

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quilonum® retard
450 mg Retardtabletten
Lithiumcarbonat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 450 mg Lithiumcarbonat (entsprechend 12,2 mmol Lithium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
1 Retardtablette enthält 140,1 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Quilonum retard Retardtabletten sind weiße bis cremefarbige, längliche Tabletten und sind mit einer Bruchrille auf beiden Seiten versehen. Die Retardtabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung (auch im Rahmen schizoaffektiver Psychosen) und Episoden einer Major Depression
- Behandlung der manischen Episode, gegebenenfalls in Kombination mit Neuroleptika
- Behandlung bestimmter akuter Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva, bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie, gegebenenfalls in Kombination mit Antidepressiva
- Anfallsweise auftretender oder chronischer Cluster-Kopfschmerz (Bing-Horton-Syndrom)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei einem Serumlithiumspiegel von 0,5 bis 1,2 mmol/l erreicht Lithium in der Regel seine volle Wirksamkeit.

Für die Prophylaxe ist meist ein Serumlithiumspiegel von 0,5 bis 0,8 mmol/l ausreichend, während in der Akutphase die Serumlithiumspiegel bis zu 1,2 mmol/l betragen können. Während der akuten manischen Phase, in der Lithium besser toleriert wird, kann der Serumlithiumspiegel abfallen und somit eine Dosiserhöhung erforderlich werden. Die Lithiumtoleranz kann mit dem Abklingen der manischen Symptome sinken und erfordert dann wieder eine Dosisreduzierung.

Jeder Patient ist individuell und zu Beginn der Behandlung einschleichend auf Lithium einzustellen. In den ersten Tagen der Behandlung sollten einschleichend nur etwa 12 mmol Lithium (entsprechend 1 Retardtablette Quilonum retard) verabreicht werden. Danach sollte die Tagesdosis je nach Alter der Patienten auf 18 bis 36 mmol Lithium in Abhängigkeit vom Serumlithiumspiegel und therapeutischen

Effekt gesteigert werden.

Einzeldosis: 6,1 bis 18,3 mmol Lithium (entsprechend 1/2 bis 1 1/2 Retardtabletten)

Tagesdosis: 18,3 bis 36,6 mmol Lithium (entsprechend 1 1/2 bis 3 Retardtabletten), verteilt auf zwei Einnahmen

Alternativ kann die gesamte Tagesdosis auch als **Einmalgabe vor dem Schlafengehen** verabreicht werden. Beim Wechsel von der Mehrfachgabe zur Einmalgabe sollten anfänglich die Serumlithiumspiegel häufiger kontrolliert werden; es ist dabei zu beachten, dass (bei gleicher Tagesdosis) der standardisierte 12-Stunden-Wert bis zu 0,2 mmol/l über dem zuvor eingestellten Wert liegen kann.

Kontrolluntersuchungen

Die Bestimmung der Serumlithiumspiegel sollte in den ersten vier Wochen wöchentlich vorgenommen werden, danach im ersten halben Jahr einmal monatlich und später in vierteljährlichem Abstand.

Die Bestimmung der Serumlithiumspiegel sollte möglichst genau 12 Stunden nach der letzten Einnahme erfolgen. Zweckmäßigerweise wird die Bestimmung am Morgen vor der weiteren Tablettengabe durchgeführt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (über 65 Jahren) ist erfahrungsgemäß eine niedrigere Dosis für die gleiche Wirksamkeit ausreichend. Ein Serumlithiumspiegel über 0,6 mmol/l sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Weiterhin kann bei älteren Patienten aufgrund der abnehmenden Nierenfunktion und der dadurch verringerten Lithium-Elimination der Serumlithiumspiegel leicht toxische Werte erreichen. Der Serumlithiumspiegel älterer Patienten sollte daher häufiger kontrolliert werden als im Regelfall empfohlen.

Art der Anwendung

Quilonum retard Retardtabletten sollen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Die Lithiummedikation sollte immer zu einer festgesetzten Zeit eingenommen werden.

Falls eine Einnahme versäumt wurde, sollte der Patient mit der Einnahme der nächsten Dosis bis zu dieser festgesetzten Zeit warten. Er sollte die versäumte Einnahme jedoch nicht mit einer doppelten Dosis ausgleichen.

Quilonum retard Retardtabletten sollen nicht im Liegen eingenommen werden.

Mitunter ist ein voller Behandlungserfolg erst nach sechs bis zwölf Monaten zu diagnostizieren. Deshalb sollte ein anfangs unbefriedigendes Ergebnis kein Grund zum vorzeitigen Abbrechen der Therapie sein.

