

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lithium carbonicum Slovakofarma 300 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 300 mg uhličitanu lithného.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 225 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bílé kulaté tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba akutní manické fáze afektivní nebo schizoafektivní poruchy.
- Potencování účinku antidepresiv v léčbě depresivních epizod.
- Posilování abstinence u chronického alkoholismu a nealkoholových drogových závislostí. Lithium snižuje nutkání na požití drogy a zabraňuje labilitě nálad a euforií po požití některých drog.
- Léčba některých forem sexuálních deviací.
- Léčba patologické agresivity u pacientů s organickými psychickými poruchami, mentální retardací a s poruchami osobnosti (zejména hraniční poruchou osobnosti a antisociální poruchou osobnosti).
- Profylaktická léčba bipolární afektivní poruchy.

U lithia dosud nebyl dostatečně prokázáný účinek v akutní léčbě epizod unipolární deprese, možné je však užívání v indikaci akutní depresivní fáze u bipolární poruchy anebo u pacienta s anamnézou bipolární afektivní poruchy v rodině.

Zkusmo se lithium aplikovalo pro migrény a manické syndromy, byla-li rezistence na jinou léčbu.

Léčba manické fáze

Odborná literatura zaznamenává 60-100% úspěšnost u aplikace lithia v léčbě manické fáze. Tyto účinky nejsou závislé na věku, pohlaví a délce probíhajícího onemocnění. Pro indikace jsou důležitá následující fakta:

- a) lithium ve srovnání s neuroleptiky má specifitější účinek v léčbě mánie a vyvolává antimanický účinek bez sedativ;
- b) lithium má pomalejší nástup účinku jako neuroleptika;

- c) čím více známek svědčí ve prospěch schizoafektivní poruchy, tím méně efektivní je léčba lithiem a více efektivní je léčení pomocí neuroleptik;
- d) samotné lithium je lékem první volby v léčbě manické fáze u pacientů, kteří se dají zvládnout i během období před nástupem účinku.

Profylaktický účinek

Profylaktický účinek lithia se jednoznačně prokázal u bipolární afektivní poruchy, v této indikaci je lithium léčbou první volby. Podání lithia pomáhá předcházet manickým a depresivním epizodám u pacientů s bipolární afektivní poruchou. Prevence relapsů lithiem není absolutní, takto léčení pacienti mohou mít epizody onemocnění, jejichž frekvence a hloubka je však výrazně nižší.

Lithium je účinné i v profylaxi epizod periodické unipolární deprese, i když v tomto případě jeho výhody ve srovnání s profylaxí antidepressivy nejsou tak jednoznačné. Profylaktický účinek lithia se rozvíjí až po 6-12 měsících soustavné aplikace. Indikací pro zahájení dlouhodobé profylaktické aplikace lithia je taková forma afektivní nebo schizoafektivní poruchy, která se manifestuje alespoň jednou fází do roka v posledních dvou letech nebo je doprovázena závažným sebevražedným pokusem anebo agresí.

Lithioprophylaxe by měla být zahájena již po první manické fázi, neboť u 50-80 % nemocných dojde k další fázi během roku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Všeobecné doporučení pro dávkování

Dávkování musí být stanovené individuálně v závislosti na sérových hladinách lithia a klinické odpovědi. Dávka nezbytná pro udržení sérové hladiny lithia v terapeutickém rozmezí se liší od pacienta k pacientovi. Je třeba najít minimální účinnou dávku a tu udržovat.

Má se aplikovat pomalu se zvyšující dávka, přičemž se mají sledovat hladiny lithia až do dosažení optimální terapeutické hladiny.

Sérové hladiny lithia mají být měřeny mezi čtvrtým až sedmým dnem po zahájení léčby. Krev na vyšetření hladiny lithia se odebírá po 12 nebo 24 hodinách od posledního užití lithia, těsně před další dávkou, aby měření hladiny lithia v séru bylo uskutečněno v době, kdy je jeho hladina nejnižší.

Sérové hladiny lithia se mají poté sledovat každý týden, dokud nebude dosaženo stabilizace. Po stabilizaci hladiny lithia v séru lze čas mezi následnými měřeními postupně prodlužovat, ale za normálních okolností nemá překročit 2-3 měsíce. Další měření má být vykonáno po změně dávky, při rozvoji přidružených chorob, příznacích manického nebo depresivního relapsu, po podstatné změně v přívodu sodíku nebo tekutin, nebo pokud se objeví příznaky toxicity lithia.

