

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Litijev karbonat JGL 300 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 300 mg litijevog karbonata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 128,06 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Litijev karbonat JGL 300 mg tablete su bijele boje, jednolična oblika i veličine, glatke površine i oštih, neoštećenih bridova, s urezom na jednoj strani tablete, promjera oko 13 mm. Tablete su slankastog i blago lužnatog okusa, bez mirisa.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Litijev karbonat primjenjuje se u odraslih u prevenciji i liječenju manije, manično depresivne psihoze, recidivirajuće depresije te u liječenju agresivnog ili autodestruktivnog ponašanja.

4.2. Doziranje i način primjene

Litijev karbonat ima usku terapijsku širinu. Kod primjene litija obavezno je redovito praćenje koncentracije litija u plazmi. Doza potrebna za liječenje mora se titrirati i prilagoditi na temelju redovitog praćenja koncentracije u plazmi (vidjeti dio 4.4). Liječenje litijem ne smije se započeti dok se ne postignu zadovoljavajući uvjeti za rutinsko praćenje koncentracije litija u plazmi. Pri uvođenju liječenja koncentracije litija u plazmi moraju se pratiti jednom tjedno sve dok se ne postigne stabilizacija koncentracije litija. Nakon toga, sljedećih mjesec dana koncentracija litija određuje se jednom tjedno, a zatim jednom u razmacima od mjesec dana.

Ukoliko se pojave znakovi toksičnosti litija, pri promjeni doziranja, pri pojavi značajne interkurentne bolesti, znakova manične depresije ili relapsa depresivne bolesti ili ako se pojave značajne promjene u koncentraciji natrija ili unosa tekućine, potrebno je dodatno određivanje koncentracije litija u plazmi. Učestalije praćenje litija u plazmi je potrebno u bolesnika koji u liječenju primaju neki lijek koji utječe na bubrežni klirens litija, npr. diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Budući da se bioraspoloživost može razlikovati među različitim formulacijama litija, kod promjene preparata litija, razinu litija u krvi je potrebno pratiti jednom tjedno dok se ponovno ne uspostavi stabilizacija koncentracije. Iako litij ima dugo poluvrijeme u plazmi i može se davati kao pojedinačna dnevna doza, lijek se obično daje u podijeljenim dozama budući da je pri primjeni pojedinačne dnevne doze

zabilježeno učestalije javljanje nuspojava.

Simptomi toksičnosti su obično povezani s koncentracijama litija iznad 1,5 mmol/l te se razine litija iznad 1,5 mmol/l moraju izbjegavati. U slučaju pojave toksičnosti, liječenje litijem mora se odmah prekinuti.

Prekid liječenja

Ako je liječenje litijem potrebno prekinuti zbog drugih razloga, osobito u slučajevima visokih doza, dozu je potrebno postupno smanjiti tijekom odgovarajućeg vremenskog razdoblja, npr. 2 tjedna, kako bi se spriječio rizik od relapsa.

Doziranje

Akutna manija

Liječenje se mora započeti u bolnici gdje je moguće provesti redovito praćenje koncentracije litija u plazmi. Doziranje litija je potrebno prilagoditi kako bi koncentracija litija u plazmi, 12 sati nakon zadnje primijenjene doze, iznosila 0,6-1,0 mmol/l. Potrebna koncentracija litija u plazmi može se postići na nekoliko načina. Koji god način se izabere, redovita praćenja razine litija u plazmi moraju se provesti kako bi se osiguralo održavanje razine unutar terapijskog raspona doza. Za dosljedne rezultate neophodno je uzorke krvi za određivanje litija u plazmi uzeti 12 sati nakon zadnje primijenjene doze litija.

