

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Litijev karbonat Lekarna Ljubljana 300 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 300 mg litijevega karbonata, kar ustreza 56,4 mg (8,1 mmolu) litija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele barve, z gladko površino in posnetimi robovi.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje poslabšanja in ponovitev naslednjih bolezni:

- akutna manija,
- bipolarni motnje razpoloženja (manične, depresivne in mešane epizode),
- unipolarna depresija.

Zdravilo Litijev karbonat Lekarna Ljubljana je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 16 let.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Litij ima sorazmerno majhno terapevtsko širino, zato dnevni odmerek vselej uravnavamo z merjenjem koncentracije litija v krvi in tako merjenje je potrebno ves čas zdravljenja in profilakse. V obdobju zdravljenja naj koncentracija litija ne preseže 1,3 do 1,5 mmol/l, pri dolgotrajni profilaktični terapiji pa naj bo okoli 0,9 mmol/l.

Koncentracije, ki so nižje od 0,5 do 0,6 mmol/l, večinoma nimajo profilaktičnega učinka, koncentracije okoli 1,2 mmol/l in višje pa utegnejo imeti toksične učinke.

Koncentracijo litija v krvi določamo najmanj 12 ur po zadnjem odmerku; prvi teden zdravljenja na 3 dni, nato 1-krat na teden, dokler vsaj 4 tedne koncentracija ni v priporočenem terapevtskem območju, pozneje pa lahko vsake 3 mesece.

Priporočajo se tudi redne kontrole telesne mase in spremljanje srčnega ritma z EKG (T3, T4).

##### *Odrasli*

Začetni odmerek za odrasle znaša 600 mg (2 tableti) na dan, nato ga v približno enem tednu povečamo na 1.200 mg do 1.800 mg (4 do 6 tablet) na dan, pri čemer vselej določimo odmerek po doseženi koncentraciji litija v krvi.

Profilaktični odmerki so praviloma nekoliko nižji, in sicer od 600 mg do 1.200 mg (2 do 4 tablete) na dan, razporejeni v tri posamezne odmerke, ki pri večini bolnikov dosežejo koncentracijo okoli 0,9 mmol/l.

### *Pediatrična populacija*

Pri mladostnikih, starih od 16 do 18 let, naj koncentracija litija ne preseže 0,9 do 1,0 mmol/l. Potrebna je pogostejša kontrola koncentracije litija v serumu kot pri odraslih ljudeh.

Začetni odmerek je 300 mg (1 tableta) na dan, ki ga postopoma povečamo, vendar ne prek dosežene koncentracije 0,9 do 1,0 mmol/l litija v krvi.

Zdravilo Litijev karbonat Lekarna Ljubljana ni primerno za uporabo pri mladostnikih, starih od 12 do 16 let, zaradi pomislekov glede varnosti in učinkovitosti.

Zdravilo Litijev karbonat Lekarna Ljubljana je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 12 let.

### Način uporabe

Če bolniki jemljejo zdravilo med jedjo, se zmanjša možnost nekaterih neželenih učinkov v gastrointestinalnem traktu. Med jemanjem zdravila naj se izogibajo uživanju hrane in pijače, ki vsebuje kofein, saj kofein zmanjšuje učinek zdravila.

Dnevni vnos tekočin naj znaša vsaj 2 do 3 litre.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- težje bolezn srca in ožilja (oslabelo srce, okvare srčnega prevodnega sistema, ki se odražajo kot aritmije srca),
- ledvične bolezni, ki jih spremlja tudi ledvična insufienca,
- Addisonova bolezen,
- obolenja, pri katerih so spremenjene koncentracije natrija, vključno z dehidriranimi bolniki in bolniki, ki jim je predpisana dieta brez soli,
- prvo trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6),
- otroci mlajši od 12 let,
- sočasna uporaba sibutramina.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Spremljanje serumske koncentracije litija je pomemben del zdravljenja, zdravnik pa mora biti pozoren na možne interakcije z drugimi zdravili. Dokler bolnik ne doseže zadovoljive stabilne plazemske koncentracije litija, je potrebno njeno spremljanje enkrat na teden ali pa enkrat na dva tedna, kasneje enkrat mesečno, potem pa redkeje.

Priporočene koncentracije litija v plazmi znašajo 1,2 mmol/l v akutnem zdravljenju in 0,8 mmol/l v vzdrževalnem zdravljenju.

### Previdnost je potrebna pri naslednjih stanjih:

- huda hiponatriemija,
- dehidracija,
- epilepsija in druge konvulzivne motnje,
- miastenia gravis,
- vročinska stanja s hudim znojenjem,
- sladkorna bolezen.