Při přechodu z jiných přípravků s obsahem lithia se mají nejdříve zkontrolovat sérové hladiny lithia a potom začít léčbu denní dávkou co nejblíže dávce v jiné formě lithia. Jelikož se biologická dostupnost liší od přípravku k přípravku (zejména s ohledem na formy s prodlouženým nebo postupným uvolňováním přípravku), změnu léku je třeba považovat za začátek nové léčby.

Pokud se u pacienta prokáže menší tolerance léku, mohou se zmírnit nežádoucí účinky tak, že se denní dávka rozdělí do několika dávek a užijí se s jídlem.

Dávkování

Akutní léčba

Obvyklá doporučená denní dávka je od 1,2 do 1,8 g lithia. Potřebná dávka se může lišit od pacienta k pacientovi.

Sérové hladiny lithia se mají sledovat a udržovat v terapeutickém rozmezí 0,8-1,2 mmol/l a nemají překročit 1,5 mmol/l. Jakmile je dosažena kontrola stavu, dávka se má snížit na profylaktickou dávku.

Vzhledem k nástupu účinku lithia až kolem desátého dne aplikace, doporučuje se především u těžkých stupňů mánie na začátku léčby současně podávat antipsychotika nebo benzodiazepiny.

Pozitivní účinek lithia v akutní fázi onemocnění do značné míry pomáhá předpovědět i příznivý výsledek profylaktické aplikace.

Profylaktická léčba

Výše dávky se může lišit dle individuálních potřeb pacienta. Jakmile je akutní stav úspěšně zvládnutý, dávka se má upravit obvykle na rozmezí od 0,9 do 1,2 g denně. Sérové hladiny lithia by měly dosahovat 0,4-0,8 mmol/l a nemají překročit 1,5 mmol/l.

Pediatrická populace

Použití u dětí se nedoporučuje.

Starší a slabí pacienti

Starší pacienti, pacienti pod 50 kg tělesné hmotnosti, pacienti s organickým onemocněním nebo ti, kteří špatně tolerují terapeutické dávky, často vyžadují nižší dávky lithia na dosažení terapeutických hladin lithia v séru. Dávka může být snížena na přibližně 0,7 mmol/l během akutní léčby, i když to může snížit pravděpodobnost nástupu terapeutického účinku.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou a středně těžkou renální insuficiencí, kteří jsou léčeni lithiem, musí být pečlivě monitorovány sérové hladiny lithia a dávka má být upravována pro udržení sérových hladin lithia v doporučeném rozmezí.

Lithium je kontraindikováno u pacientů s těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.3).

Způsob podávání

Přípravek se má užívat před nebo s jídlem, každý den ve stejném čase. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. Tablety se nesmí drtit ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Lithium carbonicum Slovakofarma je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- těžkou renální insuficiencí (glomerulonephritis, pyelonephritis) – existuje riziko intoxikace v důsledku omezené eliminace lithia z organismu;
- srdeční insuficiencí;
- Addisonovou chorobou;
- během kojení;
- Brugadaovým syndromem nebo Brugadaovým syndromem v rodinné anamnéze;
- poruchami metabolismu sodíku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vždy se má užívat minimální klinicky efektivní dávka lithia.

Pacientům užívajícím lithium dlouhodobě má dát lékař jasné instrukce týkající se příznaků hrozící toxicity. Při prvním náznaku toxicity se má pacient poradit s lékařem a hladiny lithia mají být zkontrolovány.

Doporučený monitoring

Před zahájením léčby lithiem se má vyhodnotit funkce ledvin, srdeční funkce a funkce štítné žlázy. Pacienti mají být euthyroidní před začátkem léčby lithiem.

Funkce ledvin, srdce a štítné žlázy má být pravidelně vyhodnocována během léčby lithiem.

Pro doporučené monitorování sérových hladin lithia viz bod 4.2.

Zvýšená úmrtnost u starších pacientů s demencí

Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčení antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných dat však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika a i jeho příčina zůstává neznámá.

Přípravek Lithium carbonicum Slovakofarma není určeno k léčbě poruch chování způsobených demencí.