Eine sorgfältige klinische Überwachung des Patienten sowie regelmäßige Kontrollen des Serumlithiumspiegels sind dringend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisreduktion

Eine Dosisreduktion während einer Langzeitbehandlung sollte in möglichst kleinen Schritten erfolgen, da bereits bei Verminderung des Serumlithiumspiegels um mehr als 0,2 mmol/l Rückfälle beobachtet wurden.

Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung/Absetzen bei Lithiumintoxikation

Die Unterbrechung einer erfolgreichen Lithiumprophylaxe kann in kürzester Zeit zu Rückfällen führen. Falls das Lithiumsalz abgesetzt werden soll, sollte die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen reduziert werden, um die Rezidivgefahr zu verringern. Bei ersten Anzeichen einer Lithiumintoxikation ist die Behandlung sofort abzusetzen (s. Abschnitte 4.4, 4.9).

Umstellung von einem Lithium-haltigen Arzneimittel auf ein anderes

Da die Bioverfügbarkeit verschiedener Lithium-haltiger Arzneimittel unterschiedlich sein kann, entspricht die Umstellung auf ein anderes Lithium-haltiges Arzneimittel einer neu beginnenden Behandlung und ist entsprechend zu überwachen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Milchprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Quilonum retard darf nicht eingenommen werden bei akutem Nierenversagen, akutem Herzinfarkt und/oder ausgeprägter Hyponatriämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Quilonum retard sollte nicht eingenommen werden bei Nierenfunktionsstörungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Schilddrüsenunterfunktion, Morbus Addison, Myasthenia gravis, myeloischer Leukämie, Psoriasis, Erkrankungen, die eine kochsalzarme Diät erfordern, Herzrhythmusstörungen, zerebralen Krampfleiden sowie Störungen im Natriumhaushalt und Dehydratation.

Bei einer lebensbedrohlichen psychiatrischen Erkrankung und wenn andere therapeutische Maßnahmen erfolglos waren, kann Lithium unter besonderer Vorsicht dennoch eingenommen werden. In diesem Fall sollte der Patient hospitalisiert sein und der Serumlithiumspiegel täglich kontrolliert werden.

Diuretika und andere Antihypertensiva, Neuroleptika, sowie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sollten während einer Lithiumtherapie nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kontrolluntersuchungen

Einer gründlichen körperlichen Untersuchung zu Beginn der Behandlung mit Lithiumsalzen sollte sich eine sorgfältige Überwachung des Patienten während der Lithiummedikation anschließen. Folgende Untersuchungen sind durchzuführen:

1. Serumlithiumspiegel: siehe Abschnitt 4.2
2. Serum-Kreatinin: Die Messung des Kreatinins im Serum sollte stets parallel zur Bestimmung der Lithiumkonzentration erfolgen.
3. Körpergewicht und Halsumfang: vierteljährliche Messung
4. T₃, T₄, TSH, gegebenenfalls TRH-Test: jährlich
5. Natrium, Kalium, Kalziumbestimmung: jährlich
6. 24-Stunden-Urinvolumen, Kreatininclearance: jährlich
7. EKG: jährlich
8. EEG: bedarfsweise bzw. bei Gefahr von Wechselwirkungen bei Kombinationsbehandlung (z. B. mit Neuroleptika)
9. Urinanalyse
10. Blutdruckmessung
11. Blutbild: jährlich
12. Gegebenenfalls Überprüfung der renalen Konzentrationsleistung (Desmopressin-Test)

Kürzere Untersuchungsintervalle bzw. außerplanmäßige Kontrollen können nötig sein bei

- Begleiterkrankungen, die zu einer Veränderung des Serumlithiumspiegels führen können (z. B. starkes Erbrechen, hohes Fieber, interkurrente Infektionen, heftige Durchfälle, Flüssigkeitsmangel)
- gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die den Serumlithiumspiegel beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.5)

- Übergang von der Mehrfachgabe auf die Einmalgabe
- Da im Alter die glomeruläre Filtrationsrate abnimmt und damit die Gefahr einer Intoxikation größer wird, ist bei älteren Patienten eine häufigere Kontrolle der Nierenfunktion notwendig.

Auf eine ausreichende Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Dies gilt insbesondere für Patienten, die sich einer Abmagerungskur oder einer Diät unterziehen.

Bei akuter Manie kann es zweckmäßig sein, Lithiumsalze mit Neuroleptika zu kombinieren (siehe Abschnitt 4.5). Auch bei schizoaffektiven Psychosen ist eine Langzeitbehandlung mit einer Kombination aus Lithiumsalz und Neuroleptikum oft erfolgreich. Zur Intensivierung der antidepressiven Behandlung bei bestehendem depressiven Syndrom kann die kombinierte Gabe von Thymoleptika und Lithium einen synergistischen Effekt ergeben. Bei latenter Krampfbereitschaft ist wegen der Gefahr zerebraler Anfälle die Kombination von Lithium und Imipramin mit Vorsicht einzusetzen.

