschijnselen optreden (waaronder plotselinge dood), hoewel ze ook kunnen voorkomen bij lagere concentraties. De behandeling dient dan 24 uur te worden stopgezet. Met een lagere dosering kan de behandeling worden voortgezet. Ouderen zijn bijzonder gevoelig voor lithiumtoxiciteit. Met voorzorg gebruiken, aangezien de uitscheiding van lithium ook verminderd kan zijn als gevolg van leeftijdgerelateerde 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 euthyroïd 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.

Tijdens een eventuele manische of depressieve episode moet het gebruik van lithium niet worden gestaakt.

<u>Controles</u>
Aangezien de therapeutische breedte gering is en cumulatie kan optreden, dient de lithiumserumspiegel aan het begin van de behandeling en na elke verandering van dosering te worden gecontroleerd.

Langdurige toediening van lithium in hoge doses kan een schadelijke werking op de nieren hebben. Er dient daarom geregeld controle plaats te vinden van het creatininegehalte tijdens lithiumtherapie.

De hartfunctie dient bij aanvang van de behandeling en periodiek daarna te worden gecontroleerd.

Bij ongeveer 5% van de patiënten die met lithium behandeld worden ontstaat een veelal reversibel hypothyreoïdie. Dit gaat al dan niet gepaard met ontwikkeling van struma ten gevolge van een minder gevoelig worden van de schildklier voor TSH en een daaruit voortkomende vermindering van de T4 afgifte. Derhalve dient tijdens langdurig gebruik controle van de schildklierfunctie plaats te vinden. Het is gebleken dat vrouwen en personen met een leeftijd tussen 40 en 60 jaar een groter risico lopen om hypothyreoïdie te ontwikkelen, in het bijzonder gedurende de eerste twee jaar van de behandeling.
Het gebruik van lithiumcarbonaat wordt ook geassocieerd met het ontstaan van hyperthyreoïdie.

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. In die omstandigheden moet de serumspiegel onder controle gehouden worden en moet de dosis, indien nodig, worden aangepast.

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.

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 intracraniële 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 is een erfelijke aandoening van het cardiale natriumkanaal met kenmerkende ECG-veranderingen (rechterbundeltakblok en ST-segmentstijging in de rechter precordiale afleidingen), die kan leiden tot hartstilstand of plotselinge dood. Lithium mag niet worden gebruikt 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
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.

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 plasmacreatinine niveaus niet mogelijk is.

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

Niertumoren: Er zijn gevallen van microcystes, oncocytomen 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).

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.

Dit geneesmiddel bevat gehydreerde ricinusolie. Deze stof kan maagklachten en diarree veroorzaken.

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-steroïdale 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) zoals thiaziden en spironolacton kunnen aanleiding geven tot hogere lithiumspiegels en dus tot intoxicaties. Lisdiuretica (furosemide, bumetanide en etacrynezuur) lijken minder lithiumretentie te veroorzaken, hoewel voorzichtigheid geboden is.

- Vergelijkbare effecten als van diuretica zijn ook incidenteel vermeld van verschillende antiflogistica, zoals fenylbutazon, ibuprofen, indometacine, piroxicam en diclofenac en cyclo-oxygenase (COX)-2-remmers, van antibiotica zoals tetracycline en spectinomycine en van andere middelen als verapamil, methyldopa, theofylline, corticosteroïden, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en metronidazol.

- 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.

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
- empagliflozine
- dapagliflozine

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
- methyldopa
- clonazepam
- tricyclische antidepressiva
- calciumkanaalblokkers
- middelen voor neuromusculaire blokkade

Triptanen en serotonergische antidepressiva zoals venlafaxine en selectieve serotonine-heropnameremmers (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), vb. 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
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. Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder lithiumcarbonaat), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in tijd en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborene moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.
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 halfwaarde tijd 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 Lithiumcarbonaat Teva 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

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van dit product op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Gezien het bijwerkingenpatroon moet echter rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat lithium het reactievermogen nadelig kan beïnvloeden. In dat geval dient te worden afgezien van deelname aan het verkeer 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 voorkomen. Deze symptomen kunnen aanhouden.