Riziko venózního tromboembolismu (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před i během léčby přípravkem Lithium carbonicum Slovafarma tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Renální poruchy (porucha funkce ledvin/renální tumory)

Vzhledem k tomu, že lithium se primárně vylučuje ledvinami, u pacientů s renální insuficiencí může dojít k významné kumulaci lithia. Proto, pokud jsou pacienti s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin léčení lithiem, mají být u nich pečlivě monitorovány sérové hladiny lithia (viz bod 4.2) a s ohledem na výsledky má být dávka lithia upravena. Pokud není možné pravidelné a pečlivé sledování hladin lithia v séru a hladin plazmatického kreatininu, lithium se nemá předepisovat. Lithium je kontraindikováno u pacientů s těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.3).

Pacienti mají být též upozorněni, aby hlásili, pokud se u nich vyvíjí polyurie a polydipsie.

U pacientů, u kterých dojde k rozvoji polyurie a/nebo polydipsie, se mají kromě běžného zjištění hladiny lithia v séru navíc monitorovat renální funkce.

Renální tumory

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3), kteří dostávali lithium více než 10 let, byly hlášeny případy mikrocyst, onkocytomů a karcinomu ledvin ze sběrných kanálků (viz bod 4.8). U těchto pacientů je potřebná pravidelná kontrola ledvin ultrazvukem, a to i po ukončení užívání lithia.

Rovnováha tekutin/elektrolytů

Pokud se vyskytne nauzea, zvracení, průjem, nadměrné pocení a/nebo jiné stavy, které vedou k depleci soli/vody (včetně těžké diety), dávkování lithia je potřebné pečlivě sledovat a pokud je třeba, upravit. Je třeba dbát na to, aby se zajistila normální strava a příjem tekutin pro udržení stabilní elektrolytové rovnováhy. To může být obzvláště důležité ve velmi horkém počasí nebo při fyzicky namáhavé aktivitě.

Infekční onemocnění, včetně nachlazení, chřipky, gastroenteritidy a infekce močových cest, mohou změnit rovnováhu tekutin, a tím ovlivnit sérové hladiny lithia. Je třeba zvážit přerušování léčby během přidružené infekce.

Riziko křečí

Riziko křečí může být zvýšeno při současném podávání lithia s léky, které snižují epileptický práh, nebo u pacientů s epilepsií (viz bod 4.5).

Benigní intrakraniální hypertenze

Byly hlášeny případy benigní intrakraniální hypertenze. Pacienti mají být upozorněni, aby hlásili přetrvávající bolest hlavy a/nebo poruchy vidění.

Prodloužení QT intervalu

Jako preventivní opatření je třeba vyhnout se užívání lithia u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu a je nutná opatrnost u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu (např. nekorigovaná hypokalemie, bradykardie) a u pacientů léčených současně léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.5).

Brugadův syndrom

Lithium může odhalit nebo zhoršit Brugadův syndrom, dědičné onemocnění srdečního sodíkového kanálu s charakteristickými změnami EKG (blokáda pravého raménka a elevace ST segmentu ve svodech z pravého prekordia), které mohou vést k zástavě srdce nebo náhlé smrti. Lithium nesmí být podáváno pacientům s Brugadovým syndromem nebo s Brugadovým syndromem v rodinné anamnéze (viz bod 4.3). Opatrnost se doporučuje u pacientů s rodinnou anamnézou zástavy srdce nebo náhlé smrti.

Starší pacienti

Starší pacienti jsou obzvláště náchylní k lithiové toxicitě a mohou mít nežádoucí účinky při sérových hladinách, které jsou obvykle tolerovány u mladších pacientů. Doporučuje se opatrnost, protože

vylučování lithia může být u starších pacientů sníženo v důsledku věkem podmíněného poklesu funkce ledvin.

Pediatrická populace

Použití u dětí se nedoporučuje.

Laktóza

Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hladiny lithia v séru mohou být zvýšeny, pokud se lithium podává současně s jedním z následujících léčiv. Pokud je to nutné, měla by se buď dávka lithia upravit, nebo souběžná léčba zastavit:

- metronidazol - může snížit renální clearance lithia;
- nesteroidní protizánětlivé léky, včetně inhibitorů cyklooxygenázy (COX) 2 - hladina lithia musí být sledována častěji;
- inhibitory angiotenzin - konvertujícího enzymu (ACE), jako je kaptopril, enalapril apod.;
- antagonisté receptoru angiotensinu II, jako je losartan, valsartan apod.;
- thiazidová diuretika mohou snižovat renální clearance lithia, což může vést k lithiové intoxikaci. Před použitím thiazidového diuretika je třeba nejprve snížit dávku lithia. Při použití kličkových diuretik je zvýšení hladin lithia méně pravděpodobné;
- tetracykliny;
- jiné léky ovlivňující elektrolytovou rovnováhu, jako jsou steroidy, mohou ovlivnit vylučování lithia, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání.

