

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carblit 300 mg (8,1 mmol) tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 300 mg litiumkarbonat motsvarande 56 mg Li⁺ (motsvarar 8,1 mmol).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 57 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, slät tablett med fasade kanter och en brytskåra på en sida.

Diameter: 10 mm, tjocklek: 4 mm.

Skåran är endast till för att underlätta brytning för att underlätta sväljning och inte för att dela i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Mani.
- Antimanisk behandling av bipolär sjukdom och profylaktisk behandling för att förebygga svåra, frekventa skov.
- I tillägg till ett antidepressivt medel vid egentlig depression.

Detta läkemedel är avsett för användning till vuxna från 18 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Litiumkarbonat har ett snävt terapeutiskt intervall (0,6-1,2 mmol/l). Den terapeutiska dosen ska individanpassas och fastställs genom bestämning av serumlitiumnivån (se avsnitt 4.4 "Övervakning"). Patientens ålder, vikt och njurfunktion (kreatininclearance) ska tas med i beräkning under behandling.

Dosering

Profylaktisk behandling

Första veckan: 1 tablett (300 mg (8,1 mmol)) ska administreras en gång per dag.

Efter 1 vecka ska litiumkoncentrationen i serum fastställas och dosen justeras så att litiumkoncentrationen i serum 12 timmar efter dosering är 0,6-0,8 mmol/l. Vid underhållsbehandling fastställs serumlitiumnivåer varannan till var sjätte månad (se avsnitt 4.4).

Vid återinsjuknande bör dosen höjas.

Akut mani

Startdosen kan vara hög: 4 till 5 tabletter (1200-1500 mg (32,4–40,5 mmol)) dagligen uppdelat på 4 doser.

Till en början ska litiumkoncentrationen i serum kontrolleras varannan dag och ska inte överstiga 1,2 mmol/l. Efter cirka 1 vecka bör dosen halveras (se avsnitt 4.4).

Tillägg till ett antidepressivt läkemedel vid egentlig depression

Startdos: 1 tablett (300 mg (8,1 mmol)) två gånger per dag. Dosen justeras med ledning av serumkoncentrationsbestämning (jämviktskoncentration uppnås vanligen inom 5 dagar efter dosjustering).

Underhållsdos: 2–3 tabletter (600–900 mg (16,2–24,3 mmol)) dagligen fördelade på 1–2 doser (för att minska risken för njursvikt).

Målkoncentrationen av serumlitium för tillägg till antidepressiva läkemedel ligger i intervallet 0,5–0,8 mmol/l, men serumlitiumkoncentrationer på upp till 1,2 mmol/l kan vara ett riktvärde för ett optimalt kliniskt svar.

Äldre (över 65 år)

På grund av en mindre distributionsvolym (V_d) för litium behöver äldre patienter lägre doser för att uppnå önskad koncentration vid steady state (C_{ss}). Beroende på den åldersrelaterade minskningen av glomerulär filtrationshastighet kan sänkt litiumclearance dessutom resultera i förändrade eller toxiska litiumkoncentrationer i serum hos äldre patienter. Ett njurfunktionstest är nödvändigt innan behandlingen inleds (kreatininclearance och/eller eGFR). Hos äldre kan litiumdosen behöva sänkas med 25-35 %. Dessutom rekommenderas tätare kontroller av litiumkoncentrationer i serum.

Undersökningar inför litiumbehandling

Hos patienter över 40 år måste ett EKG tas innan behandlingen inleds (se även avsnitt 4.4 för långtidövervakning).

Övervakning av serumkalcium och sköldkörtelfunktion hos patienter före litiumbehandling krävs. Ett njurfunktionstest är nödvändigt för att fastställa om nedsatt njurfunktion förekommer innan behandlingen inleds (kreatininclearance och/eller eGFR ska mätas). Ökad övervakningsfrekvens av serumlitiumkoncentrationer rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 4.4 för långtidsovervakning).

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (under 18 år): Administrering rekommenderas inte eftersom säkerhet och effekt för barn under 18 år inte har fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Obesitas

Litiumclearance korrelerar signifikant med total kroppsvikt. Rekommendationen för patienter med obesitas är att inleda behandlingen med en lägre startdos. Underhållsdoser fastställs med hjälp av serumkoncentrationsmätningar.

