

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carblit 300 mg (8,1 mmol) tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 300 mg litiumkarbonat, tilsvarende 56 mg Li⁺ (8,1 mmol).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 57 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit, rund, flat tablett med skrå kant, med en delestrek på den ene siden.

Diameter: 10 mm, Tykkelse: 4 mm

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- mani
- antimanisk behandling av bipolar lidelse og profylakse for å forebygge alvorlige, hyppige faser
- forsterkning til et antidepressiva ved alvorlig depressiv lidelse

Dette legemidlet er ment for bruk hos voksne ≥ 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Litiumkarbonat har et smalt terapeutisk vindu (0,6–1,2 mmol/l). Den terapeutiske dosen er individualisert og fastsettes etter litiumnivåer i serum (se pkt. 4.4 «Overvåking»). Pasientens alder, vekt og nyrefunksjon (kreatininclearance) skal tas med i vurderingen under dosering.

Dosering

Profylaktisk behandling

Første uke: 1 tablett (300 mg (8,1 mmol)) skal administreres daglig.

Etter 1 uke skal litiumkonsentrasjonen i serum fastslås, og dosen skal justeres slik at litiumkonsentrasjonen i serum 12 timer etter dosen er 0,6–0,8 mmol/l. Under vedlikeholdsbehandling fastslås litiumnivået i serum hver 2.–6. måned (se pkt. 4.4).

Ved tilbakefall skal dosen økes.

Akutt mani

Den innledende startdosen skal være høy: 4 til 5 tabletter (1200–1500 mg (32,4 – 40,5 mmol)) daglig fordelt på 4 doser.

Litiumkonsentrasjonen i serum skal til å begynne med kontrolleres annenhver dag, og skal ikke overskride 1,2 mmol/l. Etter ca. 1 uke skal dosen halveres (se pkt. 4.4).

Forsterkning til et antidepressiv ved alvorlig depressiv lidelse (MDD)

Startdose: 1 tablett (300 mg (8,1 mmol)) to ganger daglig. Dosen skal justeres oppover som indikert ved litiumnivåer i plasma (nivåer kan oppnås 5 dager etter dosejustering).

Vedlikeholdsdose: 2-3 tabletter (600-900 mg (16,2-24,3 mmol)) daglig fordelt på 1-2 doser (for å redusere risikoen for nedsatt nyrefunksjon).

Målet for litiumkonsentrasjoner i serum for antidepressiv forsterkning er i området 0,5-0,8 mmol/l, men litiumkonsentrasjoner i serum på opptil 1,2 mmol/l kan være målet for å oppnå optimal klinisk respons.

Eldre (> 65 år)

På grunn av lavere distribusjonsvolum (V_d) for litium trenger eldre pasienter lavere doser for å oppnå en ønsket konsentrasjon ved steady state (C_{ss}). I tillegg kan redusert litiumclearance føre til endrede eller toksiske litiumkonsentrasjoner hos eldre pasienter, på grunn av den aldersrelaterte nedgangen i glomerulær filtrasjonshastighet. En nyrefunksjonstest kreves før behandlingen igangsettes (kreatininclearance og/eller eGFR). Litiumdoser skal reduseres med 25 % til 35 % hos eldre. Videre anbefales økt overvåking av litiumkonsentrasjoner i serum.

Undersøkelser før litiumbehandling

Et EKG kreves hos pasienter > 40 år før behandlingen igangsettes. (Se også pkt. 4.4 for langtidsovervåking.) Overvåking av serumkalsium og skjoldbruskfunksjon er nødvendig hos pasienter før behandling med litium. En nyrefunksjonstest kreves for å fastslå om det observeres nedsatt nyrefunksjon før behandlingsoppstart (kreatininclearance og/eller eGFR skal måles). Det anbefales økt overvåkingsfrekvens av litiumkonsentrasjoner i serum ved redusert nyrefunksjon (se også pkt. 4.4 for langtidsovervåking).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (< 18 år): Administrering anbefales ikke på grunn av manglende erfaring.

Overvekt

Litiumclearance har en betydelig korrelasjon med total kroppsvekt. Anbefalingen for overvektige pasienter er å starte behandlingen med de lavere innledende dosene av litium. Vedlikeholdsdoser veiledes av målinger av plasmakonsentrasjoner.

Administrasjonsmåte

Carblit må tas før eller etter måltider, til de tidspunktene som er forskrevet. Dette er nødvendig for å holde litiumnivået i blodet konstant. (Se også pkt. 4.4.)

