

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lithionit 42 mg (6 mmol) depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: Hver depottablett inneholder vannfritt litiumsulfat tilsvarende 42 mg (6 mmol) litium. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter. Hvite, runde. Diameter 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylaktisk ved maniske og depressive faser i manisk depressiv sykdom. Terapeutisk ved maniske tilstander.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen fastlegges etter bestemmelse av serumlitium. Serumkonsentrasjonen skal vanligvis ligge i området 0,5–0,8–1,2 mmol/l. Hos eldre kan dosereduksjon være nødvendig for ønsket serumkonsentrasjon. Blodprøve til bestemmelse av serumlitium skal alltid tas nøyaktig 12 timer etter siste kveldsdose og i «steady state». «Steady state» nås etter ca. 1 uke. **Skal svelges hele.** Før oppstart av litiumbehandling skal pasientens nyrefunksjon, hjertefunksjon og skjoldbruskkjertelfunksjon evalueres. Pasienten bør være eutyreoid før oppstart av litiumbehandling. Litiumbehandling er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyreskade (se pkt. 4.3). Pasientenes nyrefunksjon, hjertefunksjon og skjoldbruskkjertelfunksjon bør evalueres regelmessig under behandling med litium.

Profylaktisk ved manisk-depressiv sykdom: Initialt gis 1 tablett morgen og kveld (12 mmol/døgn). Etter 1 uke bestemmes serumkonsentrasjonen 12 timer etter siste kveldsdose. 12 timers prøven gjentas 1–2 ganger med få dagers intervall. Ut fra den funne verdi beregnes vedlikeholdsdosen (det er proporsjonalitet mellom dose og serumkonsentrasjon).

Veiledende vedlikeholdsdose er 4–10 tabletter, vanligvis fordelt på morgen og kveld. Doseøkning skjer gradvis, og 1 uke etter doseendring bestemmes serumlitium. Når ønsket vedlikeholdsdose er nådd, kontrolleres serumlitium 1 gang pr. uke i 1 måned. Deretter skjer kontroll 1 gang pr måned i et halvt år. Dersom pasienten samarbeider godt, er det i den videre behandling tilstrekkelig med kontroll hver annen måned. Ved langtidsbehandling tilstrebes lavest mulig effektiv dose som ikke gir residiv. Etter minst et par år uten ubehag kan dosen forsiktig justeres ned. Nivåer mellom 0,3–0,6 mmol/l kan iblant gi tilstrekkelig profylaktisk effekt. I andre tilfeller kan det være nødvendig å gå opp til 0,9–1,2 mmol/l. Bestemmelse av serumlitium må alltid foretas ved tegn til intoksikasjon (se Overdosering/Forgiftning). Hyppig kontroll er nødvendig ved endring i nyrefunksjon, ved graviditet, før og etter fødsel, ved diuretikaterapi, nedsatt/økt saltinntak, sykdomstilstander med feber, svette, brekninger, diaré og hos eldre som behandles med diuretika, ACE-hemmere og / eller NSAID-er.

Terapeutisk ved akutte maniske tilstander: Behandling skal kun skje i avdelinger med adgang til hurtig bestemmelse av serumlitiumkonsentrasjon. Veiledende døgndose initialt er 8 tabletter (48 mmol), fordelt på 4 doser. Når den nødvendige dose er nådd, hvilket kontrolleres ved å bestemme serumlitium 1 uke etter siste doseendring, skjer behandling som ved profylaktisk behandling.

Depottabletten oppløses under passasjen gjennom mage-tarm-kanalen, men det tomme plastlipidskjelettet kan noen ganger gjenfinnes helt i feces.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig nyresvikt eller sykdomstilstand som kan øke risikoen for eksisterende nyreskader.

Betydelige forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen. Amming.