Administreringssätt

Carblit ska tas före eller efter måltid på fasta klockslag enligt läkares ordination. Detta är nödvändigt för att hålla litiumnivåerna i blodet konstanta (se även avsnitt 4.4).

Vid oacceptabla eller allvarliga gastrointestinala biverkningar rekommenderas att ta Carblit med mat och/eller att minska dosen. När de gastrointestinala biverkningarna avtar kan dosen gradvis höjas till måldosen. Administrering av litium tillsammans med mat och olika typer av kosthållning kan dock påverka litiumabsorption; försiktighet ska därför iaktas (se avsnitt 4.4).

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hjärtsjukdom (t.ex. risk för arytm i inklusive Brugadas syndrom eller misstänkt Brugadas syndrom, hjärtinsufficiens).

- Medicinska tillstånd associerade med låga natriumnivåer (t.ex. Addisons sjukdom) eller andra elektrolytrubbningar, saltfattig kost
- Hypotyreos
- Allvarlig njursjukdom
- Keratosis follicularis (Dariers sjukdom)
- Under amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Litiumkarbonat har ett snävt terapeutiskt intervall varför noggrann övervakning är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Behandlingseffekter och de flesta biverkningar har ett samband med litiumkoncentrationer i serum.

Övervakning

Regelbunden kontroll av litiumkoncentration i serum är nödvändig under behandling med litiumkarbonat.

Litiumkoncentrationen i serum ska mätas var 5:e till var 7:e dag från behandlingsstart tills stabilisering uppnås, såvida inte tätare kontroller är indicerat. Mätningar ska även ske med jämna mellanrum under behandlingstiden.

Tätare kontroll av litiumkoncentrationer i serum är nödvändig vid förändring i dos eller förändrat natriumintag.

Litiumkoncentrationen i blodet fastställs med blodprov som tas $12 \pm 0,5$ timmar efter den senaste dosen.

Regelbunden övervakning av serumkalcium, sköldkörtelfunktion, njurfunktion och EKG/hjärtat hos patienter som står på litiumbehandling är nödvändig.

På grund av risken för hyperparatyreoidism ska serumkalcium fastställas innan behandlingen inleds, efter sex månader samt ett år efter behandlingens inledande. Årliga kontroller ska dessutom utföras vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8).

Administrering, doseringsschema och effekt av kost

Samtidigt intag av mat tenderar att öka litiumabsorptionen jämfört med ett fastande tillstånd, även om biotillgängligheten av litium minskar med en fettrik kost jämfört med en vanlig kost. Försiktighet ska därför iakttas avseende litiumadministrering (dvs. anvisningarna att ta före eller efter måltid ska följas) och vid markanta förändringar i kostsammansättning (dvs. mat med högt fettinnehåll).

Vid ändrade kostvanor är ytterligare övervakning av serumlitiumnivåer nödvändiga tills målnivån uppnås.

Samtidiga sjukdomar och elektrolytrubbningar

Tätare kontroll av litiumkoncentrationen i serum är nödvändig vid återinsjuknande, allvarliga biverkningar, samtidiga sjukdomar, episoder med kräkningar eller andra tillstånd eller behandlingar som leder till förändrad vätske- och elektrolytbalans, däribland behandling med diuretika. Patienter ska även instrueras att rapportera om de utvecklar polyuri eller polydipsi.

Försiktighet ska iakttas vid somatiska sjukdomar med feber samt vid kostomställning och saltfattig kost. Under dessa omständigheter ska behandlingen tillfälligt avbrytas eller dosen sänkas och serumkoncentrationer kontrolleras. En rubbad elektrolytbalans på grund av gastrointestinal, kardiovaskulär eller renal störning kan leda till en ökad risk för ytterligare störning och neurologiska komplikationer. På grund av risken förknippad med dehydrering ska vätska administreras parenteralt till litiumbehandlade patienter som befinner sig i koma, som har kraftiga kräkningar eller som fastar inför anestesi.

Litiumbehandling ska i allmänhet avbrytas 24-48 timmar före en större operation. Beslutet att avbryta litiumbehandling upp till 72 timmar före en större operation ska tas med hänsyn till risken för läkemedelsinteraktion med anestesi, risken för utsättningssymtom samt risken för återinsjuknande eller försämrat psykiskt mående. Behandling ska återupptas postoperativt när njurfunktion samt vätske- och elektrolytbalans har normaliserats. För mindre operationer kan behandling med litium normalt fortgå om serumlitiumnivåer inte är i det toxiska intervallet, njurfunktionen är normal och vätske- och elektrolytbalansen är stabil (se avsnitt 4.5).