Ved intolerable eller alvorlige gastrointestinale bivirkninger anbefales det å ta Carblit med mat og/eller redusere dosen. Når de gastrointestinale bivirkningene avtar, skal dosen gradvis økes til måldosen. Samtidig administrering av litium med mat og ulike typer dietter kan imidlertid endre litiumabsorpsjonen. Derfor skal det utvises forsiktighet (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- hjertesykdom (f.eks. risiko for arytmi inkludert brugadas syndrom eller mistanke om brugadas syndrom, hjersteinsuffisens)
- medisinsk tilstand forbundet med lave natriumnivåer (f.eks. addisons sykdom), en natriummetabolismesykdom, diett med lite natrium
- hypotyreose
- alvorlig nyresykdom
- keratosis follicularis (daries sykdom)
- under amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Litiumkarbonat har et smalt terapeutisk vindu, så tett overvåking kreves (se pkt. 4.2).

Terapeutiske effekter og de fleste bivirkninger korrelerer med litiumkonsentrasjoner i serum.

Overvåking

Periodisk overvåking av litiumkonsentrasjoner i serum kreves under behandling med litiumkarbonat.

Litiumkonsentrasjoner i serum skal måles hver 5. til 7. dag fra oppstart, til stabilisering er oppnådd, med mindre hyppigere overvåking er indisert. I tillegg ved regelmessige intervaller i hele behandlingens varighet.

Ekstra overvåking av litiumkonsentrasjoner i serum kreves ved endring i dosering eller natriuminntak.

For å fastslå litiumkonsentrasjoner i serum skal det tas blodprøve $12 \pm 0,5$ timer etter den siste dosen.

Det kreves regelmessig overvåking av serumkalsium, thyroideafunksjon, nyrefunksjon og EKG/hjerte hos pasienter på litiumbehandling.

På grunn av risikoen for hyperparatyreoidisme skal serumkalsium fastslås før behandlingsstart, etter seks måneder og etter ett år etter behandlingsstart. I tillegg skal det utføres årlige kontroller ved langvarig behandling (se pkt. 4.8).

Administrering, tidsplan og effekt av kosthold

Samtidig inntak av mat har en tendens til å øke litiumabsorpsjonen sammenlignet med ved faste, selv om biotilgjengeligheten av litium reduseres ved et fettholdig kosthold sammenlignet med et vanlig kosthold. Derfor skal det utvises forsiktighet ved administrering av litium (dvs. følg anvisningene om å ta det før eller etter måltider) og ved vesentlige endringer i sammensetning (dvs. type mat med høyt fettinnhold).

Ved endring av kosthold kreves ytterligere overvåking av litiumnivået frem til målkonsentrasjonen i serum er oppnådd.

Tilstøtende sykdommer, tilstander ved endret væske- og elektrolyttbalanse

Ekstra overvåking av litiumkonsentrasjoner i serum kreves ved tilbakefall, alvorlige bivirkninger, tilstøtende sykdommer, episoder med oppkast eller andre tilstander eller behandling som kan føre til endret væske- og elektrolyttbalanse, inkludert behandling med diuretika. Pasienter skal også få beskjed om å rapportere hvis de utvikler polyuri eller polydipsi.

Det skal utvises forsiktighet ved somatiske sykdommer med feber, diett og kosthold med lite natrium. I slike tilfeller skal behandlingen seponeres midlertidig, eller dosen skal reduseres, og serumkonsentrasjonene skal kontrolleres. Balanseforstyrrelse av elektrolytter grunnet gastrointestinal, kardiovaskulær eller renal dysregulering kan føre til økt risiko for ytterligere dysregulering og nevrologiske komplikasjoner. På grunn av risikoen forbundet med dehydrering skal væske administreres parenteralt til litiumbehandlede pasienter som er i koma, som lider av voldsomt oppkast, og som faster før anestesi.

Litiumbehandling skal generelt seponeres 24–48 timer før større kirurgi. Avgjørelsen om å seponere litiumbehandling opptil 72 timer før større kirurgi skal imidlertid vurderes ved å vurdere risikoen for legemiddelinteraksjon med anestesi, risikoen for abstinenssymptomer og risikoen for tilbakefall eller forverret mental helse. Behandlingen skal gjenopptas postoperativt når nyrefunksjonen og væske-elektrolyttbalansen er normalisert. For mindre kirurgi kan litium normalt fortsettes hvis litiumnivået i serum ikke er i toksisk område, nyrefunksjonen er normal og væske-/elektrolyttstatusen er stabil (se pkt. 4.5).