Om litium gis til pasienter i denne gruppen, anbefales hyppig litium-bestemmelse, og dosene bør justeres til laveste dose vanligvis tolerert av slike pasienter.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen, hjertekar-lidelser, kombinasjon med høye doser antipsykotika. Forsiktighet anbefales også ved behandling av eldre, spesielt ved samtidig behandling med diuretika, ACE-hemmere og / eller NSAID-er. Litium har et relativt smalt terapeutisk spekter: Serum litium nivå på 1,2–1,6 mmol/l kan medføre risiko for overdose; nivåer på 1,6 mmol/l medfører definitiv risiko for overdose. Dette innebærer at serum-litium-nivåene må sjekkes og, om nødvendig, behandlingen midlertidig stoppes ved somatisk sykdom eller tilstander som kan være assosiert med forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen (f.eks. svetting, diaré, gastroenteritt). Mange pasienter blir tørste av litiumbehandlingen. Om så er tilfellet, er det viktig å stille tørsten med kalorifattig drikke for å unngå vektøkning. Man skal også være oppmerksom på at overdreven væsketilførsel kan lede til økt diurese med økt utskillelse av litium. Store mengder kaffe, te eller andre matvarer med innhold av xantin kan føre til økt utskillelse av litium.

Man bør utvise forsiktighet hos pasienter med manifest epilepsi og alvorlig patologisk EEG, og andre krampetilstander, samt hos pasienter med lettere EKG-forstyrrelser, hypotensjon, og kongestiv hjertesvikt. Litium kan forverre psoriasis.

Hos pasienter på saltfri kost, vil tubulær reabsorpsjon av litium øke, noe som kan føre til akkumulering av litium.

Forsiktighet bør også utvises hos pasienter med Addisons sykdom, og andre endokrinopatier, så vel som andre somatiske tilstander assosiert med elektrolyttforstyrrelser, samt ved nevromuskulære sykdommer som myasthenia gravis.

Selv om hypothyreoidisme ikke er kontraindisert ved litiumbehandling, bør nøye kontroll av thyroideafunksjon være obligatorisk hos alle pasienter på litiumbehandling (se pkt. 4.2). Siden behandling med litium kan føre til hyperparatyreoidisme, anbefales det å kontrollere albuminkorrigert kalsium både før behandlingstart med litium og jevnlig under behandling.

Langtidsbehandling med litium kan føre til permanente forandringer i nyrehistologi og nedsatt nyrefunksjon. Siden litium primært utskilles via nyrene kan signifikant akkumulering av litium forekomme hos pasienter med nyresvikt.

Det anbefales å utvise forsiktighet ved mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Serumlitiumnivået bør overvåkes nøye og litiumdosen justeres ved behov (se pkt. 4.2). Dersom serumlitiumnivå og plasmakreatininnivå ikke kan kontrolleres regelmessig, bør ikke litium forskrives til denne pasientgruppen. Litium er kontraindisert til pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.3).

Risikoen for hypothyreoidisme og nyresvikt som oppstår ved langvarig behandling bør tas hensyn til og evalueres regelmessig.

Forhøyede litiumkonsentrasjoner øker risikoen for nyresvikt og samtidig bruk av legemidler som kan forårsake forhøyede litiumkonsentrasjoner bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

Pasienter med nyrepåvirkning oppfordres til å melde fra dersom de utvikler polyuri eller polydipsi. Hvis pasienten utvikler polyuri og/eller polydipsi, bør nyrefunksjonen overvåkes utover regelmessig analyse av serumlitium.

Svulster i nyrene: Tilfeller av mikrocyster, onkocytomer og karsinomer i samlesystemet (nyrene) er rapportert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og som har brukt litium i mer enn 10 år (se pkt. 4.8).

Intrakraniell hypertensjon

Det har vært tilfeller av intrakraniell hypertensjon (se pkt. 4.8). Pasienter bør oppmuntres til å rapportere vedvarende hodepine og/eller synsforstyrrelser.

Toksisitet etter bariatrisk kirurgi

Hos pasienter som har gjennomgått bariatrisk kirurgi, kan det være nødvendig med en lavere vedlikeholdsdose av litium. Litiumnivåer skal overvåkes nøye på grunn av risikoen for litiumtoksisitet inntil vekten har stabilisert seg.