Bei einer Kombinationsbehandlung mit Neuroleptika und Lithium ist in seltenen Fällen eine dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliche Enzephalopathie – charakterisiert durch Schwäche, Lethargie, Fieber, Zittern, Verwirrtheit, Delir, Krampfanfälle und Häufung extrapyramidalmotorischer Symptome, Leukozytose, Anstieg der Serumenzyme – aufgetreten.

Unter bestimmten Umständen hat dieses Syndrom zum irreversiblen Hirnschaden geführt. Wegen eines möglichen Kausalzusammenhangs in diesen Fällen sollten die Patienten, die eine Kombinationstherapie von Lithium und Neuroleptika erhalten, engmaschig kontrolliert werden und bei ersten Anzeichen einer Neurotoxizität sollte Lithium sofort abgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von serotonergen Wirkstoffen (MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, 5-HT-Agonisten) wurde das Auftreten eines Serotonin-Syndroms (Bewusstseinsstörung, Ruhelosigkeit, Muskelzucken, gesteigerte Reflexe, Schweißausbruch, Frösteln und Zittern) beschrieben. In diesem Fall ist die gesamte Medikation abzusetzen und gegebenenfalls eine (intensiv-)medizinische Behandlung einzuleiten.

Vor einer Narkose oder Operation sollten Lithiumsalze 48 Stunden vorher abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5). Lithium kann anschließend sofort wieder verabreicht werden, wenn die Nierenfunktion und der Elektrolythaushalt normal sind (siehe Abschnitt 4.5).

Es wurde über Fälle von erhöhtem Risiko neurologischer Nebenwirkungen (z.B. Delir, langandauernde Krampfanfälle und Verwirrtheit) bei Patienten berichtet, die Lithiumsalze einnahmen und gleichzeitig eine Elektrokrampftherapie erhielten. Wenn die Kombinationsbehandlung mit Lithium und einer Elektrokrampftherapie klinisch indiziert ist, sollte diese mit Vorsicht angewendet und der Patient engmaschig kontrolliert werden.

Durch zusätzliche Gabe eines Betablockers (z. B. Propranolol) kann der unter einer Lithiumbehandlung häufig auftretende Tremor günstig beeinflusst werden; andererseits kann aber auch durch die Gabe des Betablockers das Auftreten eines grobschlägigen Tremors, als Zeichen einer Lithiumintoxikation, maskiert werden.

Bei ersten Anzeichen einer Lithiumintoxikation ist Lithium sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.9).

Brugada-Syndrom

Lithium kann ein Brugada-Syndrom, eine erbliche Erkrankung des kardialen Natriumkanals mit charakteristischen EKG-Veränderungen (Rechtsschenkelblock und ST-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen), demaskieren oder verschlimmern, was zu Herzstillstand oder plötzlichem Herztod führen kann. Lithium wird bei Patienten mit bekanntem Brugada-Syndrom oder Brugada-Syndrom in der Familienanamnese nicht empfohlen. Falls es keine therapeutischen Alternativen gibt und die Entscheidung getroffen wird, mit einer Lithiumtherapie zu beginnen, sollte dies in einem überwachten medizinischen Umfeld unter Durchführung eines EKGs zu Beginn der Lithiumtherapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen erfolgen. Bei Patienten mit

Herzstillstand oder plötzlichem Herztod in der Familienanamnese ist Vorsicht geboten.

Eine Langzeittherapie mit Lithium kann einhergehen mit einer Verminderung der renalen Konzentrierungsfähigkeit, die sich in einem nephrogenen Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie äußert (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall ist eine sorgfältige medizinische Betreuung notwendig, um eine Dehydratation mit daraus resultierender Lithiumretention und Toxizität zu vermeiden. Nach Absetzen von Lithium ist dieser Zustand gewöhnlich reversibel.

Morphologische Veränderungen (einschließlich tubulointerstitielle Nephropathie) sind nach Langzeitbehandlung mit Lithium berichtet worden. Diese Veränderungen können zu einer eingeschränkten Nierenfunktion führen. Es ist unklar, ob diese Veränderungen nach Absetzen von Lithium immer reversibel sind. Es ist ratsam, die Nierenfunktion regelmäßig zu monitorieren.

Bei Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben, kann eine niedrigere Erhaltungsdosis von Lithium erforderlich sein. Aufgrund des Risikos einer Lithiumtoxizität sollte die Lithiumspiegel bis zur Stabilisierung des Körpergewichts engmaschig überwacht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Quilolum retard nicht einnehmen.

Nierentumoren

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren Lithium erhalten haben, wurden Fälle von Mikrozysten, Onkozytomen und Karzinomen der Sammelrohre der Niere berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei Kindern

Bei Kindern unter 12 Jahren ist eine Lithiumbehandlung nicht zu empfehlen, da bei dieser Altersgruppe keine Daten zu Sicherheit/Wirksamkeit vorliegen.