Litium kan interagere med nevromuskulære blokkerende midler og potensierte effekten av disse, og føre til forlenget paralyse. Det er viktig med tett overvåking av nevromuskulær funksjon for å unngå komplikasjoner relatert til forlenget paralyse.

Eksisterende medisinske tilstander

- Høyere risiko for venøs tromboemboli (VTE) har vært rapportert hos pasienter behandlet med litium (se pkt. 4.8). Pasienter som behandles med antipsykotika, har ofte fått risikofaktorer for VTE. Derfor skal alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Carblit, og forebyggende tiltak skal iverksettes.
- Litium kan maskere eller forverre Brugadas syndrom, en arvelig sykdom i hjertekalsiumkanalen med karakteristiske EKG-endringer (høyre «bundle branch block» (fortetning) og ST-segmentøkning i høyre prekordiale ledninger), som kan føre til hjertestans eller plutselig dødsfall. Litium skal ikke administreres til pasienter med Brugadas syndrom eller en familiehistorikk med Brugadas syndrom (se pkt. 4.3).
- Forsiktighet tilrådes hos pasienter med en familiehistorikk med hjertestans eller plutselig dødsfall. Som et forsiktighetstiltak er litium kontraindisert hos pasienter med medfødt langt QT-syndrom, hos pasienter med risikofaktorer for forlengelse av QT-intervall (som inkluderer hjertesykdom, bradykardi, thyroidsykdom, hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi. Samtidig behandling med QT-forlengende midler må ledsages av kontrollovervåking med EKG (se pkt. 4.5 og 4.8).
- Et EKG kreves hos pasienter > 40 år før behandlingen igangsettes (se pkt. 4.2).
- Pasienter med manifest epilepsi, alvorlig patologisk EKG og andre konvulsive tilstander, mindre EKG-forstyrrelser, hypotensjon, nevromuskulære sykdommer som myasthenia gravis, psoriasis samt eldre pasienter skal overvåkes tett.
- Det finnes en risiko for forverring av bipolar/manisk lidelse etter rask seponering av litium.

Pasienter og deres pårørende skal informeres om symptomene på litiumforgiftning (se pkt. 4.9). Hvis disse opplever, skal litiumbehandlingen seponeres, og lege skal konsulteres.

Nevroleptisk malignt syndrom

Nevroleptisk malignt syndrom, kjennetegnet av hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økte serumkreatin-fosfokinasenivåer, har vært rapportert hos pasienter behandlet med antipsykotika (inkludert litium) (se pkt. 4.8). Hvis disse symptomene oppstår, skal Carblit seponeres.

Nyresvulster

Mikrocyster, onkocytom og karsinom i oppsamlingskanalene har vært rapportert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk litium i mer enn 10 år (se pkt. 4.8).

Immunsystem

Litiumbehandlingsrelatert leukocytose samt en økning i antinukleære antistoffer har vært rapportert (se pkt. 4.8). Ved en potensiell risiko for immunsykdommer skal pasienten overvåkes periodisk.

Thyroideafunksjon

I sjeldne tilfeller av åpenbar hypotyreoidisme (reduert fritt thyroksin) eller hyppigere subklinisk hypotyreoidisme (økte nivåer av thyroideastimulerende hormon) har lav klinisk relevans. Enkelte tilfeller av autoimmun thyroiditt (thyroid-antistoffer) har vært beskrevet i forbindelse med litiumbehandling. Hvis serum-TSJ er over 10 µU/l, er det en stor risiko for progresjon til åpenbar hypotyreoidisme, og levotyroksinnatrium skal forskrives, uavhengig av om pasienten er symptomatisk. Litiumbehandling kan dermed fortsettes med forskrivning av levotyroksinnatrium.

Thyroideafunksjon skal overvåkes før igangsetting av litiumbehandling, etter 3 måneder, og deretter hver 6.–12. måned etter at behandlingen ble igangsatt.

Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger kan oppstå når behandling med litium startes opp. De fleste av disse bivirkningene er selvbegrensende og går gradvis over etter de første ukene (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Personer med sjeldne, arvelige problemer med laktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av følgende legemidler med litium kan føre til økte litiumkonsentrasjoner og en risiko for toksisitet:

- Ethvert legemiddel som kan gi nedsatt nyrefunksjon, har potensial til å forårsake en økning i litiumnivåer, og dermed forårsake toksisitet. Hvis bruken av legemidlet ikke kan unngås, skal litiumnivået i blodet overvåkes tett og dosen tilpasses etter behov.
- Antiinfeksiøse midler: En økning i litiumkonsentrasjoner forbundet med kliniske tegn på toksisitet har vært rapportert i sjeldne tilfeller under samtidig administrering av antiinfeksiøse midler som trimetoprim, metronidazol, tetrasykliner, spektinomycin, og levofloksacin.
- Syklooksygenase-2 (COX-2)-hemmere: Overvåk litiumkonsentrasjoner i serum hyppigere hvis NSAID-behandling igangsettes eller seponeres. Kliniske tegn på toksisitet forbundet med en økning i litiumkonsentrasjoner har vært beskrevet i sjeldne tilfeller under samtidig administrering med rofekoksib og celekoksib.
- Angiotensin II-antagonister (f.eks. losartan, irbesartan) og ACE-hemmere (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril) hemmer utskillelsen av natrium i urinen, noe som kan fremme litiumretensjon, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Avhengig av serumkonsentrasjonen kan det hende litiumdosen må justeres.
- Diuretika: Natriumtømmende diuretika (tiazider og sløyfediuretika) kan redusere litiumutskillelsen og forårsake litiumintoksikasjon.
- Karbamazepin, fenytoin: Kan øke plasmakonsentrasjonene av litium.
- Andre legemidler som påvirker elektrolyttbalansen, f.eks. steroider, kan endre litiumutskillelsen og skal derfor unngås.

Samtidig administrering av følgende legemidler med litium kan føre til reduserte konsentrasjoner av litium i plasma og en risiko for effekttap:

- Natriumbikarbonat
- Xantiner (teofyllin, koffein): Serumlitium reduseres med 20–30 % på grunn av en økt renal clearance under samtidig administrering med teofyllin. Interaksjonen kan gi tap av effekt. Når behandlingen med teofyllin stoppes, er det en risiko for litiumforgiftning hvis litiumdosen ble økt under samtidig behandling.
- Forbruk av koffein kan øke den renale clearance av litium. Potensiell litiumintoksikasjon kan ses ved koffeinabstinens etter langvarig samtidig inntak, med en 20–25 % økning i konsentrasjoner av litium i serum som resultat.
- Karbonanhydrasehemmere (e.g. acetazolamid).

Andre interaksjoner

- Antipsykotika (f.eks. haloperidol, olanzapin, clozapin): Ekstrapyramidale motoriske symptomer og forvirring har vært rapportert i sjeldne tilfeller etter kombinasjonsbehandling med store doser antipsykotika. Typiske antipsykotika i kombinasjon med litium kan gi alvorlige ekstrapyramidale motoriske forstyrrelser (pseudo-parkinsonisme).
- Legemidler som kan interferere med serotoninmetabolisme (f.eks. MAO-hemmere, eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) som citalopram; og norepinefrinreopptakshemmere (SNRI), trisykliske antidepressiva eller visse opioider (f.eks. buprenorfin): Samtidig administrering kan gi serotonergt syndrom med søvnforstyrrelser, oppspilthet og tremor, og i alvorlige tilfeller myoklonus, temperaturstigning og forvirring.
- Jodforbindelser: Den tyreostatiske effekten forsterkes.
- Nevroleptika og antidepressiva: Økte effekter når administrert sammen med litium. Kombinasjonsbehandling med antidepressiva kan forsterke håndtremor, som muligens kan behandles med betablokkere (f.eks. propranolol).
- Curare-lignende preparater (muskellavslappende) og anestesimidler: Kombinasjonen av litium og ikke-depolariserende blokkere fører til en synergistisk hemming av nevromuskulær overføring. På den annen siden forlenger litium latensen (tid til debut) og varigheten av nevromuskulær blokkade som produseres av både depolariserende og ikke-depolariserende nevromuskulære blokkemidler. Se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist at litium påvirker graviditet og fosterutvikling, og fører til nedsatt vaskulogenese og unormalheter i skjelettet (se pkt. 5.3). Derfor kreves overvåking med ultralyd og EKG av fosteret hvis litium administreres.

Litium krysser placentabarrieren og når samme konsentrasjon hos fosteret som hos mor. Ved graviditet rangeres litiumsalter som kategori D (positiv evidens for risiko).

Litiumkarbonat skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelene for mor er større enn den mulige risikoen for fosteret. Bruk av litium kort tid før termin kan gi alvorlig, men vanligvis reversibel, toksisitet hos de nyfødte.