Litium kan interagera med neuromuskulära blockerare och förstärka deras effekt, vilket kan leda till förlängd paralys. Noggrann övervakning av neuromuskulär funktion är viktigt för att undvika komplikationer i samband med förlängd paralys.

Preexisterande medicinska tillstånd

- Högre risk för venös tromboembolism (VTE) har rapporterats hos patienter som behandlats med litium (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med antipsykotika har ofta förvärvade riskfaktorer för VTE. Alla tänkbara riskfaktorer för VTE ska därför identifieras före och under behandling med Carblit och preventiva åtgärder bör sättas in.
- Litium kan demaskera eller förvärra Brugadas syndrom, en ärftlig sjukdom i hjärtats natriumkanaler med karaktäristiska EKG-förändringar (högergrenblock och förhöjning av ST-sträcka i högersidiga prekordiala avledningar) som kan leda till hjärtstillestånd eller plötslig död. Litium rekommenderas inte till patienter med känt Brugadas syndrom eller med Brugadas syndrom i familjeanamnesen (se avsnitt 4.3).
- Försiktighet rekommenderas hos patienter med hjärtstillestånd eller plötslig död i familjeanamnesen. Som en försiktighetsåtgärd är litium kontraindicerat hos patienter med medfött långt QT-syndrom, hos patienter med riskfaktorer för långt QT-intervall (vilken omfattar hjärtsjukdom, bradykardi, sköldkörtelsjukdom, hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi). Samtidig behandling med QT-förlängande medel måste åtföljas av EKG-övervakning (se avsnitt 4.5 och 4.8).
- Hos patienter över 40 år måste ett EKG tas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.2).
- Patienter med manifest epilepsi, uttalat patologiskt EEG och patienter med ökad risk för epileptiska anfall, smärre EKG-rubbningar, hypotension, neuromuskulära sjukdomar såsom myasthenia gravis och psoriasis ska följas noga.
- En risk för en förvärring av bipolära/maniska tillstånd efter snabb utsättning av litium föreligger.

Patienter och deras anhöriga ska informeras om symtom på litiumintoxikation (se avsnitt 4.9). Om dessa uppträder ska litiumbehandlingen avbrytas och läkare konsulteras.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom som utmärks av hypertermi, muskelrigiditet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjt kreatinfosfokinas i serum, har rapporterats hos patienter som behandlas med antipsykotiska (omfattande litium) (se avsnitt 4.8). Om dessa symtom förekommer ska behandling med Carblit avbrytas.

Renala tumörer

Mikrocystor, onkocytom och karcinom i njurens samlingsrör har rapporterats hos patienter med kraftig renal nedsättning som fått behandling med litium i över 10 år (se avsnitt 4.8).

Immunsystemet

Litiumbehandlingsrelaterad leukocytos samt ökade nivåer av antinukleära antikroppar har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vid potentiell risk för immunsjukdomar ska patienten kontrolleras regelbundet.

Sköldkörtelfunktion

Sällsynta fall av overt hypotyreos (förhöjt fritt tyroxin) eller oftare förekommande subklinisk hypotyreos (förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon) har låg klinisk relevans. Enstaka fall av autoimmun sköldkörtelinflammation (tyreoida autoantikroppar) har beskrivits i samband med

litiumbehandling. Om S-TSH är över 10 mU/l finns stor risk för övergång till overt hypotyreos, och tyroxin ska förskrivas oberoende av huruvida patienten är symtomatisk eller inte. Litiumbehandling kan därmed fortsättas med förskrivning av tyroxin.

Sköldkörtelfunktionen ska utvärderas innan behandling inleds, efter 3 månader och sedan var 6:e-12:e månad efter behandlingsstart.