1. 1000-1500 mg litijeva karbonata primjenjuje se dnevno prvih 5 dana. Uzorci krvi za određivanje litija u plazmi uzimaju se 12 sati nakon zadnje primijenjene doze 5. dan, a doziranje litija je prilagođeno za održavanje razine litija unutar terapijskog raspona. Nakon toga, moraju se provoditi redovita mjerenja razine litija u plazmi. Prema dobivenim rezultatima potrebno je prilagođavati dozu litija. Početna doza litija mora se precizno odrediti s obzirom na godine i tjelesnu težinu bolesnika; mlađim bolesnicima često je potrebna viša doza od prosječne, a starijim bolesnicima niža doza.
2. Provodi se test klirensa litija i početna doza određuje se na osnovu rezultata klirensa. Čak i kada je početna doza određena na ovaj način, poželjno je određivati razinu litija u plazmi jednom tjedno tijekom prva tri tjedna liječenja, a svako potrebno prilagođavanje doziranja provesti na osnovu zadnjih dobivenih rezultata mjerenja litija u plazmi.

Većina navedenog primjenjuje se u liječenju hipomanije i manije, ali bolesnik (ako nije jako bolestan) može započeti liječenje i bez hospitalizacije u slučaju da su dostupni uvjeti za redovito praćenje litija u plazmi. U tom slučaju uzorci se moraju analizirati unutar tjedan dana.

Prevenција recidiva afektivnih poremećaja:

Odrasli: (uključujući unipolarnu maniju, unipolarnu depresiju i bipolarnu manično-depresivnu bolest): niska doza od 300-400 mg litijeva karbonata može se primijeniti dnevno tijekom prvih 7 dana. Uzorci krvi za procjenu litija u plazmi uzimaju se 12 sati nakon zadnje doze te se doziranje litija nakon toga prilagođava tako da se razina litija u plazmi održi unutar raspona između 0,4-0,8 mmol/l. Toksični simptomi obično su povezani s koncentracijom u plazmi iznad 1,5 mmol/l.

Agresivno i autodestruktivno ponašanje:

Odrasli: Doziranje je na donjem kraju raspona za liječenje manične depresije.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Liječenje je potrebno započeti s niskom dozom (koja ne smije biti viša od 300 mg/na dan uz učestalo praćenje razine u serumu).

Stariji bolesnici često zahtijevaju primjenu nižih doza za postizanje terapijske razine lijeka u serumu.

Kao što je navedeno za prevenciju recidiva afektivnih poremećaja, nakon 12 sati razina litija u plazmi mora se održavati u rasponu između 0,4-0,7 mmol/l budući da su toksični simptomi vjerojatni pri koncentraciji u plazmi iznad 1,0 mmol/l. Toksični simptomi će se vjerojatnije pojaviti pri nižim koncentracijama nego u općoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena u djece.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Litij je kontraindiciran u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teškog oštećenja funkcije bubrega
- neliječene ili neizlječive hipotireoze
- bolesti srca povezane s poremećajem ritma
- Brugada sindroma ili istog sindroma u obiteljskoj anamnezi (vidjeti dio 4.4)
- niske razine natrija u organizmu, npr. kod dehidriranih bolesnika, bolesnika na dijete s niskim unosom natrija te u bolesnika s Addisonovom bolesti
- dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Litijev karbonat ima usku terapijsku širinu. Doza potrebna za liječenje mora biti titrirana i prilagođena na osnovu redovnih kontrola koncentracije litija u plazmi. Liječenje litijem ne smije se započinjati ako nisu osigurani adekvatni uvjeti za rutinsko praćenje koncentracije litija u plazmi.

Stariji bolesnici skloniji su simptomima toksičnosti litija. S obzirom da u toj skupini bolesnika izlučivanje litija može biti smanjeno, potrebno ga je primjenjivati s oprezom. Također, stariji bolesnici mogu pokazati nuspojave koje se obično ne javljaju u mlađih bolesnika s istim razinama litija u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Prije početka liječenja litijem

- Važno je osigurati procjenu funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- Funkciju štitnjače također je potrebno procijeniti. Bolesnici moraju biti eutireotični prije početka liječenja litijem.
- Stanje srčane funkcije potrebno je procijeniti posebno u bolesnika s kardiovaskularnom bolesti.
- Funkcija bubrega, srca i štitnjače mora se kontrolirati redovito.

