

10. september 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Litarex, depottabletter

0. D.SP.NR.
3029

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Litarex

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Lithiumcitrat svarende til 42 mg Li⁺ (6 mmol Li⁺).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Depottabletter.

Oval, hvid tablet med delekærv og mærket ”160” på den ene side af delekærven og I på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Manier. Forebyggende ved manio-depressiv lidelse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Profylaktisk behandling:

Den første uge gives en lithiumdosis på 6-12 mmol (1-2 depottabletter) dagligt. Efter 1 uge bestemmes serum-lithiumkoncentrationen, og dosis justeres så 12 timers serum-lithiumniveau ligger på 0,6-0,8 mmol/l. Der er ligefrem proportionalitet mellem indgivet dosis og serumkoncentration. Ved recidiv forøges dosis, ved væsentlige bivirkninger nedsættes dosis.

Behandling:

Ved akutte maniske tilstande indledes med en høj initialdosering, 30-40 mmol dagligt fordelt på 4 doser. Serum-lithiumkoncentrationen kontrolleres i begyndelsen hver anden dag, og bør holdes under 1,2 mmol/l. Efter ca. 1 uge halveres dosis.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Nyre- og hjerteinsufficiens.
- Lidelser med forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen.
- Hypotyreose.
- Addisons sygdom.
- 1. trimester graviditet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ekstra kontrol af serum-lithiumkoncentrationen er nødvendig ved recidiv, svære bivirkninger, interkurrente sygdomme, tilstande eller behandlinger, der medfører ændret væske- og elektrolytbalance, herunder behandling med diuretika.

Histologiske forandringer (inklusiv tubulo-intestinal nefropati) er rapporteret efter længerevarende behandling med lithium. Disse forandringer kan føre til nedsat nyrefunktion. Det er uklart om disse forandringer altid er reversible ved seponering af lithium. Det anbefales at monitorere nyrefunktionen regelmæssigt.

Nyretumorer: Der er beskrevet mikrocytter, onkocytomer og karcinom i nyrenes samlerør hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som har fået lithium i mere end 10 år (se pkt. 4.8).

Behandling med lithium kan sænke tærsklen for krampeanfald og øge risikoen for neurologiske bivirkninger efter elektrokonvulsiv terapi (ECT). Ved ECT behandling af patienter der er i behandling med lithium, bør lithium niveauet kontrolleres inden, for at sikre at dette er moderat (omkring 0,4-1 mmol/l), og en lav elektrisk dosis ved første behandling bør overvejes.

Forsigtighed tilrådes ved somatisk sygdom med feber, større kirurgiske indgreb, slankekur, og saltfattig kost.

Under disse omstændigheder skal behandlingen midlertidigt seponeres, eller dosis skal nedsættes og serumniveauet kontrolleres. På grund af den risiko, der er forbundet med dehydrering, bør der tilføres væske parenteralt til lithiumbehandlede patienter, som er langvarigt bevidstløse, som har voldsomme opkastninger, samt ved faste inden anæstesi. Lithiumbehandling bør seponeres 2-3 dage forud for større kirurgiske indgreb.

Patienter med manifest epilepsi, alvorlig patologisk EEG og andre krampetilstande, EKG-forstyrrelser, hypotension, neuromuskulære sygdomme som myasthenia gravis og psoriasis samt ældre bør følges nøje.

Kombinationsbehandling med antidepressiva kan fremhæve håndtremor, som evt. kan behandles med betablokkere.

Patienter bør opfordres til at tage medicinen på det foreskrevne tidspunkt. Hvis en dosis springes over bør patienten vente indtil den næste planmæssige dosis. Der bør ikke tages dobbelt dosis for at kompensere for den glemte dosis.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom karakteriseret ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom inhabilitet, påvirket bevidsthedsniveau og forhøjet serum kreatin phosphokinase er rapporteret for antipsykotika.

Hvis de nævnte symptomer opstår skal Litarex seponeres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Saltfattig kost, dehydrering, behandling med diuretika, specielt thiazider, non-steroid antiinflammatoriske stoffer og ACE-hæmmere nedsætter lithiumclearance med risiko for lithium-intoksikationer.

Angiotensin II antagonister modvirker natriumudskillelsen med urinen og kan forårsage retention af lithium, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Lithiumdosis skal evt. justeres afhængig af serumkoncentrationen.

Ved kombination med store doser antipsykotika, kan i sjældne tilfælde ses ekstrapyramidale symptomer og uklarhed.

Metronidazol kan øge plasmakoncentrationen af lithium.

Interaktioner som nedsætter serum lithium koncentrationer: Carbamid, produkter der indeholder natriumbicarbonat, diuretika (kulstofholdige anhydrase hæmmere)

Interaktioner der medfører neurotoksicitet: neuroleptika, carbamazepin, methyldopa, calciumkanalblokkere, tricykliske antidepressiva.

Lithium kan forlænge effekten af neuromuskulært blokerende stoffer.

Ved samtidig indgift af lithium og lægemidler, der påvirker serotoninomsætningen (f.eks. selektive serotoninoptagshæmmere), kan serotonin syndrom udvikles med søvnforstyrrelser, agitation og tremor, i svære tilfælde myoklonus, temperaturstigning og konfusion.

Indtag af 300 mg eller mere koffein (svarende til 3-4 kopper kaffe) daglig kan øge lithiums renale clearance.

Dosisjustering af lithium afhængig af koncentrationsmålinger, kan blive nødvendig.