Klinische Verschlechterung und Suizidgefahr bei einer Depression oder einer bipolaren Störung

Bei Patienten mit einer Depression oder einer bipolaren Störung können eine Verschlechterung der depressiven Symptome und/oder Suizidgedanken und suizidales Verhalten auftreten, unabhängig davon, ob sie eine antidepressive Behandlung erhalten oder nicht. Die Patienten sollten daher engmaschig auf eine klinische Verschlechterung und auf Suizidalität hin überwacht werden. Dies gilt vor allem zu Beginn einer Behandlung oder bei Dosisanpassungen.

Für Hochrisikopatienten, wie solche mit suizidalem Verhalten oder Selbstmordgedanken in der Anamnese, junge Erwachsene und solche, die vor Therapiebeginn besonders suizidgefährdet erschienen, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Patienten (und deren Betreuer) sollten auf die Notwendigkeit einer Überwachung jeder Verschlechterung ihres Krankheitszustandes und/oder auf Suizidgedanken, suizidales Verhalten oder selbstschädigende Absichten hingewiesen werden und sofort medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Bei Patienten, die eine Verschlechterung ihrer depressiven Symptome (einschließlich dem Auftreten neuer depressiver Symptome) und/oder das Auftreten von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten zeigen, sollten ein Wechsel des therapeutischen Regimes oder auch die Möglichkeit eines Abbruchs der medikamentösen Behandlung in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Symptome schwerwiegend sind, plötzlich auftreten oder bisher beim Patienten nicht aufgetreten sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Lithium mit einer Vielzahl von Arzneimitteln interagieren kann, ist stets besondere Vorsicht

geboten bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Arzneimitteln, insbesondere aber bei einer Kombination mit einem der im Folgenden aufgeführten Arzneimittel (in diesen Fällen sind engmaschige Kontrollen des Serumlithiumspiegels und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich):

Wechselwirkungen mit Substanzen, die den Lithiumspiegel erhöhen

Die gleichzeitige Behandlung mit folgenden Substanzen erhöht den Serumlithiumspiegel und kann zu einer Lithiumtoxizität führen:

Metronidazol, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR, z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Indometacin) und Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer (z. B. Celecoxib, Etoricoxib, Paracoxib), ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.

Diuretika

Thiazide, kaliumsparende Diuretika, Schleifendiuretika

Erhöhung des Serumlithiumspiegels durch Verminderung der renalen Lithiumclearance. Thiazide zeigen einen paradoxen antidiuretischen Effekt, der möglicherweise zur Wasserretention und Lithiumintoxikation führt.

Wechselwirkungen mit Substanzen, die den Lithiumspiegel erniedrigen

Eine Erniedrigung des Serumlithiumspiegels durch erhöhte Lithiumausscheidung kann bei gleichzeitiger Behandlung mit folgenden Substanzen auftreten:

Dapagliflozin, Empagliflozin, Harnstoff, Xanthinpräparate (z. B. Theophyllin-haltige Antiasthmatika; durchblutungsfördernde Mittel wie Pentoxifyllin, Xantinolnicotinat) und alkalisierende Substanzen (z. B. NaHCO₃), osmotisch wirkende Diuretika, Carboanhydrase-Inhibitoren einschließlich Azetazolamid (weitere Diuretika siehe auch Text oberhalb).

Topiramat

Bei gesunden Probanden wurde bei gleichzeitiger Gabe von Topiramat 200 mg/Tag eine Reduktion (18 % der AUC) der systemischen Lithiumexposition beobachtet. Bei Patienten mit bipolarer Störung blieb die Pharmakokinetik von Lithium während der Behandlung mit Topiramat in Dosen von 200 mg/Tag unverändert; jedoch wurde nach Topiramat-Dosen von bis zu 600 mg/Tag ein Anstieg der systemischen Exposition beobachtet (26 % der AUC). Es liegen Berichte über Lithiumtoxizität bei gleichzeitiger Gabe mit Topiramat vor. Die Lithiumspiegel sollten bei gleichzeitiger Gabe mit Topiramat engmaschig überwacht werden.

Wechselwirkungen mit Substanzen, die Neurotoxizität verursachen

Die gleichzeitige Behandlung mit folgenden Substanzen kann zum Auftreten von Neurotoxizität führen:

Bestimmte Antiepileptika, wie z. B. Phenytoin und Carbamazepin, Methyldopa, trizyklische Antidepressiva

Erhöhung des Serumlithiumspiegels mit Gefahr von Neurotoxizität

Neuroleptika, z. B. Haloperidol, Thioridazin, Antidepressiva

Gehäuftes Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Vor allem bei höherer Neuroleptika-Dosierung sollte auf Nebenwirkungen der Arzneimittel besonders geachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Substanzen, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinflussen können (MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer, 5-HT-Agonisten)

Das Auftreten eines Serotonin-Syndroms wurde beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Kalzium-Antagonisten (z. B. Diltiazem, Verapamil)

Erhöhung der Lithiumtoxizität. Der Serumlithiumspiegel sollte deshalb im unteren therapeutischen Bereich liegen.