Irreversibel litiumindusert nevrotoksisitet (SILENT)

I sjeldne tilfeller kan nevrologiske symptomer vedvare etter litiumtoksisitet, til tross for normalisering av serumlitiumkonsentrasjonen. Den patologiske mekanismen er uklar, men kronisk eller tilbakevendende toksisitet kan øke risikoen for utvikling av SILENT. Hvis risikoen for toksisitet er overhengende, f.eks. i tilfelle redusert nyrefunksjon eller dehydrering, eller hvis det er mistanke om dårlig etterlevelse, bør intervallet for serumlitiumkontroller forkortes (se pkt. 4.8).

Brugada syndrom

Litium kan synliggjøre eller forverre Brugada syndrom, en arvelig sykdom i hjertets natriumkanal med karakteristiske EKG-forandringer (høyre grenblokk og forhøyet ST-segment i høyre prekordiale avledninger), som kan føre til hjertestans eller brå død. Litium er ikke anbefalt hos pasienter med kjent Brugada syndrom eller en familiær historie med Brugada syndrom. Det er anbefalt å utvise forsiktighet hos pasienter med en familiær historie med hjertestans eller brå død.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tillegg av antihypertensiva med α -metyldopa (L-formen) hos pasienter som behandles med litium kan gi symptomer som indikerer litiumtoksisitet på tross av normale serumlitiumnivåer (mekanisme ukjent).

ACE-inhibitorer kan signifikant øke litiumnivåene ved «steady state» og resultere i litiumtoksisitet ved å redusere litiumutskillelse sekundært til en økning av renal ekskresjon av natrium. Tiazid-diuretika kan også redusere renal utskillelse av litium. Nøye overvåkning av serumlitiumnivå anbefales. I motsetning til tiazider ser det ikke ut til at loop-diuretika (f.eks. furosemid) og amilorid influerer på den renale ekskresjonen av litium.

Ikke-steroide anti-innflammatoriske legemidler (NSAID-er) reduserer renal litiumutskillelse. Om disse legemidlene brukes samtidig er frekvent kontroll av litiumserumnivå obligatorisk.

Samtidig bruk av litium og det antiepileptiske legemiddelet karbamazepin er av og til rapportert å gi toksisk syndrom som inkluderer forvirring, tremor, ataksi, hyperrefleksi og slapphet. Plasmanivåene av begge legemidlene er rapportert å ligge innenfor normalområdet.

Det er rapportert nevrotoksisk syndrom, inkludert forvirring, desorientering, tap av bevissthet, feber og ekstrapyramidale symptomer når litium og større doser nevroleptika, spesielt haloperidol og tioridazin, har vært kombinert. Det er ikke funnet noen årssakssammenheng til dette. I flere rapporterte tilfeller har pasienten fått svært høye doser av haloperidol og serumlitiumnivåene var unødvendig høye. Tilfeller av malignt nevroleptikasyndrom er også blitt rapportert etter samtidig bruk av både nevroleptika og litium.

Den serotonerge effekten av anti-migrene-middelet sumatriptan kan øke ved samtidig bruk av litium.

Samtidig bruk av litium og antidepressiva, spesielt spesifikke serotonin re-opptakshemmere (SSRI-er, f.eks. fluoxetin, fluvoksamin) og venlafaksin er rapportert å gi serotonergt syndrom, med symptomer som hyperrefleksi, tremor, bevissthetsbortfall og epileptiske anfall, antagelig på grunn av en antatt hyper-serotonerg tilstand. Selv om det ikke har vært tilsvarende rapporter på andre SSRI-er eller andre antidepressiva, bør det utvises forsiktighet ved kombinasjon av litium og antidepressiva.

Sibutramin er en ikke-amfetamin appetitttemper som minsker reopptaket av serotonin, noradrenalin og dopamin som har vært assosiert med serotonergt syndrom om den tas i tillegg til litium.

Økt litiumtoksisitet er rapportert i enkeltstående tilfeller hos pasienter som får den antimikrobielle substansen metronidazol.