Rizik od pojave konvulzija

Rizik od pojave konvulzija može se povećati pri istodobnoj primjeni litija s lijekovima koji smanjuju epileptički prag i u bolesnika s epilepsijom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Benigna intrakranijalna hipertenzija

Zabilježeni su slučajevi benigne intrakranijalne hipertenzije (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno upozoriti da prijave pojavu trajne glavobolje i /ili poremećaje vida.

Produljenje QT intervala

Kao mjera opreza, primjena litija mora se izbjegavati u bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT, te u bolesnika koji istodobno primaju druge lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Oprez je obavezan u bolesnika koji imaju faktore rizika za produljenje QT intervala (što uključuje srčanu bolest, bradikardiju, bolest štitnjače, hipokalijemiju, hipomagnezijemiju, hipokalcijemiju, ženski spol i stariju dob).

Brugadin sindrom

Litij može demaskirati ili pogoršati Brugadin sindrom, nasljednu bolest srčanih natrijevih kanala obilježenu karakterističnim promjenama u EKG-u (blok desne grane i elevacija ST segmenta u desnim prekordijalnim odvodima), koja može dovesti do srčanog zastoja ili iznenadne smrti. Litij se ne smije primjenjivati u bolesnika s potvrđenim Brugadinim sindromom ili Brugadinim sindromom u obiteljskoj anamnezi (vidjeti dio 4.3). Savjetuje se oprez u bolesnika sa srčanim zastojem ili iznenadnom smrću u obiteljskoj anamnezi.

Istodobna primjena antipsihotika

Kombinacija litija i neuroleptika, kao što je haloperidol, u visokim dozama u rijetkim slučajevima može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma i konfuzije. Konkomitantnu primjenu antipsihotika potrebno je izbjegavati.

Praćenje razine litija u krvi

Razinu litija u plazmi potrebno je mjeriti na uzorku uzetom neposredno prije uzimanja doze litija (tj. unutar 12 sati nakon zadnje doze).

Toksični učinci mogu se očekivati kod koncentracije litija u plazmi oko 1,5 mmol/l, iako se mogu pojaviti i pri nižim koncentracijama. U tom slučaju mora se trenutačno prekinuti primjena lijeka, a toksični učinci se uvijek moraju smatrati vrlo ozbiljnim.

Koncentracija litija u serumu mora se mjeriti svakih 5 do 7 dana od započinjanja liječenja do postizanja stabilizacije te u redovitim vremenskim razmacima tijekom trajanja liječenja.

Razine litija u plazmi potrebno je učestalije pratiti (tjedno) u sljedećim situacijama:

- promjena u doziranju ili promjena u formulaciji lijeka (bioraspoloživost se može razlikovati)
- značajne interkurentne bolesti
- prisutnost infekcije u bolesnika
- značajne promjene u unosu natrija
- značajne promjene u unosu tekućine
- liječenje lijekovima koji mijenjaju bubrežni klirens litija,
- liječenje lijekovima koji vjerojatno remete ravnotežu elektrolita.

Bolesnike je potrebno upozoriti ukoliko razviju poliuriju ili polidipsiju da se jave liječniku. Pojavu mučnine, povraćanja ili drugih stanja koja mogu izazvati gubitak soli/vode (uključujući strogu dijetu) također je potrebno prijaviti liječniku. Bolesnike se mora savjetovati da održavaju svoj uobičajen unos soli i tekućine.

Liječenje litijem mora se prekinuti 24 sata prije velike operacije, a uobičajena doza može se nastaviti uzimati tijekom manje operacije ako se tekućina i elektroliti pažljivo prate.

Bolesnicima u kojih je proveden barijatrijski kirurški zahvat može biti potrebna niža doza održavanja litija. Potrebno je pažljivo pratiti razine litija zbog rizika od toksičnosti litija sve do stabilizacije tjelesne težine.