Hladiny lithia v séru mohou být sníženy v důsledku zvýšení renální clearance lithia, pokud se lithium podává současně s jedním z následujících léčiv:

- xantiny (theofylin, kofein);
- hydrogenuhličitan sodný;
- osmotická diuretika (jako je mannitol) a inhibitory karboanhydrázy (jako je acetazolamid);
- močovina;
- kalcitonin;
- empagliflozin;
- dapagliflozin.

Současné užívání následujících léků může zvýšit riziko neurotoxicity:

- antipsychotika, jako je haloperidol, flupentixol, diazepam, thioridazin, flufenazin, chlorpromazin a klopazin, mohou vést ve vzácných případech k závažné neurotoxické s příznaky jako je zmatenost, dezorientace, letargie, třes, extrapyramidové příznaky a myoklonus. V některých hlášených případech se vyskytovaly zvýšené hladiny lithia. Současné užívání neuroleptik a lithia může zvýšit riziko vzniku neuroleptického maligního syndromu, který může být fatální. Při prvních příznacích neurotoxicity se doporučuje ukončení užívání obou léků;
- metyldopa;
- deriváty triptanu a/nebo serotonergní antidepresiva, jako jsou SSRI (např. fluvoxamin a fluoxetin) mohou vést ke vzniku serotoninového syndromu, což vyžaduje okamžité přerušování léčby;
- blokátory kalciových kanálů - mohou vést k neurotoxické s příznaky, jako je ataxie, zmatenost a ospalost. Koncentrace lithia mohou být zvýšeny;
- karbamazepin - může vést k závratím, ospalosti, zmatenosti a k cerebelárním příznakům, jako je ataxie.

Serotoninový syndrom

Serotoninový syndrom je potenciálně život ohrožující nežádoucí účinek, který je způsoben přebytkem serotoninu (např. z předávkování nebo při současném užívání serotoninergních léků), vyžaduje hospitalizaci a dokonce může způsobit smrt.

Příznaky mohou zahrnovat:

- Změny duševního stavu (neklid, zmatenost, hypománie, případně koma);
- neuromuskulární abnormality (myoklonus, třes, hyperreflexie, ztuhlost, akatizie);
- autonomní hyperaktivita (hypotenze nebo hypertenze, tachykardie, třes, hypertermie, pocení);
- gastrointestinální příznaky (průjem).

Přísné dodržování doporučených dávek je důležitým faktorem pro prevenci vzniku tohoto syndromu.

Jiné interakce

Opatrnost se doporučuje v případě, že se lithium podává současně s jinými léky, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron), cisaprid, antibiotika, jako je erythromycin; antipsychotika, jako je thioridazin nebo amisulprid apod.

Opatrnost se doporučuje v případě, že se lithium podává současně s jinými léky, které snižují epileptický práh, např. antidepresiva, jako jsou SSRI, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, anestetika, theofylin apod.

Současné podávání lithia vede ke zvýšení účinku u myorelaxancií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pokud to není nezbytné, během těhotenství, zejména v prvním trimestru, se nemá používat léčba lithiem. Lithium prochází placentární bariérou a působí jako teratogen v 1. trimestru těhotenství. Byly hlášeny srdeční, zejména Ebsteinova anomálie, a další vrozené srdeční vady. V případě, že žena chce zůstat gravidní, je nutné opakovaně provést echokardiografické vyšetření před 20. týdnem těhotenství.

Proto by se měly všechny ženy ve fertilním věku chránit účinnou antikoncepcí proti otěhotnění.

Pokud se považuje za nezbytné zachovat léčbu lithiem během těhotenství, je nezbytné pravidelné monitorování hladiny lithia v séru (v první polovině těhotenství 1x měsíčně, ve druhé polovině až do porodu 1x týdně), protože funkce ledvin se mění postupně v průběhu gravidity a náhle před porodem. Je nutná úprava dávkování. Doporučuje se přerušit léčbu lithiem krátce před porodem a znovuzahájení léčby několik dní po porodu.

Těhotným se nesmí aplikovat jednorázově více než 300 mg lithia a je třeba je upozornit, aby neodmítaly sůl nebo neužívaly diuretika, které způsobují vylučování sodíku. Je třeba je poučit o nevhodnosti nadměrného pocení (cvičení, sauna).