Lithium heeft een smalle therapeutische breedte. In de navolgende tabel zijn bijwerkingen ingedeeld per systeem/orgaanklasse, frequentie en in relatie tot de serumspiegel waarbij deze optreden (voor zover bekend).
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: *Zeer vaak (≥1/10), Vaak (≥1/100, <1/10), Soms (≥1/1.000, <1/100), Zelden (≥1/10.000, <1/1.000), Zeer zelden (<1/10.000), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*

- Bij therapeutische doseringen komen bijwerkingen, meestal mild van aard, veelvuldig voor. Deze zijn reversibel en dosisafhankelijk, met uitzondering van de schadelijke werking op de nieren na langdurige toediening van lithium in hoge doseringen.

- Bij serumspiegels van 1,5 - 2 mmol/l kunnen lichte tot matige toxische verschijnselen optreden. Ook tijdens het instellen kunnen deze verschijnselen optreden. Bij ouderen kunnen reversibele delirante toestanden voorkomen met verwardheid, rusteloosheid en ataxie.
- Bij serumspiegels boven 2 mmol/l kunnen ernstige toxische verschijnselen optreden.
- Daarnaast zijn er bijwerkingen die onafhankelijk van de serumspiegel kunnen voorkomen of waarvan de relatie met de serumspiegel niet bekend is.

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	**Bij therapeutische dosering**	**Bij serumspiegels van 1,5 - 2 mmol/l**	**Bij serumspiegels boven 2 mmol/l**	**Onafhankelijk van de serumspiegel of relatie onbekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	*Vaak:* lichte agranulocytose	*Vaak:* leukocytose		
Endocriene aandoeningen	*Vaak*: hypothyreoïdie al dan niet met struma			*Zeer vaak:* hypercalciëmie *Vaak*: hypothyreoïdie, *Zelden:* hyperparathyreoïdie *Niet bekend:* verlaging eiwitgebonden jood (PBI, protein bound iodine), verhoogde opname van radioactief jood, euthyreoot struma, hyperthyreoïdie, parathyreoïdaal adenoom, parathyreoïdale hyperplasie, diabetes insipidus. Myxoedeem wordt zelden gezien
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	*Zeer vaak:* polydipsie	*Niet bekend:* dorst		Hypermagnesiëmie, hyperglycemie, hypernatriëmie*, anorexie, gewichtstoename
Psychische stoornissen			*Niet bekend:* verwardheid, apathie	

Zenuwstelsel-aandoeningen	*Zeer vaak:* tremor van de handen *Zelden*: concentratie- en geheugenstoor-nissen (in het bijzonder bij oudere patiënten) *Niet bekend:* kortdurende spierschokjes in armen of benen, vaak 's nachts	*Zeer vaak:* tremor van de handen	*Niet bekend:* hyperreflexie, sufheid, coma	*Zelden:* extrapyramidale effecten, bewegingsstoornissen, cerebellaire effecten, tardieve dyskinesie *Niet bekend:* vertigo, spraakstoornissen (afasie), onduidelijk spreken, metaalsmaak, benigne intracraniale hypertensie, epileptiforme insulten, syndroom van onomkeerbare neurologische schade na lithiumintoxicatie (SILENT), encephalopathie, stupor, convulsies, neuroleptisch maligne syndroom, serotoninesyndroom#, Parkinsonisme, ataxie, duizeligheid, lichte cognitieve stoornissen, nystagmus, hyperactieve diepe peesreflexen, myoclonus
Oogaandoeningen				*Niet bekend:* scotomen en wazig zicht

Hartaandoeningen	*Vaak:* ECG-veranderingen			*Vaak:* veranderingen in het ECG *Soms*: sinus bradycardie *Zelden:* hartritmestoornissen, aritmie (met name bradycardie), sinusknoop dysfunctie, cardiomyopathie, atrioventriculair blok *Niet bekend:* Ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, ventriculaire aritmie, torsade de pointes, verlengd QT-interval (zie rubriek 4.5), hartstilstand, Brugada-syndroom (manifest maken/verergeren)
Bloedvataandoeningen				*Niet bekend:* collaps van perifere bloedsomloop, hypotensie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	*Vaak:* misselijkheid, braken en diarree, meestal bij het begin van de behandeling	*Vaak:* droge mond, misselijkheid, braken, diarree *Niet bekend:* anorexia		*Niet bekend:* buikpijn, speekselvloed