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje litija je smanjeno kod oštećenja funkcije bubrega. To povećava rizik za nastanak simptoma toksičnosti. Litij je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega

(vidjeti dio 4.3). Liječenje litijem u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega zahtijeva pažljivo praćenje koncentracije lijeka u plazmi.

Funkciju bubrega potrebno je nadzirati u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te u bolesnika s poliurijom i polidipsijom.

Tumori bubrega: Slučajevi mikrocisti, onkocitoma i karcinoma sabirnih kanalića bubrega prijavljeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji su primali litij više od 10 godina (vidjeti dio 4.8).

Upozorenje koje je potrebno dati bolesnicima o znakovima toksičnosti litija

Liječnik mora dati jasne upute o simptomima moguće toksičnosti litija svim bolesnicima koji primaju dugotrajnu terapiju litijem (vidjeti dio 4.9) te ih savjetovati da hitno potraže liječničku pomoć pri pojavi tih simptoma.

Litijev karbonat JGL 300 mg tablete sadrže laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije mogu nastati kao rezultat povećane ili smanjene razine litija, ili mogu nastati drugim mehanizmima. Najznačajnija je neurotoksičnost koja se može pojaviti pri terapijskim razinama litija, a pri istodobnoj primjeni lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav (SZS).

Interakcije koje povećavaju koncentraciju litija

Istodobna primjena sljedećih lijekova s litijem može dovesti do povećanja koncentracije litija i rizika od toksičnosti:

- bilo koji lijek koji može izazvati oštećenje funkcije bubrega može uzrokovati porast razine litija te izazvati toksičnost litija. Ako je liječenje neizbježno, potrebno je pažljivo pratiti razinu litija u krvi i prilagoditi dozu ako je potrebno
- antibiotici (metronidazol, tetraciklini, kotrimoksazol, trimetoprim); toksični simptomi mogu se pojaviti za vrijeme nižih ili normalnih razina litija, kada se primjenjuju istodobno s kotrimoksazolom ili trimetoprimom. Toksičnost litija zabilježena je u izoliranim slučajevima u bolesnika koji primaju spektinomycin
- nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući i selektivne COX II inhibitore); potrebno je učestalije pratiti koncentraciju litija u plazmi pri započinjanju ili prekidu liječenja NSAIL.
- lijekovi koji utječu na renin-angiotenzin sustav (ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II)
- diuretici (uključujući i biljne proizvode). Osim gore navedenih učinaka, tiazidski diuretici pokazuju paradoksalni učinak antidiuretskog djelovanja koji rezultira mogućim zadržavanjem tekućine i izazivanjem toksičnosti litija. Diuretici Henleove petlje (furosemid, bumetanid i etakrinska kiselina) čini se da manje izazivaju zadržavanje litija, iako je oprez i dalje potreban
- ostali lijekovi koji utječu na ravnotežu elektrolita, npr. steroidi, mogu promijeniti izlučivanje litija te ih je stoga potrebno izbjegavati.

Interakcije koje smanjuju koncentraciju litija

Istodobna primjena sljedećih lijekova s litijem može dovesti do smanjenja razine litija i povećati rizik od smanjenja djelotvornosti:

- dapagliflozin
- derivati ksantina (teofilin, kofein)
- proizvodi koji sadrže velike količine natrija (natrij bikarbonat)
- inhibitori karboanhidraze
- urea.