Symptome der Neurotoxizität können sein:

Ataxie, Tremor, erhöhter Muskeltonus, unfreiwillige Muskelzuckungen, Hyperreflexie, Artikulationsstörungen, Verwirrtheit, Somnolenz und Nystagmus.

Weitere WechselwirkungenNeuromuskulär blockierende Substanzen

Verlängerung deren Wirkung durch Lithium (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumiodid

Verstärkung eines möglichen strumigenen Effektes von Lithium.

Tetrazykline

Sowohl Erhöhung als auch Erniedrigung des Serumlithiumspiegels wurden beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Quilonum retard darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Ein erhöhtes Fehlbildungs- und Komplikationsrisiko durch Lithium kann nicht ausgeschlossen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Quilonum retard ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen, während der Behandlung ist eine sichere Empfängnisverhütung zu gewährleisten. Wenn dennoch eine Schwangerschaft eingetreten ist, kann die Behandlung mit Lithium dann fortgeführt werden, wenn es für den Patienten unbedingt erforderlich erscheint. In diesem Fall sollte noch im ersten Trimester eine Ultraschallfeindiagnostik bzw. fötale Echokardiographie zum Ausschluss von Organmissbildungen erfolgen. Eine sorgfältige Dosisanpassung muss durch den Arzt vorgenommen werden und die Serumkonzentrationen von Lithium, die im Tagesverlauf auf gleichbleibend niedrigem Niveau liegen sollen, müssen engmaschig kontrolliert werden. In der Woche vor der Geburt soll die Dosis um 30% bis 50% reduziert und bei Beginn der Wehentätigkeit vollständig abgesetzt werden, um eine Erhöhung des Lithiumspiegels aufgrund der geburtsbedingten Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt zu vermeiden. Nach der Geburt kann das ursprüngliche Therapieregime mit Quilonum retard fortgesetzt werden.

Stillzeit

Lithium geht in die Muttermilch über. Die Vorteile einer Behandlung der Mutter während der Stillzeit sollten sorgfältig gegen die Risiken für das Kind abgewogen werden.

Bei Einnahme von Quilonum retard nach der Geburt soll die Muttermilch in den ersten zwei Lebenswochen abgepumpt und verworfen werden. Beim Säugling ist auf Vergiftungssymptome wie Hypotonie, Zyanose, Lethargie und EKG-Veränderungen zu achten, die Serumkonzentration von Lithium ist zu kontrollieren und die Dehydratation ist unbedingt zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch die während der Behandlung mit Lithiumsalzen mitunter auftretenden Störungen des zentralen Nervensystems, wie Müdigkeit, Somnolenz, Schwindel oder Halluzinationen, kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden, was beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen beachtet werden sollte. Patienten sollten auf diese möglichen Gefahren hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeit des Auftretens und die Intensität der Nebenwirkungen korrelieren im Allgemeinen mit dem Serumlithiumspiegel und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten auf Lithium.

Vorwiegend zu Beginn der Behandlung sind ein feinschlägiger Tremor, Polyurie, Polydipsie und Übelkeit möglich. Meist klingen diese unerwünschten Wirkungen mit der Fortsetzung der Behandlung oder nach Verringerung der Dosis ab. Insbesondere in den ersten zwei Jahren der Behandlung ist häufig eine Gewichtszunahme, z. T. dosisabhängig, zu beobachten. (Dem Patienten sollte geraten werden, den Genuss kalorienreicher Speisen und Getränke zu vermeiden.)

Bei therapeutischem Serumlithiumspiegel können Symptome in folgenden Organsystemen auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukozytose <Häufigkeit nicht bekannt>.

Endokrine Erkrankungen

Euthyreote Struma, Hypo- <Häufigkeit nicht bekannt> Hyperthyreosen <Häufigkeit Selten>,

Hyperparathyroidismus <Häufigkeit nicht bekannt>.

Hyperkalzämie <Häufigkeit sehr häufig>, Nebenschilddrüsenadenom, Nebenschilddrüsenhyperplasie <Häufigkeit nicht bekannt>

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hyperglykämie, Hyperkalzämie, Gewichtszunahme, Anorexie <Häufigkeit nicht bekannt>.

Psychiatrische Erkrankungen

Halluzinationen, Somnolenz, Gedächtnisverlust <Häufigkeit nicht bekannt>.