Litium kan forlenge effekten til kurareliggende depolariserende substanser, noe som leder til forlenget nevro-muskulær blokkade.

Samtidig administrering av dapagliflozin og litium kan føre til reduserte litiumkonsentrasjoner og risiko for tap av effekt av litium.

Topiramat

Hos friske frivillige var det en observert reduksjon (18 % for AUC) i systemisk eksponering for litium ved samtidig administrering med topiramat 200 mg/dag. Hos pasienter med bipolar lidelse var farmakokinetikken til litium upåvirket under behandling med topiramat ved doser på 200 mg/dag. Det var imidlertid en observert økning i systemisk eksponering (26 % for AUC) etter topiramatdoser på opptil 600 mg/dag. Det har vært rapporter om litiumtoksisitet ved samtidig administrering med topiramat. Litiumnivåene bør overvåkes nøye når det gis sammen med topiramat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Litium går over til fosteret, og det er beskrevet tilfeller av allmenne symptomer (inkludert letargi, redusert muskeltonus og hypotoni) og forstyrrelse av tyreoidfunksjonen hos nyfødte. Tilgjengelige data tyder også på at litium under svangerskapet kan øke risikoen for kardiovaskulære misdannelser, inkludert Ebsteins anomali. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Under graviditet skal litium derfor bare gis på streng indikasjon, der morens behov veies opp mot risiko for fosteret.

Amming:

Kontraindisert ved amming, se pkt. 4.3. Litium går over i morsmelk. Konsentrasjonen i melken er ca. 50 % av konsentrasjonen i morens serum. Barnets serumkonsentrasjon er målt til å være ca. halvparten av morens serumkonsentrasjon. Det er sannsynlig at barn som ammes kan skades. Preparatet må derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det foreligger ingen endelige data som indikerer at litium påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet anbefales imidlertid i begynnelsen av behandling med Lithionit inntil den individuelle påvirkning er evaluert.

4.8 Bivirkninger

I løpet av de første én til to uker på litiumbehandling er de mest vanlige bivirkningssymptomene tørste og polyuri, fin håndtremor, muskelsvakhet, trøtthet, kvalme og diaré. Gastrointestinale symptomer avtar gradvis eller forsvinner raskt, tremor mer gradvis.

I løpet av langtidsbruk har følgende symptomer inntruffet, i enkelte tilfeller vedvarende: Nedsatt nyrefunksjon, hypotyreoidisme, ikke-toksisk struma, svekket tubulærfunksjon, polyuri, fin tremor og reversible Parkinsonlignende symptomer.

Symptomer som kan signalisere umiddelbar litiumtoksisitet er utydelig tale, døsighet, grov tremor, kvalme, oppkast, diaré, muskelfascikulasjon og forvirring.

I tabellen under er bivirkningene listet etter klasse og frekvens (vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organsystem	Bivirkninger
Hjertesykdommer	
Vanlige	EKG forandringer (spesielt hos eldre)
Mindre vanlige	Arrytmier (vanligvis doserelatert)
Ikke kjent	Brugada syndrom (synliggjøring/forverring)*
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Fin håndtremor
Mindre vanlige	Tremor. Redusert motorisk koordinasjon spesielt i begynnelsen av behandlingen. Utydelig tale. Hodepine, svimmelhet. Reversible Parkinsonlignende symptomer (relatert til dose, lengde på behandlingen, samt samtidig nevroleptika-behandling)
Sjeldne	Ikke-spesifikke EEG-forandringer
Ikke kjent	Malignt nevroleptikasyndrom (hovedsakelig i kombinasjon med nevroleptika). Syndrom av irreversibel litiumindusert nevrotoksisitet (SILENT, se pkt. 4.4). Intrakraniell hypertensjon
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Synsforstyrrelse**
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Diaré, kvalme, magesmerter (oftest forbigående)
Ikke kjent	Munntørhet. Hypersalivasjon.
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Polyuri
Mindre vanlige	Forstyrrelse i tubulærfunksjon (relatert til dose og lengde på behandling)
Ikke kjent	Mikrocyster, onkocytomer og karsinomer i samlesystemet (nyrene) (ved langtidsbruk) (se pkt. 4.4) Det er rapportert om tilfeller av nyresvikt (spesielt ved forhøyede litiumkonsentrasjoner og/eller hos predisponerte pasienter) (se pkt. 4.4 og 4.9).
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Ikke-spesifikke makulopapulære eller akneutslett
Mindre vanlige	Forverring eller utbrudd av psoriasis. Moderat håravfall (noen ganger assosiert med hypothyreoidisme)
Ikke kjent	Lichenoid legemiddelreaksjon. Legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Muskelsvakhet