Interakcije koje se ne mogu povezati s povećanom ili smanjenom razinom litija

Istodobna uporaba sljedećih lijekova može izazvati simptome toksičnosti litija kada je razina litija unutar normalnog raspona:

- antipsihotici (uključujući atipične antipsihotike) olanzapin, klozapin i haloperidol u visokim dozama
- karbamazepin
- fenitoin
- metildopa
- klonazepam
- triciklički i tetraciklički antidepresivi
- blokatori kalcijevih kanala. Ovi lijekovi mogu uzrokovati neurotoksične reakcije pri terapijskim razinama litija.
- neuromuskularni blokatori. Litij može izazvati neurotoksične reakcije pri terapijskim razinama.
- inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): istodobna primjena s litijem može izazvati serotoniniski sindrom.
- nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući i COX-II inhibitore: praćenje razine litija u plazmi potrebno je učestalije provoditi ako se započinje ili se prekida s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima.
- triptani mogu povećati toksičnost litija i izazvati serotoniniski sindrom.

Lijekovi koji smanjuju prag napadaja

Oprez se savjetuje ako se litij istodobno primjenjuje s lijekovima koji snižavaju prag epileptičkog napadaja (vidjeti dio 4.4) kao što su antidepresivi, antipsihotici, anestetici i teofilin.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Litij može izazvati produljenje QTc intervala, osobito pri povišenim razinama u plazmi. Istodobno uzimanje s lijekovima koji mogu izazvati produljenje QTc intervala mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.4), a u obzir treba uzeti druge moguće čimbenike rizika kao što su starija dob, ženski spol, kongenitalni sindrom dugog QT-intervalu, bolesti srca, bolesti štitnjače te sljedeće metaboličke poremećaje: hipokalcijemiju, hipokalijemiju, hipomagnezijemiju.

Lijekovi koji imaju visok rizik od produljenja QT-intervalu i mogu izazvati *torsade de pointes* su:

- antiaritmici skupine Ia (ajmalin, cibenzolin, dizopiramid, hidrokinidin, prokainamid, kinidin)
- antiaritmici skupine III (amiodaron, azimilid, dofetilidem, ibutid, sotalol)
- antipsihotici (amisulpirid, haloperidol, droperidol, mezoridazin, pimozid, sertindol, tioridazin i klozaril)
- antibiotici (intravenski eritromicin, sparfloksacin)
- antagonisti serotonina (ketanserin, dolasetron mesilat)
- antihistaminici (astemizol, terfenadin)
- antimalarici (derivati artemisinina, meflokin i halofantrin)
- drugi lijekovi (arsenov trioksid, cisaprid i ranolazin)

EKG je potrebno napraviti na početku liječenja te svaki put kada se simptomi pojave, odnosno kada se dogodi promjena u tijeku bolesti ili liječenju, a koja bi mogla povećati rizik od interakcije ili izazvati aritmiju.

Topiramata

U zdravih dobrovoljaca opaženo je smanjenje (18 % za AUC) sistemske izloženosti litiju tijekom istodobne primjene topiramata u dozi od 200 mg na dan. U bolesnika s bipolarnim poremećajem farmakokinetika litija ostala je nepromijenjena tijekom liječenja topiramatom u dozama od 200 mg na dan; međutim, opaženo je povećanje sistemske izloženosti (26 % za AUC) nakon primjene

topiramata u dozama do 600 mg na dan. Zabilježeni su slučajevi toksičnosti litija kad se primjenjivao istodobno s topiramatom. Potrebno je pažljivo pratiti razine litija kad se primjenjuje zajedno s topiramatom.

Ostale interakcije:

- dijeta sa smanjenim unosom soli. Naglo smanjenje unosa natrija može izazvati porast razine litija.
- interkurentne bolesti mogu izazvati toksičnost litija.
- povećana razina antidiuretskog hormona (ADH) može se javiti tijekom liječenja litijem.
- kao i s ostalim supstancijama koje pokazuju učinak na SŽS, bolesnike je potrebno upozoriti da izbjegavaju primjenu alkohola tijekom uzimanja litija

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Liječenje litijem ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja, osim ako nije neophodno.