Huid- en onderhuid-aandoeningen	*Zelden:* verhoging van de talgproduktie, alopecia, het optreden of verergeren van acne of psoriasis			*Zelden:* myxoedeem, verergering van psoriasis, *Niet bekend:* beenulcera, pruritus, allergische rash, lichenoïde geneesmiddelenreactie, papulaire huidaandoening, folliculitis, allergische uitslag, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		*Niet bekend:* spierslapte	*Niet bekend:* fasciculaties, spiertrekkingen, hypertonie	*Niet bekend:* rabdomyolyse
Nier- en urineweg-aandoeningen	*Zeer vaak:* polyurie *Niet bekend*: Langdurige toediening van lithium in hoge doses kan een schadelijke werking op de nieren hebben	*Zeer vaak:* polyurie		*Niet bekend:* microcystes, oncocytoom en niercarcinoom van het Ductus Bellini-type (in langdurige therapie) (zie rubriek 4.4) symptomen van nefrogene diabetes insipidus*, verhoogde ADH-spiegels, verstoorde nierfunctie (mogelijk leidend tot nierfalen) (zie rubriek 4.4), permanente wijzigingen in de nieren, nefrotisch syndroom, polydipsie (zie rubriek 4.4)

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				*Niet bekend:* neonataal onttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				*Niet bekend:* seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	*Zeer vaak:* gewichtstoename			*Zeer vaak:* gewichtstoename *Niet bekend:* perifeer oedeem
Onderzoeken				*Niet bekend:* antinucleaire antistof verhoogd

***** 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 het 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 plasmaof serumbepaling worden gedaan. Voldoende hydratie 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
Lithiumcarbonaat wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd met een T_{max} van 1,5 - 2 uur met grote interindividuele spreiding.

Distributie
Het verdelingsvolume is 0,7 l/kg. Lithium is niet eiwitgebonden. 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. De speekselspiegels hangen nauw met de

plasmaconcentratie samen en zijn 2 - 3 maal hoger. De concentratie in de erythrocyt bedraagt 5-40% van de plasmaconcentratie.
Lithium passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

Eliminatie
Lithium ionen worden niet gemetaboliseerd. Lithium wordt vrijwel volledig door de nieren uitgescheiden met een plasmahalfwaardetijd van circa 24 uur (variërend tussen 12 en 48 uur).
Deze halfwaardetijd is verder afhankelijk van de duur van de behandeling, de nierfunctie en de leeftijd.
Na passage door de glomerulus wordt 70 - 80% van het lithium 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 wordt naast natrium ook meer lithium teruggeresorbeerd hetgeen op den duur kan leiden tot een stijging van de lithiumspiegel en tot een lithiumintoxicatie.
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.
Aanzienlijk gewichtsverlies (zoals bijvoorbeeld na bariatrische chirurgie), kan leiden tot een afname van de glomerulaire filtratie en hierdoor kan de klaring van lithium verminderen.

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 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
Gelatine
Talk
Gehydreerde ricinusolie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Lithiumcarbonaat Teva 200 mg is verpakt in blisterverpakkingen (PVC/Al) à 30 tabletten, in containers à 100, 250 of 1000 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 10 strips van 5 tabletten.
Lithiumcarbonaat Teva 300 mg is verpakt in blisterverpakkingen (PVC/Al) à 30 tabletten, in containers à 100 of 250 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 10 strips van 5 tabletten.
Lithiumcarbonaat Teva 400 mg is verpakt in blisterverpakkingen (PVC/Al) à 30 tabletten, in containers à 100, 250 of 1000 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 10 strips van 5 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 52076, tabletten 200 mg
RVG 55991, tabletten 300 mg
RVG 55992, tabletten 400 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 1985
Datum van laatste verlenging: 12 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 18 september 2024

0924.11v.FN