Na voljo mora biti možnost spremljanja koncentracije litija v serumu.

### Bolniki, starejši od 65 let

Previdnost pri uporabi litijevega karbonata je potrebna tudi pri bolnikih, starejših od 65 let, zaradi večje verjetnosti neželenih učinkov (zlasti diskinezije).

Začasna prekinitve zdravljenja je indicirana v primeru pojava:

- dizatrije,
- ataksije,
- diskinezije,
- aritmij,
- konvulzij,
- golše,
- hipotiroidizma,
- poslabšanja delovanja ledvic med zdravljenjem.

Kadar se pojavijo zmerni neželeni nevrološki učinki, je potrebno določiti plazemsko koncentracijo litija in izločiti nevrotoksičnost.

Zdravljenje je potrebno prekiniti pred elektrokonvulzivnim zdravljenjem in 48 ur pred večjimi kirurškimi posegi in uvajanjem narkoze. Prav tako je potrebno prekiniti zdravljenje, če se pojavijo znaki preobčutljivosti.

#### Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Litijev karbonat Lekarna Ljubljana in buprenorfina ter selektivnih zaviralcev privzema serotonina lahko povzroči serotoninski sindrom, možno življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje s temi zdravili klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevro-muskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov.

#### Pediatrična populacija

Litijevih soli ne smete dajati otrokom, mlajšim od 12 let!

#### Vpliv na laboratorijske preiskave

Pri zdravljenju z litijem pride do porasta števila levkocitov, znižanja tiroksina in trijodtironina, redko pa je povešanje krvnega sladkorja.

#### Ledvični tumorji

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki so prejeli litij več kot 10 let, so poročali o mikrocistah, onkocitomih in karcinomih Bellinijevih vodov (glejte poglavje 4.8).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Litij se sme dajati hkrati z anksiolitiki, antipsihotiki in antidepresivi, zato zdravljenja z njimi ni potrebno prekiniti, če je potrebno uvesti ali spremeniti zdravljenje s temi zdravili. Se pa toksično delovanje litija v takih primerih lahko poveča, zato je potrebno še posebej pazljivo spremljati koncentracije litija v serumu.

Sočasno dajanje haloperidola lahko povzroči hudo encefalopatijo.

Zdravilo Litijev karbonat Lekarna Ljubljana je potrebno uporabljati previdno, če se uporablja skupaj z:

- buprenorfinom ali selektivnimi zaviralci privzema serotonina, saj se poveča tveganje za serotoninski sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembne interakcije nastanejo tudi pri sočasnem dajanju litija z drugimi zdravili.

Zdravila, ki povečujejo koncentracijo litija v serumu in s tem večajo verjetnost pojava kardiotsičnih in nevrotsičnih neželenih učinkov:

- diuretiki – saluretiki (zlasti tiazidni),
- metronidazol,
- nesteroidni antirevmatiki,

- metildopa,
- antihipertenzivi (inhibitorji ACE, blokatorji kalcijevih kanalčkov),
- tetraciklini,
- fenitoin in karbamazepin.

Zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo litija v serumu in tako zmanjšajo njegov učinek:

- acetazolamid,
- ksantini (kofein),
- urea,
- alkalizirajoča sredstva (npr. natrijev hidrogenkarbonat),
- empagliflozin,
- dapagliflozin.

Spojine z jodom imajo ob sočasni uporabi litija povečano hipotiroidno delovanje.

Litij podaljša učinek mišičnih relaksantov sukcinilholina ali pankuronija.

Litij zmanjša učinek noradrenalina.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Litij škodljivo farmakološko vpliva na nosečnost in zarodek.

Zdravila Litijev karbonat Lekarna Ljubljana ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Litijev karbonat se izjemoma uporablja v primerih, ko ni varnejše alternative in bi prekinitev zdravljenja zanesljivo pomembno poslabšala zdravstveno stanje nosečnice oziroma bi bil pričakovani učinek zdravila večji kot potencialna nevarnost za plod.