Postoje epidemiološki dokazi koji pokazuju štetne učinke litija na fetus tijekom trudnoće. U ispitivanjima na životinjama zabilježeno je da utječe na plodnost, gestaciju i fetalni razvoj. Litij prolazi kroz placentu. Prijavljeno je povećanje učestalosti srčanih i drugih abnormalnosti u novorođenčadi, posebno Ebsteinove anomalije. Stoga se strogo preporučuje prenatalna dijagnostika kao što su pregled ultrazvukom i elektrokardiogram. Bolesnicu je potrebno upozoriti na moguće štetne učinke na fetus. U određenim slučajevima postojanja teškog rizika za bolesnicu u slučaju prekidanja liječenja litijem, litij se nastavio primjenjivati tijekom trudnoće.

Ukoliko se održavanje liječenja litijem tijekom trudnoće smatra neophodnim, razina litija u serumu mora se strogo pratiti i učestalo mjeriti budući da se funkcija bubrega postupno mijenja tijekom trudnoće i naglo pri porodu. Prilagodbe doze su potrebne. Preporučuje se da se primjena litija prekine kratko prije poroda i ponovno započne nekoliko dana nakon poroda.

Novorođenčad može pokazati znakove toksičnosti litija koja zahtjeva nadoknadu tekućine u neonatalnom periodu. Novorođenčad koja je rođena s niskom koncentracijom litija u serumu može imati flakcidni izgled koji se vraća u normalu bez liječenja.

Žene u fertilnoj dobi

Preporučuje se ženama u fertilnoj dobi koje primaju terapiju litijem, primjena odgovarajućeg i učinkovitog kontracepcijskog sredstva. U slučaju planirane trudnoće, strogo se preporučuje prekid liječenja litijem.

Dojenje

Budući da odgovarajući podaci u ljudi o primjeni tijekom dojenja nisu dostupni, kao ni humane reprodukcije studije, te da se litij izlučuje u majčinu mlijeku (koncentracija varira od 33 do 50 % one u majčinom serumu), preporučuje se hranjenje djeteta na bočicu.

Primjena litijeva karbonata tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Litij karbonat smanjuje sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima. Može uzrokovati poremećaje središnjeg živčanog sustava, te je bolesnike potrebno upozoriti na moguće opasnosti pri upravljanju vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su obično povezane uz koncentraciju litija u serumu i manje su česte u bolesnika s razinom litija u plazmi ispod 1,0 mmol/l.

Za navođenje nuspojava koriste se sljedeće skupine učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Inicijalna faza liječenja: učestalost nepoznata: blago drhtanje ruku, poliurija i žeđ.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato	leukocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	povećanje antinuklearnih protutijela
Endokrini poremećaji	vrlo često	hiperkalcijemija
	nepoznato	poremećaji funkcije štitnjače uključujući gušavost, hipotireozu i hipertireozu, hiperparatireoidizam, paratireoidni adenom, hiperplazija paratireoidne žlijezde
Poremećaji metabolizma i prehrane	nepoznato	hipermagnezijemija, hiperglikemija, anoreksija, povećanje tjelesne težine
Poremećaji živčanog sustava	nepoznato	koma, benigna intrakranijalna hipertenzija, ireverzibilni sindrom neurotoksičnosti izazvan litijem (SILENT sindrom), encefalopatija, stupor, napadaji, neuroleptički maligni sindrom, miastenija gravis, serotoninški sindrom, parkinsonizam, ekstrapiramidni simptomi, ataksija, omaglica, poremećaj pamćenja, blago kognitivno oštećenje može se javiti tijekom dugotrajnog liječenja, vrtoglavica, nistagmus, poremećaj govora, pojačani duboki tetivni refleksi, osjećaj ošamućenosti, blagi tremor ruku
Poremećaji oka	nepoznato	skotomi i zamagljen vid
Srčani poremećaji	nepoznato	zastoj srca, fibrilacija ventrikula, ventrikularna tahikardija, ventrikularne aritmije, torsade de pointes, produljenje QTc-intervalu, kardiomiopatija, aritmija, bradikardija, disfunkcija sinusnog čvora, promjene u EKG-u, Brugada sindrom (demaskiranje/pogoršanje)
Krvožilni poremećaji	nepoznato	kolaps periferne cirkulacije, hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava	nepoznato	gastritis, mučnina, proljev, povraćanje, suha usta, prekomjerna salivacija. Litijeve soli povezuju se s disgeuzijom.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	alergijski osip, egzacerbacija psorijaze, akneiformne erupcije, alopecija, akne, papularni poremećaj kože, folikulitis, svrbež, osip, lihenoidna reakcija na lijek, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	nepoznato	slabost mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	nepoznato	simptomi nefrogenog dijabetes insipidusa, oštećenje funkcije bubrega, trajne promjene na bubrezima, nefrotski sindrom, histološke promjene bubrega s intersticijskom fibrozom nakon dugotrajnog liječenja, poliurija, polidipsija, mikrociste, onkocitomi i karcinom sabirnih kanalića bubrega (u dugotrajnoj terapiji) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	seksualna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	nepoznato	iznenadna neobjašnjiva smrt, edem, astenija, letargija, žeđ, umor, opće loše stanje koje može nastati uslijed toksičnosti litija