Erkrankungen des Nervensystems

Myasthenia gravis <Häufigkeit Selten>.

Tremor, Faszikulationen, unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten, Ataxie, choreoathetotische Bewegungen, herabgesetzte periphere Nervenleitungsgeschwindigkeit (sensorisch und motorisch), verstärkte Sehnenreflexe, extrapyramidalmotorische Symptome, Synkope, Krampfanfälle, verwaschene Sprache, Koordinationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Stupor, Koma, Geschmacksstörungen, Nystagmus, Pseudotumor cerebri. <Häufigkeit nicht bekannt>. Eine

Augenerkrankungen

Gesichtsfeldausfälle, verschwommenes Sehen <Häufigkeit nicht bekannt>.

Herzerkrankungen

Arrhythmien (meist Bradykardie aufgrund von Sinusknotendysfunktion), EKG-Veränderungen, wie z. B. reversible Kurvenabflachung und T-Wellenumkehr, Ödeme, Brugada-Syndrom (Demaskierung/Verschlimmerung) <Häufigkeit nicht bekannt>.

Gefäßerkrankungen

Kreislaufversagen, Kollaps, Hypotonie, Raynaud-Syndrom <Häufigkeit nicht bekannt>.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gastritis, exzessive Speichelproduktion, Mundtrockenheit <Häufigkeit nicht bekannt>.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie, akneiforme Dermatosen, Follikulitiden, Pruritus, lichenoide Arzneimittelreaktion, Exazerbationen von Psoriasis, Angioödem, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Hautausschläge und andere Zeichen von Überempfindlichkeit <Häufigkeit nicht bekannt>.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelschwäche, Myalgie, Arthralgie <Häufigkeit nicht bekannt>.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Initial Natrium- und Kaliumverlust durch die verminderte Natrium- und Kaliumreabsorption an den renalen Tubuli. <Häufigkeit nicht bekannt>. Innerhalb einer Woche sollte die Natrium-Kalium-Konzentration auf Ausgangsniveau zurückkehren.

Symptome eines nephrogenen Diabetes insipidus wie Polyurie, Polydipsie (siehe auch Abschnitt 4.2) und Harninkontinenz. Nach langjähriger Behandlung morphologische Nierenveränderungen (einschließlich tubulointerstitieller Nephropathie) und eingeschränkte Nierenfunktion. <Häufigkeit nicht bekannt>.

Mikrozysten, Onkozytome und Karzinome der Sammelrohre der Niere (bei Langzeitbehandlung) (siehe Abschnitt 4.4). <Häufigkeit nicht bekannt>.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Impotenz, sexuelle Dysfunktion <Häufigkeit nicht bekannt>.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ödeme <Häufigkeit nicht bekannt>.

Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Die toxischen Konzentrationen von Lithium liegen dicht bei den therapeutischen Konzentrationen.

Jede Überdosis mit Lithium sollte als potenziell schwerwiegend eingestuft werden. Die Lithiumtoxizität korreliert mit dem Serumlithiumspiegel. Im Allgemeinen treten Intoxikationen bei Serumlithiumspiegeln von 1,5 mmol/l an, verstärkt bei über 2,0 mmol/l, auf. Bei empfindlichen Patienten kann es bereits bei normalen Serumlithiumspiegeln und bei geringfügigen Erhöhungen des Serumlithiumspiegels zu Intoxikationen kommen. Auch bei Patienten unter chronischer Lithiumtherapie können bereits normale Serumlithiumspiegel, geringfügige Erhöhungen des Serumlithiumspiegels oder eine geringe Überdosierung zu schwerwiegenden Intoxikationen führen, da in diesem Fall das extravaskuläre Gewebe bereits mit Lithium gesättigt ist. Die Symptome können mit einer Verzögerung auftreten. In voller Ausprägung können die Symptome auch erst nach 24 Stunden auftreten, dies gilt vor allem bei Patienten, die keine Lithium-Langzeittherapie erhalten, oder nach der Einnahme einer retardierten Darreichungsform.

Warn- und Initialsymptome einer Lithiumvergiftung können sein:

Polyurie, Polydipsie oder Durchfall, Erbrechen, Dehydratation, neurologische Störungen (Muskelschwäche, erhöhter Muskeltonus, unfreiwillige Muskelzuckungen, periphere Neuropathie, verminderte oder fehlende Sehnenreflexe, Müdigkeit, Koordinations-, Konzentrations- und Artikulationsstörungen, Verwirrtheit, Somnolenz, Schwindel, Nystagmus, Tremor, Hyperreflexie); bei höheren Serumlithiumspiegeln Tinnitus, verschwommenes Sehen, Ataxie, Apathie, kardiovaskuläre Störungen (Herzrhythmusstörungen, QT-/QTc-Intervall-Verlängerung, Kreislaufkollaps) und renale Störungen (in seltenen Fällen ein akutes Nierenversagen); in besonders schweren Fällen kann es zum

zerebralen Anfall, zum Koma und zum tödlichen Ausgang kommen. Bei den ersten Anzeichen einer Intoxikation sollte Lithium abgesetzt werden.