Gastrointestinala biverkningar

Gastrointestinala biverkningar kan förekomma när behandling med litium inleds. Oftast är dessa biverkningar självbegränsande och avtar gradvis under de första veckorna (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av följande läkemedel och litium kan leda till förhöjda litiumkoncentrationer och risk för toxicitet:

- Alla läkemedel som kan orsaka nedsatt njurfunktion kan orsaka förhöjda litiumnivåer och därmed leda till toxicitet. Om användningen av läkemedlet inte kan undvikas ska litiumnivåer i blodet kontrolleras noga och dosen justeras vid behov.
- Anti-infektiösa medel: Sällsynta fall av ökade litiumkoncentrationer förknippade med kliniska tecken på toxicitet har rapporterats vid samtidig behandling med anti-infektiösa medel såsom trimetoprim, metronidazol, tetracykliner, spektinomycin och levofloxacin.
- Cyklooxygenas 2 (COX-2)-hämmare: kontrollera litiumkoncentrationer i serum tätare vid in- och utsättning av NSAID-behandling. Sällsynta fall av kliniska tecken på toxicitet förknippade med ökade litiumkoncentrationer har rapporterats vid samtidig behandling med rofecoxib och celecoxib.
- Angiotensin II-antagonister (t.ex. losartan, irbesartan) och ACE-hämmare (t.ex. enalapril, lisinopril, ramipril) hämmar utsöndringen av natrium via urinen vilket kan öka risken för litiumretention, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Beroende på litiumkoncentrationer i serum kan dosen behöva justeras.
- Diuretika: Diuretika som ökar njurens natriumutsöndring (tiazider och loop-diuretika) kan minska utsöndring av litium och orsaka litiumintoxikation.
- Karbamazepin, fenytoin: Kan öka plasmakoncentrationer av litium.
- Andra läkemedel som påverkar elektrolytbalansen, t.ex. steroider, kan påverka litiumutsöndring och ska därför undvikas.

Samtidig administrering av följande läkemedel och litium kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av litium och en risk för minskad effekt:

- Natriumbikarbonat
- Xantiner (teofyllin, koffein): Vid samtidig administrering med teofyllin minskar serumlitium med 20-30 % på grund av ökad renal clearance. Interaktionen kan orsaka minskad effekt. När teofyllinbehandlingen avbryts finns risk för litiumförgiftning om litiumdosen höjdes under den samtidiga behandlingen.
- Konsumtion av koffein kan öka renal clearance av litium. Möjlig litiumintoxikation kan ses vid utsättning av koffein efter långvarigt samtidigt intag, med 20-25 % ökning i litiumkoncentrationer i serum till följd.
- Kolsyraanhydrashämmare (t.ex. acetazolamid).

Övriga interaktioner

- Antipsykotika (t.ex. haloperidol, olazapin, klozapin): Extrapyramidala motoriska symtom och förvirring har rapporterats i sällsynta fall efter kombinationsbehandling med höga doser

- antipsykotika. Typiska antipsykotika i kombination med litium kan orsaka allvarliga extrapyramidala biverkningar (pseudo-parkinsonism).
- Läkemedel som förstärker den serotonerga neurotransmissionen (t.ex. MAO-hämmare, eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) såsom citalopram, och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel och vissa opioider (t.ex. buprenorfin): Samtidig administrering kan orsaka serotonergt syndrom med sömnstörningar, agitation och tremor och i allvarliga fall myoklonus, feber och förvirring.
 - Jodföreningar: Den tyreostatiska effekten förstärks.
 - Neuroleptika och antidepressiva: Förstärkta effekter vid samtidig administrering med litium. Kombinationsbehandling med antidepressiva kan förvärra handtremor, vilket möjligtvis kan behandlas med betablockerare (t.ex. propranolol).
 - Kurareliknande läkemedel (muskellavslappnande läkemedel och anestetika: Kombinationen litium och icke-depolariserande läkemedel resulterar å ena sidan i en synergistisk hämning av neuromuskulär signalöverföring. Å andra sidan förlänger litium den neuromuskulära blockadens latenstid (tid till debut) och verkningstid som framkallas av både depolariserande och icke-depolariserande neuromuskulära blockerare. Se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från djurstudier har visat att litium påverkar graviditet och fosterutveckling, vilket leder till försämrad vaskulogenes och skelettmissbildningar (se avsnitt 5.3). Vid administrering av litium är därför ultraljuds- och EKG-undersökningar hos fostret nödvändiga.

Litium passerar placentabarriären och uppnår samma koncentration hos fostret som hos modern. Under graviditet klassas litiumsalter som kategori D (positiva belegg för risk).

Litiumkarbonat ska inte användas under graviditet såvida inte nyttan för modern överväger de möjliga riskerna för fostret. Användning av litium nära nedkomstid kan orsaka allvarlig, men vanligtvis reversibel, toxicitet hos det nyfödda barnet.