Neke se nuspojave pojave tek kada se razina litija povisi – za simptome vidjeti dio 4.9. „Predoziranje“.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).*

4.9. Predoziranje

Litij ima usku terapijsku širinu. Simptomi predoziranja litijem (intoksikacija litijem) mogu se javiti radi interkurentnih bolesti, ijtrogenih uzroka i samootrovanja.

Bilo koje predoziranje u bolesnika koji litij uzimaju u dugotrajnom liječenju mora se smatrati potencijalno ozbiljnim.

Akutno predoziranje

Akutno predoziranje nakon jednokratnog doziranja obično nosi niski rizik te tendenciju pojave samo blagih simptoma, bez obzira na razinu litija u plazmi. Međutim, teži simptomi mogu se pojaviti naknadno ukoliko je eliminacija litija smanjena zbog oštećenja funkcije bubrega, osobito

nakon uzimanja proizvoda s postupnim otpuštanjem. Fatalna doza u jednokratnom predoziranju iznosi vjerojatno više od 5g.

Akutno predoziranje u bolesnika na dugotrajnoj terapiji litijem

Ako je akutno predoziranje nastalo u bolesnika na dugotrajnoj terapiji litijem, to može dovesti do ozbiljne toksičnosti koja se može javiti i nakon umjerenog predoziranja budući da su ekstravaskularna tkiva već zasićena litijem.

Toksičnost litija može se također javiti zbog kronične akumulacije iz sljedećih razloga:

- akutnog ili kroničnog predoziranja
- dehidracije zbog npr. interkurentne bolesti
- pogoršanja bubrežne funkcije
- interakcija lijekova, najčešće uključuje tiazidske diuretike ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

U bolesnika s povišenom koncentracijom litija, rizik od nastanka toksičnosti je veći u onih sa sljedećim podležećim medicinskim stanjima: hipertenzijom, dijabetesom, kongestivnim zatajenjem srca, kroničnim zatajenjem bubrega, shizofrenijom, Addisonovom bolesti.

Simptomi

Pojava simptoma može biti odgođena, s maksimalnim učincima nakon 24 sata, osobito u bolesnika koji nisu na dugotrajnom liječenju litijem ili nakon uporabe pripravaka s odgođenim oslobađanjem.

Blagi simptomi: mučnina, proljev, zamagljen vid, poliurija, ošamućenost, blagi tremor u mirovanju, mišićna slabost i omamljenost.

Umjereni simptomi: pogoršanje konfuzije, nesvjestica, pojačani duboki tetivni refleksi, miokloni grčevi i trzajevi, koreo-atetozni pokreti, urinarna ili inkontinencija stolice, pojačan nemir s posljedičnim stuporom. Hipernatrijemija.