**Zaradi embriotoksičnosti je uporaba zdravila Litijev karbonat Lekarna Ljubljana kontraindicirana v prvih treh mesecih nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 5.3)!**

#### Dojenje

Uporaba litijevega karbonata je v času dojenja kontraindicirana, saj litij dobro prehaja v materino mleko (okrog 50 % plazemske koncentracije) in pri dojenču lahko povzroča mišično slabost, znižanje telesne temperature in spremembe v delovanju srca (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Litijev karbonat Lekarna Ljubljana na plodnost ni na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Litijev karbonat Lekarna Ljubljana ima blag ali zmeren vpliv na psihofizične sposobnosti, zato naj bolniki, ki ga jemljejo, ne opravljajo takšnih dejavnosti niti naj se ne ukvarjajo z drugimi nevarnimi aktivnostmi (delo na višini, plezanje, potapljanje, padalstvo ...), dokler ne ugotovijo, kako zdravilo nanje vpliva. Pozornost in hitrost odziva sta lahko zmanjšani.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Litijev karbonat Lekarna Ljubljana, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ),

- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov glede na posamezne organske sisteme:

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Pogosti:* levkocitoza

*Redki:* trombocitopenija

#### Bolezni endokrinega sistema

*Občasni:* hipotiroidizem (povečanje ščitnice se lahko pojavi 6 do 12 mesecev po začetku zdravljenja, najpogosteje pri ženskah, ki imajo hitrokrožne oblike bipolarnih motenj), povečanje ščitnice (golšavost)

*Redki:* hipertiroidizem, hiperparatiroidizem

#### Presnovne in prehranske motnje

*Zelo pogosti:* povečanje telesne mase

*Pogosti:* hiperkalcemija

#### Bolezni živčevja

*Pogosti:* tremor, utrujenost, zaspanost, glavobol, zmanjšana motorična koordinacija, mišična slabost, nistagmus

*Občasni:* fascikulacije, fenomen zobatega kolesa (Negrojev fenomen), ataksija, zabrisan govor

*Zelo redki:* ekstrapiramidni učinki, porast intrakranialnega tlaka, edem papile vidnega živca (pseudotumor cerebri)

#### Srčne bolezni

*Pogosti:* spremembe EKG, ki običajno klinično niso pomembne

*Redki:* aritmije, moteno delovanje sinusnega vozla (predvsem pri starejših)

#### Bolezni prebavil

*Pogosti:* slabost, bruhanje, navzea, driska

#### Bolezni kože in podkožja

*Občasni:* suha koža, izbruh psoriaze, akne, folikulitis, eritematozni osip, srbenje

*Redki:* izpadanje las

*Neznana pogostnost:* lihenoidna reakcija na zdravilo

#### Bolezni sečil

*Pogosti:* poliurija, polidipsija, nefrogeni diabetes insipidus, edemi, hiponatriemija

*Zelo redki:* intersticijski nefritis

*Neznana pogostnost:* mikrociste, onkocitomi in karcinomi Bellinijevih vodov (pri dolgotrajnem zdravljenju) (glejte poglavje 4.4)

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Čezmerni odmerki zdravila Litijev karbonat Lekarna Ljubljana včasih pa tudi terapevtski odmerki povzročijo gastrointestinalne simptome (slabost, občutek napihnjenosti, bruhanje, driska, včasih tudi žeja in suha usta) in nevrološke motnje (motnje zavesti, povečani kitni refleksi, ataksija, horeoatetotični zgbiki). Zastrupitev z zdravilom lahko poleg že naštetih motenj povzroči tudi konvulzije in motnje zavesti do kome.

Najpogosteje se nevrotoksičnost pojavi pri koncentracijah nad 1,5 mmol/l, koncentracije litija v plazmi nad 2,0 mmol/l pa so že življenjsko ogrožajoče.

Pri prekomernem odmerjanju pogosto zadošča začasna prekinitev zdravljenja in nato zmanjšanje odmerka; pri zastrupitvah z zaužitjem večje količine tablet naenkrat pa je potrebno izzvati bruhanje oz. izprazniti želodec, korigirati elektrolitski status, zlasti hiponatriemijo in dehidracijo (z infuzijami natrijevega klorida).

Pri **hudi** klinični sliki priporočajo hemodializo, ki jo je po potrebi potrebno tudi večkrat ponoviti.

Po zastrupitvi oziroma nevrotoksični epizodi litija lahko ostanejo bolniku ireverzibilne nevrološke okvare (ataksija, zatikajoča govorica, tudi parkinsonizem in trajne posledice na ekstrapiramidnem motoričnem sistemu).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki; antipsihotiki; ATC oznaka: N05AN01.

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja litijevih ionov še ni natančno pojasnjen, omenjajo več hipotez.

- Predvidevajo, da litijevi ioni zmanjšujejo koncentracije kateholaminskih prenašalcev živčnih impulzov v osrednjem živčevju, tako da vplivajo na  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -adenozintrifosfatazo in povečajo prehod natrijevih ionov skozi membrano živčnih celic.

- Litijevi ioni naj bi zmanjšali tudi koncentracijo cikličnega adenozinmonofosfata (c-AMP), s čimer se zmanjša tudi občutljivost hormonsko občutljivih adenilciklaznih receptorjev.