Zu Bedingungen, die die renale Clearance von Lithium reduzieren können und eine Intoxikation begünstigen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.

Therapie von Intoxikationen

Es gibt kein Antidot. Eine supportive und symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden. Korrektur der Elektrolytbilanz und Flüssigkeitsersatz sind vordringlich.

Die Therapie einer Intoxikation sollte stationär durchgeführt werden. Regelmäßige Kontrollen der Lithiumkonzentration z. B. im Abstand von sechs Stunden (der Serumlithiumspiegel sollte innerhalb dieser Zeit um zirka 20 % und nach 24 Stunden auf die Hälfte abfallen) sind von großer Bedeutung. Neben EEG- und EKG-Kontrollen, Überwachung der Nierenfunktion sowie einer Infektionsprophylaxe ist eine symptomatische Therapie mit Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr (Natrium-Infusion!) angezeigt (Gabe von natriuretischen Diuretika vermeiden!). Falls der Serumlithiumspiegel nicht rasch genug abfällt (z. B. durch Ausscheidungsstörungen), der Allgemeinzustand des Patienten schlecht ist und/oder der Serumlithiumspiegel bei 3 mmol/l oder höher liegt, empfiehlt sich eine Hämodialyse oder – wenn keine Möglichkeit dazu besteht – eine Peritonealdialyse.

Bei Patienten, die eine große Menge an Tabletten mit einer retardierten Freisetzung geschluckt haben, hat sich eine komplette Darmspülung als hilfreich erwiesen.

Bei schweren Lithium-Intoxikationen stellt die Hämodialyse eine effektive Therapie dar und sollte bei allen Patienten mit ausgeprägten neurologischen Symptomen in Betracht gezogen werden. Bei einem Abbruch der Dialyse ist mit erheblichen Reboundphänomenen, d. h. mit einer Erhöhung der Lithiumkonzentration im Blut zu rechnen. Verlängerte oder mehrmalige Behandlungen können deshalb erforderlich sein. Eine Hämodialyse sollte bei Patienten mit schweren Symptomen in Betracht gezogen werden und zwar unabhängig von den Serumlithiumkonzentrationen.

Die Serumlithiumspiegel müssen überwacht werden. Im Allgemeinen dauert eine klinische Besserung länger als eine Reduktion der Serumlithiumkonzentrationen.

Aktivkohle adsorbiert kein Lithium.

Eine weitere Behandlung soll je nach klinischem Erscheinungsbild oder gemäß Empfehlungen der regionalen Informationszentren für Vergiftungsfälle durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychopharmakon, Lithiumsalz; ATC-Code: N05AN01

Wirkmechanismus

Lithium zeigt ausgeprägte Wirkungen auf eine Vielzahl von neurochemischen Systemen, einschließlich

- Ionenkanäle
- Neurotransmitter, einschließlich Serotonin, Dopamin und Norepinephrin
- „Second-Messenger-Systeme“, wie auf Phosphoinositol oder cAMP basierende Systeme:

Neurotransmitter

- Beta-adrenerges System: Lithium erhöht den Anteil der gering-empfindlichen Rezeptoren und

- vermindert so die Funktion der Beta-Rezeptoren.
- Alpha₂-adrenerges System: Lithium vermindert die Empfindlichkeit von Alpha₂-Rezeptoren und steigert dadurch die Freisetzung von Norepinephrin.
 - Serotonerges System: Lithium reguliert einige serotonerge Rezeptorsubtypen herunter und steigert den Serotoninumsatz. Dadurch wird die Gegenregulation verringert und in der Folge eine vermehrte Serotonin-Freisetzung bewirkt.
 - Dopaminerges System: Lithium blockiert in Kombination mit Neuroleptika die Hochregulierung von Rezeptoren, erhöht die Dopaminkonzentration und den Dopaminumsatz. Dadurch werden die Freisetzung von Norepinephrin und die Hochregulierung von D2-Rezeptoren verhindert und die Wirkungen indirekter Agonisten verstärkt.