Litiumintoksikasjon oppstår hos nyfødte av mødre som har terapeutiske litiumnivåer i blodet, eller som har fått litiumbehandling i perioden før fødsel i de siste ukene av graviditeten: Lav Apgar-skår, cyanose, hypotoni, respirasjonsdepresjon, letargi, mulig gulsott og hjerte- og thyroideadysfunksjon. Derfor skal nyfødte overvåkes tett. Hvis litiumbehandling er avgjørende, skal dosen halveres i en uke før terminatoen, og behandlingen skal stoppes fra de første tegnene på fødsel til dagen etter fødsel, ettersom litiumnivåene kan variere.

Amming

Litium skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal derfor opphøre ved behandling med Carblit.

Fertilitet

Dyrestudier har vist negativ effekt på fertilitet hos hanndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dette legemidlet har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Litium kan gi forstyrrelser i CNS (se pkt. 4.8). Derfor skal pasienter advares om de mulige farene ved kjøring eller bruk av maskiner, særlig i den første fasen av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er vanligvis knyttet til litiumkonsentrasjoner i serum og er mindre vanlige hos pasienter med litiumkonsentrasjoner i plasma på under 1,0 mmol/l.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og frekvens. Hyppigheten er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	MedDRA foretrukket term
Sykdommer i blod og lymfatiske organer <i>Ikke kjent</i>	Reversibel leukocytose, mild agranulocytose
Endokrine sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	TSH-økning, struma
<i>Vanlige</i>	Hypotyreose, subklinisk hypotyreose, hyperparatyreoidisme
<i>Ikke kjent</i>	Tyrotoksikose, hypertyreose (- etter opphør eller reduksjon av behandling)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Svært vanlige</i>	Vektøkning

Organklasssystem	MedDRA foretrukket term
<i>Vanlige</i>	Polydipsi
Psykiatriske lidelser	
<i>Vanlige</i>	Forvirring, døsighet
Nevrologiske sykdommer	
<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i> <i>Sjeldne</i>	Lett håndtremor, lett redusert konsentrasjon og respons Reversibel parkinsonisme, hodepine, svimmelhet Nevroleptisk malignt syndrom. EEG-endringer
Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	T-bølgeutflating i EKG Sinusknutedysfunksjon, AV-blokk, arytmi
Karsykdommer	
<i>Ikke kjent</i>	Venøs tromboemboli, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose rapportert
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Diaré, kvalme, abdominal smerte (særlig i de første behandlingsukene)
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i> <i>Ikke kjent</i>	Akne Psoriasis (forverring eller tilfeller av), alopesi Lichenoid legemiddelreaksjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Mindre vanlige</i>	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Svært vanlige</i> <i>Vanlige</i> <i>Ikke kjent</i>	Nefrogen diabetes insidipus Polyuri Mikrocyster, onkocytom eller nyrekarsinom i oppsamlingskanalene (ved langvarig behandling) (se pkt. 4.4) Nedsatt nyrefunksjon (ved langvarig behandling)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
<i>Ikke kjent</i>	Seksuell dysfunksjon
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	
<i>Ikke kjent</i>	Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6)

Organklassesystem	MedDRA foretrukket term
Forstyrrelser i immunsystemet <i>Ikke kjent</i>	Økning i antinukleære antistoffer (se pkt. 4.4).
Øyesykdommer <i>Ikke kjent</i>	Synsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet <i>Vanlige</i>	Ødemer

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Toksiske effekter kan forventes ved litiumkonsentrasjoner i serum på ca. 1,5 mmol/liter, selv om de kan oppstå ved lavere konsentrasjoner. De krever umiddelbart seponering og skal alltid anses som svært alvorlige.

Behandlingsnaive pasienter, som ikke tidligere har vært eksponert for litium, kan ha risiko for akutt toksisitet, primært på grunn av overdose.

Pasienter på langvarig litiumbehandling kan oppleve kronisk toksisitet, som kan utvikle seg gradvis over tid og ofte oppstår på grunn av faktorer som svekker nyrefunksjonen eller litiumclearance (som dehydrering, legemiddelinteraksjon eller endringer i helsestatus).

Resultater fra studier på rotter indikerte at pasienter som allerede bruker litium, kan være mer følsomme for litiumforgiftning enn pasienter som er behandlingsnaive til litium, ettersom toppkonsentrasjonen i serum og hjernen kan forsinkes, noe som fører til at den høye litiumeksponeringen varer lenger hos pasienter som allerede får behandling med litium.