- Litijevi ioni naj bi vplivali tudi na presnovo inozitola v plazemskih membranah nenormalno granuliranih živčnih celic, ki so vzrok maničnih simptomov. Encim fosfatidil lipaza C cepi membranski lipid fosfatidilinozitolbifosfat na diacilglicerol in inozitoltrifosfat, ki ima funkcijo postsinaptičnega drugega prenašalca v nevronih in ki stalno stimulira živčne celice. Inozitol, ki sodeluje v teh prenosih, se nato z encimskimi procesi stalno vrača kot sestavni del v membranske lipide, saj plazemski inozitol ni dostopen nevromu centralnega živčevja. Litij v terapevtskih koncentracijah zavira encim inozitol-1-fosfatazo in s tem povzroči zmanjševanje nivoja inozitola, posledično pa se zmanjša tudi nivo fosfatidilinozitolbifosfata. S tem se stimulacija celic na nivoju drugega prenašalca zmanjša in klinično stanje izboljša.

#### Farmakodinamični učinki

Terapevtske koncentracije litijevih ionov (0,5 do 1,2 mmol/l) na zdrave osebe skoraj nimajo opaznih psihotropnih učinkov. Ne učinkujejo niti sedativno, depresivno niti evforično, kar razlikuje litij od drugih psihotropnih učinkovin.

Zdravilo Litijev karbonat Lekarna Ljubljana se uporablja za zdravljenje akutnih manij, akutno in profilaktično zdravljenje bipolarnih motenj, bipolarne depresije, unipolarne depresije in nekaterih drugih psihiatričnih motenj, kot so shizofrenija, agresivnost in zloraba substanc.

Klinično izboljšanje stanja se pri bolnikih pojavi po 1 do 3 tednih zdravljenja.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Iz farmacevtskih oblik s hitrim sproščanjem (neobložene tablete, kapsule) poteče po zaužitju absorpcija litijevih ionov hitro in skoraj v celoti. Kompletna absorpcija poteče v 8 urah, maksimalna plazemska koncentracija pa je dosežena v 1 do 3 urah.

### Porazdelitev

Litijevi ioni se ne vežejo na plazemske beljakovine in iz plazme v tkiva prehajajo počasi. Tudi hematoencefalno bariero prehajajo počasi in v ravnotežnem stanju v cerebrospinalni tekočini dosežejo le 40 do 50 % plazemske koncentracije.

### Biotransformacija

Litijevih ionov telo ne presnavlja.

### Izločanje

Telo litijeve ione izloča pretežno skozi ledvice (renalno) 95 %, z blatom se izloči manj kot 1 % litijevih ionov, 4 do 5 % litijevih ionov pa se izloči z znojem.

Izločanje litijevih ionov poteka v dveh fazah. V začetni 6- do 12-urni fazi je izločanje pospešeno in telo izloči do dve tretjini enkratnega odmerka, nakar se izločanje bistveno upočasni in se celotni odmerek izloči šele po 10-ih do 14-ih dneh.

Povprečni razpolovni časi izločanja litijevih ionov so odvisni od starosti bolnika:

- odrasli: 24 ur,
- mladostniki: 18 ur,
- starostniki: 36 ur.

Pri kroničnem jemanju zdravila izločanje litijevih ionov narašča prvih 5 do 6 dni, dokler se ne vzpostavi ravnotežno stanje med vnašanjem in izločanjem.

Tudi pri prekinitvi kroničnega zdravljenja z litijevim karbonatom kratki fazi pospešenega renalnega izločanja sledi počasna 10- do 14-dnevna faza izločanja preostanka litijevih ionov.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskave genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja so pokazale, da ima litij majhen genotoksičen in kancerogen potencial, na sposobnost razmnoževanja pa ne deluje.

Litij deluje teratogeno in embriotoksično. Pri podganah so opazili to delovanje pri odmerkih 100 mg/kg. To je treba upoštevati pri predpisovanju tega zdravila nosečnicam (glejte poglavje 4.6).

Litij ne deluje mutageno.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- Koruzni škrob,
- želatina,
- magnezijev stearat,
- smukec.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla vsebuje vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE) s 100 tabletami. Vsebnik je zaprt z za otroke varno zaporko, ki je iz polipropilena (PP).

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lekarna Ljubljana  
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana, Slovenija  
Tel: +386 (0)1 230 61 20  
Faks: +386 (0)1 230 61 30  
e-pošta: [lekarna.ljubljana@lekarna-lj.si](mailto:lekarna.ljubljana@lekarna-lj.si)

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/00930/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 2. 10. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 6. 2015

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 1. 2023