„Second-Messenger-Systeme“

- Inositolphosphat: Lithium blockiert die Aktivität von Inositolpolyphosphat-1-phosphat und der Inositolmonophosphatphosphatase. Dies führt zu einem Verlust an Inositol und hemmt die Funktion des Phosphoinositol-Zyklus.
- Adenylatzyklase: Durch kompetitive Verdrängung von Magnesium bewirkt Lithium eine direkte Hemmung der Adenylatzyklase. Ebenso inhibitiert Lithium G-Proteine. In Abhängigkeit von der Konzentration anteiliger regionaler G-Proteine wird die Funktion der Adenylatzyklase entweder abgeschwächt oder verstärkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lithiumsalze werden schnell und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Serumspitzenkonzentrationen werden 0,5 bis 3 Stunden (Lithiumacetat) bzw. 4 bis 4,5 Stunden (Lithiumcarbonat) nach Einnahme erreicht.

Verteilung

Lithium bindet nicht an Plasmaproteine. Die Verteilung in den Körperflüssigkeiten ist nicht uniform. Es erfolgt keine schnelle Passage der Blut-Hirn-Schranke.

Elimination

Lithium passiert den Körper unverändert. Es wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die renale Lithiumclearance kann bei interkurrenten Infektionen, Erbrechen, Durchfall, Flüssigkeitsmangel und bestimmten Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) reduziert sein und dadurch eine Intoxikation hervorrufen. Die Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 24 Stunden, beim älteren Menschen 30 bis 36 Stunden und beim Jugendlichen etwa 18 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Ein konstantes Verhältnis zwischen der extra- und intrazellulären Lithiumkonzentration ist nach etwa einer Behandlungswoche erreicht. Bei Neueinstellungen oder Dosisänderungen sollten deshalb nach etwa einer Woche die ersten Bestimmungen der Serumlithiumspiegel vorgenommen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lithium besitzt nur eine geringe therapeutische Breite. Die ersten Symptome einer Intoxikation treten meist schon bei Serumkonzentrationen von 1,5 bis 2,0 mmol/l auf.

Untersuchungen der subchronischen und chronischen Toxizität am Versuchstier ergaben Funktionsstörungen und Vergrößerungen der Schilddrüse sowie Schädigungen der Niere und des ZNS. Untersuchungen in vitro und an Versuchstieren zeigten, dass Lithiumverbindungen in einem sehr hohen, zytotoxischen Dosisbereich Chromosomenmutationen induzieren können. Unter klinischen Expositionsbedingungen ist das Auftreten solcher Effekte unwahrscheinlich.

Zum kanzerogenen Potenzial von Lithium liegen keine gesicherten Daten vor. Studien am Tier ergaben Hinweise auf ein reproduktionstoxikologisches und teratogenes Potenzial von Lithium. Bei Ratten, Mäusen und Schweinen wurden mehr intrauterine Resorptionen, kleinere Würfe und postpartal weniger überlebende Neugeborene beobachtet, bei Ratten und Mäusen traten außerdem

Knochenmissbildungen auf.

Im therapeutischen Expositionsbereich induzierte Lithium bei juvenilen Ratten eine Abnahme des Hoden-, Prostata- und Samenblasengewichtes, Störungen der Spermatogenese (Reduktion der Spermatogonien und Spermatozyten), eine Erniedrigung der Konzentrationen von FSH, LH, Prolaktin und Testosteron sowie eine Abschwächung der Aktivität der für die Biosynthese von Androgenen notwendigen testikulären Enzyme. Bei adulten Tieren wurden weiterhin eine signifikante Verringerung der Anzahl sowie eine verlängerte Transitzeit der Spermien beobachtet. Pathologische Veränderungen der Spermien, insbesondere des Spermienkopfes und des Schwanzstückes, wurden festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K25, Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Gelatine, Carmellose-Calcium, Talkum, Calciumbehenat (DAB), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

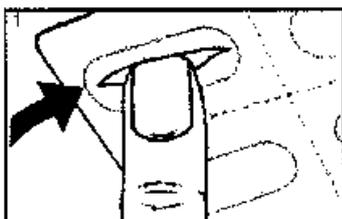
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

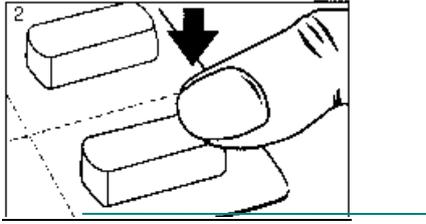
Originalpackung mit	50 Retardtabletten
Originalpackung mit	100 Retardtabletten
Klinikpackung mit	300 (3 x 100) Retardtabletten
Klinikpackung mit	500 (10 x 50) Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aufgrund der kindersicheren, festeren Folie ist die Entnahme der Tabletten erschwert. Bei zentralem Druck kann die Tablette entlang der Bruchrille zerbrechen. Zur Entnahme der ganzen Tablette bitte die Folie vorher einritzen (1) oder Druck auf eines der beiden Tablettenenden ausüben (2).





7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV) - Italien
Fax 0039.0382.525845
e-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 17202.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.02.1995 / 05.10.2006

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.