Symptomer

Mild til moderat toksisitet inkluderer grov tremor, letargi, fatigue, forvirring, agitasjon, delirium, takykardi, uklar tale, fasikkulasjon, hypertoni, kvalme, oppkast og diaré.

Alvorlig toksisitet inkluderer nedsatt bevissthet, koma, epileptoforme anfall, hypertermi, hypotensjon, EEG- og EKG-endring, risiko for nyresvikt og dødsfall.

Behandling

Pasientens tilstand krever intensiv pleie, i tillegg til at ny justering av salt- og væskebalanse, opprettholdelse av sirkulasjon og respirasjon, og administrering av symptomatiske legemidler, peritoneal dialyse eller hemodialyse kan være påkrevd i de mest alvorlige tilfellene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe psykoletika, antipsykotika, ATC-kode: N05A N01

Litium er et monovalent kation. Litiumkarbonat er karbonatsaltet av litium, et mykt alkalimetall, med antimaniske og hematopoietisk aktiviteter.

Virkningsmekanismen til litium er fremdeles ikke fullt ut forstått. Det utviser effekt i mange retninger. Den terapeutiske effekten til litium kan skyldes en rekke effekter, fra hemming av enzymer som glykogensyntetasekinase 3, inositolfosfater eller modulering av glutamatreseptorer:

Som en konsekvens reduserer litium omsetningen av noradrenalin og dopamin, og hemmer utviklingen av dopaminreseptorers superfølsomhet for effekten av antipsykotika, og disse kan være forbundet med antimaniske effekter.

Ved høyere konsentrasjoner hemmer litium også adenylatsyklase-aktivitet. Dette kan forklare den tyrotoksiske effekten og antagonismen til den renale effekten til det antidiuretiske hormonet, ettersom både TRH- og ADH-reseptorer binder seg til adenylatsyklase.

Subklinisk hypotyreose (økte nivåer av thyroideastimulerende hormon) har lav klinisk relevans for litiums potensielle effekter på thyroideafunksjonen.

Leukocytose relatert til litiumbehandling samt økning i antinukleære antistoffer har vært beskrevet som bivirkninger relatert til litiumkonsentrasjoner i serum. Litiums potensielle effekter på immunsystemet kan gi grunn til periodisk kontroll, særlig hos pasienter med immunforstyrrelser i anamnesen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Litium absorberes lett fra mage-tarm-kanalen med en biotilgjengelighet på 80–100 %. Toppkonsentrasjoner i plasma nås innen 1–2 timer for doseformer med standard frigjøring etter oral administrering. Det er direkte proporsjonalitet mellom den administrerte dosen og serumkonsentrasjonen.

Distribusjon

Litium distribueres i hele kroppsvæsken (V_d 0,7–1,0 l/kg). Det krysser blod-hjerne-barrieren langsomt. Ved steady state er litiumkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken 40–50 % av plasmanivåene.

Biotransformasjon og eliminasjon

Plasmakonsentrasjonene avhenger av nyrefunksjon, mulige kostholdsrestriksjoner (f.eks. lite natrium), pasientens somatiske tilstand og andre legemiddelbehandlinger (f.eks. diuretika). Litium utskilles nesten utelukkende via nyrene som fritt ion i urinen, med en halveringstid i plasma på 16–30 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I reproduksjonstoksisitetsstudier av rotter forårsaket litium i terapeutiske doser en reduksjon i fostervekt, antall levende fostre, forsinket skjelettutvikling og nyretoksisitet hos nyfødte ved doser som var toksiske for mor. Hos hannrotter ga litium morfologiske og histologiske endringer i epitel i sædledere og spermatider ved doser som var sammenlignbare med doser til mennesker, og redusert testikkelvekt og sædproduksjon ved doser mer enn 20 ganger høyere enn den administrerte dosen til mennesker. I eksperimenter med rotter forårsaket litium histopatologiske endringer i nefroner og forstørret skjoldbruskkjertel. Høye konsentrasjoner av litium er potensielt teratogent hos rotter og mus.

Ytterligere innsendte prekliniske data viste ingen klinisk relevante bivirkninger av litiumbehandling som ikke allerede er nevnt her eller beskrevet i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

silika, kolloidal
magnesiumstearat
talkum (E 553b)
natriumstivelseglykolat (type A)
povidon
laktosemonohydrat
maisstivelse

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig, ravgul glassflaske med en skrukork i LDPE/HDPE og et integrert silikageltørkemiddel.

Pakningsstørrelse: 100 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

XGX Pharma ApS
Frederiksgade 11, st.th
1265 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15504

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. desember 2024

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2024