Litiumintoxikation förekommer hos nyfödda barn till mödrar med terapeutiska litiumnivåer i blodet eller som har behandlats med litium under den prenatala perioden under graviditetens sista veckor: låg Apgar-poäng, cyanos, hypotoni, andningsdepression, letargi, möjligtvis gulsot samt hjärt- och sköldkörteldysfunktion. Nyfödda barn ska därför övervakas noga. Om behandling med litium är nödvändig bör dosen halveras en vecka före det förväntade förlossningsdatumet och behandling avbrytas från debut av värkar till dagen efter förlossningen eftersom litiumnivåer i blodet kan fluktuera.

Amning

Litium utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med Carblit.

Fertilitet

Djurstudier har visat en negativ inverkan på fertilitet hos handjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Litium kan orsaka CNS-rubbningar (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför varnas om de möjliga riskerna med att köra eller hantera maskiner, särskilt under behandlingens första fas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar relaterar vanligtvis till litiumkoncentrationer i serum och är mindre vanliga hos patienter med litiumkoncentrationer i plasma under 1,0 mmol/l.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA:s organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	MedDra term
Blodet och lymfsystemet <i>Ingen känd frekvens</i>	Reversibel leukocytos, lindrig agranulocytos
Endokrina systemet	
<i>Mycket vanliga</i> <i>Vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	TSH-ökning, struma Hypotyreos, subklinisk hypotyreos, hyperparatyreos Tyrotoxikos, hypertyreos (– efter avslutad behandling eller dossänkning)
Metabolism och nutrition <i>Mycket vanliga</i> <i>Vanliga</i>	Viktuppgång Polydipsi
Psykiatriska tillstånd <i>Vanliga</i>	Förvirring och hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Sällsynta</i>	Finvågig handtremor, försämrad koncentrations- och reaktionsförmåga Reversibel parkinsonism, huvudvärk, yrsel Malignt neuroleptikasyndrom. EEG-förändringar
Hjärtat <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	T-vågsförändringar Sinusknutdysfunktion, AV-block, hjärtarytmi
Blodkärl <i>Ingen känd frekvens</i>	Venös tromboembolism, inklusive fall av lungemboli och fall av djup ventrombos, har rapporterats
Magtarmkanalen <i>Vanliga</i>	Diarré, illamående, buksmärtor (särskilt under behandlingens första veckor)
Hud och subkutan vävnad <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	Akne Psoriasis (förvärrad eller förekomst), alopeci Lichenoid läkemedelsreaktion
Muskuloskeletala systemet och bindväv <i>Mindre vanliga</i>	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar <i>Mycket vanliga</i> <i>Vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	Nefrogen diabetes insipidus Polyuri Mikrocystor, onkocytom och karcinom i njurens samlingsrör (vid långtidsbehandling) (se avsnitt 4.4). Nedsatt njurfunktion (vid långtidsbehandling)

Organsystem	MedDra term
Reproduktionsorgan och bröstkörtel <i>Ingen känd frekvens</i>	Sexuell dysfunktion
Tillstånd under graviditet, puerperiet och perinatalt <i>Ingen känd frekvens</i>	Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Immunsystemet <i>Ingen känd frekvens</i>	Ökat antal antinukleära antikroppar (se avsnitt 4.4.)
Ögon <i>Ingen känd frekvens</i>	Synstörningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Vanliga</i>	Ödem

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxiska effekter kan förväntas vid litiumkoncentrationer i serum på cirka 1,5 mmol/liter, även om de kan uppträda vid lägre koncentrationer. Sådana koncentrationer kräver omedelbar utsättning av behandling och ska alltid betraktas som mycket allvarliga.

Patienter som inte tidigare har exponerats för litium kan löpa risk för akut toxicitet främst på grund av överdosering.

Hos patienter som står på långvarig litiumbehandling kan kronisk toxicitet utvecklas över tid, ofta på grund av faktorer som försämrar njurfunktion eller litiumclearance (såsom uttorkning, läkemedelsinteraktion eller förändringar i hälsostatus).

Resultat från studier på råttor indikerade att patienter som redan behandlas med litium kan vara känsligare för litiumförgiftning än litium-naiva patienter, eftersom de högsta koncentrationerna i serum och hjärna kan inträffa senare, vilket leder till längre tid med hög litiumexponering hos patienter som redan behandlas med litium.