Endokrine sykdommer	
Svært vanlige	Hyperkalsemi
Vanlige	Doserelatert hypotyreoidisme, ikke-toksisk struma
Ikke kjent	Hyperparatyreoidisme, paratyreoideaadenom, paratyreoideahyperplasi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Økt tørste og vektøkning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Ødem
Mindre vanlige	Allergisk reaksjon
Ikke kjent	Trøtthet (spesielt de første ukene)
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Tap av appetitt, forvirring og døsighet
Sjeldne	Svekket kognitiv og motorisk funksjon

*Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler – Brugada syndrom

**Manifestasjoner av kliniske symptomer, inkludert synsforstyrrelser og/eller vedvarende hodepine, bør føre til en mulig diagnose av intrakraniell hypertensjon.

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

På grunn av det smale terapeutiske vinduet til litium kan noen pasienter få forgiftningssymptomer ved mindre endringer i renal funksjon eller væske- og elektrolyttbalanse. Eldre pasienter har en høyere risiko for forgiftning.

Forgiftningssymptomer kan hos litiumbehandlede utløses av f.eks. forverret nyrefunksjon. Tidlige tegn på toksisitet inkluderer døsighet, sløvhet, muskelsvakhet, forverring av bevegelsestremor, muskelfascikulasjon og nystagmus. Dette kan komme av reduksjon i eller avslutning av litiumbehandling. Ved videre intoksikasjon kan ukoordinerte bevegelser, dysartri, ataksi, forvirring, og synsforstyrrelser oppstå. Nyrepåvirkning av varierende grad, inkludert tilfeller av nyresvikt (først og fremst ved kronisk medisinerings, men også ved akutt forgiftning). Ved nivåer over 3,0 mEq/l kan man få en generalisert nevrotoksisk tilstand med markert forvirring, kramper, koma og død.

Behandling: Det finnes ingen spesifikk antidot for litiumoverdose. Litiumbehandling bør stanses umiddelbart og støttebehandling initieres.

Ved alvorlig overdose er hemodialyse effektivt for å redusere litiumnivåene, dette må kanskje repeteres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika, ATC-kode: N05A N01

Litium har en profylaktisk effekt mot både maniske og depressive faser av manisk depressiv sykdom. Litium skal da tilføres kontinuerlig. Litium har også en terapeutisk effekt mot manisk tilstand. Full

effekt nås innen ca. 1 uke. Virkningsmekanismen for litium er ikke klarlagt. Det er mulig at virkningen på biologisk membran gjennom interaksjon med både natrium og kalium er den primære mekanismen med videre innvirkninger på bl.a. monoamin-omsetning sekundært.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den absolutte biotilgjengeligheten til litiumsulfat er nesten fullstendig. Den relative biotilgjengeligheten til Lithionit sammenlignet med vanlige tabletter med litiumkarbonat er nesten 100 %. Dette ser man også når vanlige tabletter med litiumsulfat brukes som referanse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Følgende reproduksjonstoksiske effekter ble observert hos dyr i klinisk relevante doser: fosterdød, misdannelser i hjerte-karsystemet, ganespalte, defekter på øye og ytre øre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ammoniummetakrylatkopolymer type B (Eudragit RS 100), hypromellose (Metolose 90SH-100`000SR), magnesiumstearat, vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister laget av PVC/PVdC og Al

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5559

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 mars 1997

10. OPPDATERINGSDATO

18.10.2024