Ženám trpícím afektivní poruchou, nebo které již alespoň jednou překonaly poporodní psychózu a nebudou kojít, by se lithium mělo znovu nasadit od prvního dne po nekomplikovaném porodu, neboť aplikace snižuje riziko znovuoobjevení se psychické poruchy.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně lithia), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

Kojení

Lithium přestupuje do mateřského mléka ve větším množství. U kojených dětí, u kterých byly měřeny plazmatické hladiny lithia, dosahovaly 10-56 % plazmatické hladiny u matky. Takovéto hladiny mohou u kojeného dítěte vyvolat nežádoucí účinky (zejména letargii, neprosívání, neklid). Proto se lithium během kojení nesmí používat.

Fertilita

V publikovaných studiích u potkanů byly hlášeny abnormality spermatogeneze, které mohou vést ke zhoršení plodnosti. Toto riziko se může potenciálně vztahovat také na člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost, koordinaci pohybů a rychlé rozhodování (např. řízení motorových vozidel, obsluha strojů, práce ve výškách apod.).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky obvykle souvisí s koncentrací lithia v séru a jsou vzácné na úrovni pod 1,0 mmol/l. Nežádoucí účinky obvykle odeznívají s dočasným snížením dávky nebo přerušením léčby lithiem. Bezprostředně po začátku léčení se mohou objevit mírné gastrointestinální účinky, jako je nauzea, celková nepohoda a závratě, ale často mizí po prvních několika dnech podávání lithia. Jemný třes rukou, polyurie a mírný pocit žízně mohou přetrvávat.

Následující tabulka zahrnuje nežádoucí účinky lithia rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s frekvencí výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	leukocytóza
Endokrinní poruchy	není známo	hypertyreóza, hyperkalcemie, hypermagnezemie, hyperparatyreóza Dlouhodobé nežádoucí účinky mohou zahrnovat funkční poruchy štítné žlázy jako je euthyroidní struma a/nebo hypotyreóza.
Poruchy metabolismu a výživy	není známo	zvýšení tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	není známo	zmatenost, poruchy libida, delirium
Poruchy nervového systému	není známo	vertigo, poruchy vědomí, abnormální reflexy, křeče (viz bod 4.4 a 4.5), extrapyramidové poruchy, encefalopatie, cerebelární syndrom **, nystagmus (výše uvedené příznaky mohou vést k pádu); třes, hlavně jemný třes rukou, dysartrie, myoklonus, benigní intrakraniální hypertenze, poruchy paměti, periferní neuropatie ** (může se vyskytnout při dlouhodobé léčbě)
Poruchy oka	není známo	iritace oka **; edém papily se zvýšením intrakraniálního tlaku vedoucí k možnému poškození zraku (obecně reverzibilní); v některých případech byl hlášen také edém papily bez zvýšení intrakraniálního tlaku; exoftalmus (i bez souvislosti s thyreopatií)

Srdeční poruchy	není známo	srdeční arytmie (hlavně bradykardie a dysfunkce sinusového uzlu), změny EKG, jako je reverzibilní zploštění nebo inverze T vln a prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4 a 4.5), AV blok, kardiomyopatie, ventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	není známo	venózní tromboembolismus*, hluboká venózní trombóza*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	plicní embolie*
Gastrointestinální poruchy	není známo	břišní diskomfort, porucha chuti, nauzea, zvracení, průjem, zvýšená sekrece slin, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	není známo	akné nebo akneformní erupce, zhoršení nebo výskyt psoriázy, alergické vyrážky, alopecie, kožní vředy, lichenoidní léková reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	není známo	svalová slabost, rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	polydipsie a/nebo polyurie**, nefrogenní diabetes insipidus**, nefrotický syndrom. Dlouhodobá léčba lithiem může mít za následek trvalé změny v histologii ledvin, vznik ledvinových mikrocyst, onkocytomů, karcinomu ledviny ze sběrných kanálků (viz bod 4.4) a zhoršení funkce ledvin. Vysoké koncentrace lithia, včetně epizod akutní toxicity lithia mohou zhoršit tyto změny.
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	není známo	abstinenční syndrom novorozence (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	není známo	poruchy potence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	není známo	periferní edém, únava, kopřivka, angioedém

* Případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy, byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky.