Symtom

Lindrig till måttlig toxicitet: grovvågig tremor, letargi, utmattning, förvirring, agitation, delirium, takykardi, sluddrigt tal, fascikulationer, hypertoni, illamående, kräkningar och diarré

Allvarlig toxicitet: sänkt medvetandegrad, koma, epileptiforma anfall, hypertermi, hypotoni, EEG- och EKG-förändringar, risk för njursvikt och död.

Behandling

Patientens tillstånd kräver intensivvård. I tillägg till justering av vätske- och elektrolytbalans, understöd av cirkulation och andning, och annan symtomatisk behandling, så kan hemodialys eller peritonealdialys krävas i de allvarligaste fallen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: neuroleptika N05A N01

Litium är en monovalent katjon. Litiumkarbonat är karbonatsaltet av litium, en mjuk alkalisk metall, med antimanisk och hematopoetisk aktivitet.

Litiums verkningsmekanism är ännu inte helt klarlagd. Det utövar sina effekter på flera sätt. Litiums terapeutiska verkan kan bero på ett antal effekter, från hämning av enzymer såsom glykogensyntaskinas 3, inositolfosfataser, eller modulering av glutamatreceptorer.

Litium minskar omsättningen av noradrenalin och dopamin och hämmar utvecklingen av superkänslighet hos dopaminreceptorer på samma sätt som antipsykotika, vilket kan vara förknippade med antimaniska effekter.

Vid högre koncentrationer hämmar litium även adenylatcyklasaktivitet. Detta kan vara förklaringen bakom den tyreotoxiska effekten och antagonismen av det antidiuretiska hormonets renala effekt, eftersom både TRH- och ADH-receptorer binder till adenylatcyklas.

Subklinisk hypotyreos (ökad nivå av sköldkörtelstimulerande hormon) har låg klinisk relevans för litiums potentiella effekter på sköldkörtelfunktion.

Litiumbehandlingsrelaterad leukocytos samt ökade nivåer av antinukleära antikroppar har beskrivits som biverkningar relaterade till litiumkoncentration i serum. Litiums potentiella effekter på immunsystemet kan befoga regelbundna kontroller, särskilt hos patienter med immunsjukdomar i anamnesen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Litium absorberas lätt från magtarmkanalen med en biotillgänglighet på 80-100 %. För doseringsformer med icke-modifierad frisättning uppnås högsta plasmakoncentrationer efter 1-2 timmar efter oral administrering. Serumkoncentrationen är direkt proportionell mot den administrerade dosen.

Distribution

Litium distribueras i hela kroppsvätskan (V_d 0,7-1,0 l/kg). Det passerar blod-hjärnbarriären långsamt. Vid steady state är litiumkoncentrationen i cerebrospinalvätskan 40-50 % av plasmanivåer.

Metabolism och eliminering

Plasmakoncentrationer beror på njurfunktion, eventuella kostrestriktioner (t.ex. saltfattig kost), patientens somatiska tillstånd och andra läkemedelsbehandlingar (t.ex. diuretika). Litium utsöndras näste helt och hållet via njurarna som en fri jon i urinen, med en plasmahalveringstid på 16-30 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I reproduktionstoxikologiska studier på råttor orsakade litium i kliniskt relevanta doser en minskning i fostervikt, antal levande foster, fördröjd utveckling av skelettet och njurtoxicitet vid maternotoxiska doser. Hos hanrattor orsakade litium morfologiska och histologiska förändringar i sädesledarepitel och

spermider vid doser jämförbara med humandoser samt minskad testikelvikt och spermaproduktionen vid doser mer än 20 gånger högre än administrerad dos till människa. I experiment på råttor har litium orsakat histopatologiska förändringar i nefroner och förstörd sköldkörtel. Höga koncentrationer av litium är potentiellt teratogent hos råttor och mus.

Ytterligare inlämnade icke-kliniska data har inte visat några kliniskt relevanta biverkningar av litiumbehandling som inte redan nämnts här eller beskrivits i andra avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat
Talk (E553b)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig bärnstensfärgad glasburk med ett skruvlock av LDPE/HDPE innehållande torkmedel av kiselgel.

Förpackningsstorlekar: 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64889

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-10-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-31