Teški simptomi: koma, konvulzije, cerebelarni simptomi, poremećaj ritma srca uključujući sinoatrijski blok, sinusna bradikardija, srčani blok prvog stupnja. Hipotenzija ili rijetko hipertenzija, cirkulatorni kolaps i zatajenja bubrega.

Liječenje

Nema poznatog antidota pri trovanju litijem.

U slučaju nakupljanja, liječenje litijem mora se prekinuti i određivanje razine u serumu mora se provesti svakih 6 sati. Posebnu pažnju potrebno je posvetiti održavanju ravnoteže elektrolita i tekućine, kao i odgovarajuće funkcije bubrega. Forsirana diureza i diuretici ne smiju se koristiti u bilo kojim okolnostima. Odgovarajuće suportivno zbrinjavanje može uključivati mjere za kontrolu hipotenzije i konvulzija.

Sve bolesnike potrebno je pratiti najmanje tijekom 24 sata. EKG se mora pratiti u simptomatskih bolesnika. Potrebno je poduzeti mjere za ispravljanje hipotenzije.

U slučaju kada odrasla osoba uzme više od 4g litija (proizvodi bez odgođenog oslobađanja) u roku od jednog sata ili je dijete progutalo značajnu količinu lijeka, potrebno je razmotriti ispiranje želuca. Tablete s produljenim otpuštanjem ne uspiju se razgraditi u želucu, a većina ih je i prevelika da bi prošla kroz cijev za ispiranje želuca. Dekontaminacija crijeva nije učinkovita kod kronične akumulacije litija. Pri ingestiji veće količine lijeka s produljenim otpuštanjem, potpuno ispiranje crijeva može biti korisno.

Napomena: aktivni ugljen ne adsorbira litij.

Hemodijaliza je metoda izbora pri teškom trovanju i mora se razmotriti u svih bolesnika s neurološkim ispadima. Najučinkovitija je za brzo smanjenje razine litija, ali nakon prekida dijalize može nastati znatno povratno „rebound“ povećanje litija u plazmi te može biti potrebno produljeno ili ponovljeno liječenje tj. dijaliza.

Navedeno je potrebno uzeti u obzir i u akutnim, akutno-kroničnim ili kroničnim predoziranja u bolesnika s teškim simptomima, bez obzira na razine litija u plazmi, uz savjetovanje s toksikološkim zavodom.

Napomena: kliničko poboljšanje obično zahtjeva dulje vrijeme nego smanjenje koncentracije litija u plazmi bez obzira na metodu liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na živčani sustav, Psihoptici, Antipsihotici, ATK oznaka: N05AN01.

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja litija kao stabilizatora raspoloženja nije poznat, iako su opisane mnoge stanične aktivnosti litija.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika litija vrlo je dobro opisana.

Apsorpcija

Nakon pojedinačne oralne doze vršna koncentracija u plazmi postiže se za oko 2-3 sata, a nakon 24 sata otprilike ostaje 40% vršne koncentracije.

Eliminacija

Litij se izlučuje gotovo isključivo u mokraći putem bubrega.

Poluvrijeme litija se razlikuje ovisno o formulaciji, ali općenito se smatra da iznosi 12 do 24 sata nakon pojedinačne doze.

Poluvremena u trajanju do 36 sati zabilježena su u starijih bolesnika i u trajanju od 40 do 50 sati u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže ne može se, dakle, postići 4 -7 dana nakon početka liječenja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Litij je lijek uske terapijske širine tj. toksičnost litija se može ispoljiti već i u dozama koje nisu značajno više od terapijskih.

U ispitivanjima na životinjama zabilježeno je da litij utječe na plodnost, gestaciju i fetalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat
- povidon
- krospovidon
- celuloza, mikrokristalična

- škrob, prethodno geliran
- magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 tableta u smeđoj staklenoj bočici s plastičnim (PP) zatvaračem i plastičnim (PE) podmetačem ispod zatvarača.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN - GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-469787555

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. ožujak 1993.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujan 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. listopada 2024.