** Obvykle reverzibilní po ukončení léčby lithiem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace lithiem zahrnují:

- Gastrointestinální poruchy: vzrůstající nechutenství, průjem a zvracení.
- Poruchy nervového systému: encefalopatie, cerebelární syndrom s příznaky, jako je svalová slabost, nedostatečná koordinace, ospalost nebo letargie, závratě, ataxie, nystagmus, silná zimnice. Tinitus, rozmazané vidění, dysartrie, záškuby, myoklonus, extrapyramidové poruchy.
- Jiné: změny EKG (ploché nebo invertní T vlny, prodloužení QT intervalu), AV blok, dehydratace a poruchy elektrolytů.

Pokud je hladina lithia v krvi nad 2-3 mmol/l, může dojít ke zvýšené tvorbě zředěné moči a renální insuficienci se zvyšující se zmateností, křečemi, kómatem a smrtí.

Neexistuje žádné specifické antidotum lithia. V případě předávkování lithiem se má přerušit léčba lithiem a pečlivě sledovat hladinu lithia v séru.

Pokud je to nutné, je třeba zahájit podpůrnou léčbu, která zahrnuje korekci rovnováhy tekutin a elektrolytů. Diuretika se nesmějí používat.

Hemodialýza je léčbou volby pro závažné lithiové intoxikace (zejména u pacientů s projevy vážných poruch nervového systému) nebo v případech předávkování provázených poruchou funkce ledvin.

S hemodialýzou je třeba pokračovat tak dlouho, až v séru nebo v dialyzační tekutině není lithium. Hladiny lithia v séru je třeba monitorovat nejméně další týden, berouce v úvahu možné zvýšení hladin lithia v séru v důsledku opožděné difúze z tělesných tkání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, antipsychotika, lithium. ATC kód: N05AN01.

Lithiové ionty jsou přirozeně přítomné v organismu, ale v podstatně nižších koncentracích než podobné ionty alkalických kovů: sodík, draslík, hořčík a vápník. Hladiny lithia v séru jsou v průběhu léčení přibližně 250krát vyšší než u neléčeného jednotlivce.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku není dosud objasněn. Předpokládá se, že lithiové ionty vstupují do konkurence s jinými ionty alkalických kovů.

Ovlivňován je membránový transport, syntéza a metabolismus různých neurohormonů a neurotransmiterů.

V postsynaptické oblasti lithium ovlivňuje systémy tzv. druhých posílů: inhibice enzymů adenylátcyklázy, odpovědného za syntézu druhého posla cAMP. Pro klinickou účinnost lithia by mohl být významný i zásah do metabolismu fosfatidylinozitolu. Dále může ovlivňovat přímo proteinkinázu C.

Lze předpokládat, že souhrn různých biochemických účinků nese odpovědnost za terapeutickou a profylaktickou efektivitu lithia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uhličitán lithný je sůl lithia dobře rozpustná ve vodě.

Vstřebávání z gastrointestinálního traktu je téměř úplné (90 %). Maximální sérové koncentrace se přitom dosahují po 1-2 hodinách. Lithium se neváže se na proteiny. V organismu se dále

nemetabolizuje a obvykle se vylučuje ledvinami. Poločas vylučování je 24 hodin (10-30). Hodnoty clearance se pohybují okolo 10-40 ml/min.

Dlouhý poločas vylučování a fakt, že vrcholové koncentrace lithia v séru nekorelují s nežádoucími účinky, dovolují rozdělit denní dávku do dvou dílčích dávek. Odštěpené kationty lithia pronikají do tkání a jednotlivých orgánů různou rychlostí, přičemž mozku dosahují relativně pozdě. Maximální koncentrace mohou být dosaženy po cca 24 hodinách po užití jednorázové dávky. Průměrná koncentrace ve tkáni mozku přibližně odpovídají koncentracím v séru, ale ve tkáni štítné žlázy jsou 2,5krát vyšší.

Lithium prochází placentární bariérou, proniká i do plodu a přechází do mateřského mléka. Po ukončení podávání lithia klesají koncentrace v některých orgánech velmi pomalu. V některých případech i po několika měsících lze zbytkové množství lithia najít v kostech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V publikovaných studiích u potkanů vystavených působení lithia byly pozorovány abnormality spermatogeneze a redukce fertility.

Bezpečnost přípravku byla ověřena v průběhu dlouhodobého klinického používání. Všechny ostatní údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku jsou popsány v příslušných odstavcích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, formaldehyd-kasein, kalcium-stearát, mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce a lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná lahvička uzavřená umělohmotným šroubovacím uzávěrem s PVC nebo PE vložkou, krabička.

Velikost balení: 100 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

30/046/71-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 9. 1971

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 11. 1999

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 9. 2022