Serum-lithium nedsættes med 20-30 % på grund af øget renal clearance ved samtidig behandling med theophyllin. Interaktionen kan medføre behandlingssvigt.

Kombinationen kan anvendes med dosisjustering - afhængig af serum-lithium. Efter ophør med theophyllinbehandling er der i tilfælde af uændret fortsat lithiumbehandling risiko for lithiumforgiftning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

Litarex er kontraindiceret i 1. trimester og bør kun anvendes på tvingende indikation i resten af graviditeten og kun hvis de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Anvendelse tæt på termin kan medføre alvorlig, men oftest reversibel toksicitet hos den nyfødte.

Amning:

Litarex bør ikke anvendes i ammeperioden.

Lithium udskilles i modermælk.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Litarex kan på grund af bivirkninger påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er generelt dosisafhængige. Den mest almindelige bivirkning er reversibel diabetes insidipus, som ses hos ca. 25 % af de behandlede.

Undersøgelser Meget almindelig (³ 1/10) Almindelig (³ 1/100 til <1/10) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Vægtstigning. Affladning af T-takker i EKG, EEG forandringer. <u>QT-forlængelse i elektrokardiogrammet</u>
Hjerte Ikke almindelig (³ 1/1.000 til <1/100)	Ændret sinusaktivitet, atrioventrikulært blok, arytmi.
Vaskulære sygdomme Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Perifert cirkulationskollaps, hypotension, Raynauds fænomen
Blod og lymfesystem Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Reversibel leukocytose, mild agranulocytose.
Nervesystemet Almindelig (³ 1/100 til <1/10) Ikke almindelig (³ 1/1.000 til <1/100) Sjælden (³ 1/10.000 til <1/1.000) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Fin håndtremor, nedsat koncentration og reaktionsevne. Reversible parkinsonlignende symptomer, hovedpine, svimmelhed Malignt neuroleptikasyndrom. Ataksi, perifer sensomotorisk neuropati, hyperaktive dybe sene reflekser, ekstrapyramidale symptomer, krampeanfald (seizures), sløret tale, vertigo, svimmelhed, nystagmus, stupor, koma, pseudotumor cerebri, dysgeusia, myasthenia gravis;
Øjne	

Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Scotomata, sløret syn
Mave-tarmkanalen Almindelig (³ 1/100 til <1/10) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Diaré, kvalme, mavesmerter (specielt under de første behandlingsuger). Opkastning, gastritis, unormalt meget spytflåd, tør mund
Nyrer og urinveje Meget almindelig (³ 1/10) Almindelig (³ 1/100 til <1/10) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Nefrogen diabetes insidipus. Polyuri. Histologiske nyre forandringer (inklusive tubulo-intestinal nefropati), nedsat nyrefunktion Mikrocyster, onkocytomer og karcinomer i samlerørene i nyrerne (ved langvarig behandling) (se pkt. 4.4).
Det reproduktive system og mammae Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Seksuel dysfunktion.
Hud og subkutant væv Almindelig (³ 1/100 til <1/10) Ikke almindelig (³ 1/1.000 til <1/100) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Akne. Psoriasis, alopecia. Follikulitis, pruritus, udslæt og andre tegn på overfølsomhed, papulær hudlidelse
Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig (³ 1/1.000 til <1/100) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Muskelsvaghed. Artralgi, myalgi
Det endokrine system Almindelig (³ 1/100 til <1/10)	Myxødem, tyrotoksikose, hyperthyroidisme, hyperparatyreose, hypertyreose, struma.
Metabolisme og ernæring Almindelig (³ 1/100 til <1/10) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Polydipsi. Hyperglykæmi, hypercalcæmi, anoreksi.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig (³ 1/100 til <1/10)	Ødem, følelse af at være omtåget
Psykiske forstyrrelser Almindelig (³ 1/100 til <1/10) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Konfusion, døsigthed. Hallucinationer, somnolens, hukommelsestab

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via på www.meldenbivirkning.dk eller via Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S, e-mail: dkma@dkma.dk.

4.9 Overdosering

Lithium forgiftning kan medføre nedsat nyrefunktion og nyresvigt.

Behandling: Symptomatisk, evt. hæmodialyse.

Symptomer

Symptom debut kan være forsinket, og det kan tage op mod 24 timer før maksimal effekt ses, især hos patienter som ikke er i kronisk lithium behandling eller efter brugen af en depotformulering.

Mild: Kvalme, diaré, opkastning, sløret syn, polyuri, svimmelhed, lettere hvile tremor, hjerte-blok af 1. grad, muskelsvaghed, og døsigthed

Moderat: Stigende konfusion, blackouts, fascikulationer og stigende dybe sene reflekser, myokloniske trækninger og spjæt, ataksi, hyperkinetiske bevægelser, urin og fækal inkontinens, stigende rastløshed efterfulgt af stupor. Hypnatriæmi.

Svær: Koma, kramper, cerebellare tegn, hjerte arytmier, inklusiv sinoatrialt blok, sinus og nodal bradykardi, Hypotension eller sjældent hypertension, cirkulært kollaps og nyresvigt.

Behandling:

Der er ingen kendt antidot. Understøttende og symptomatisk behandling bør påbegyndes. Korrektion af elektrolytbalance og væske resuscitation er kritisk.

Tarmdekontaminering er ikke nyttigt ved kronisk akkumulering. Hel tarmskylning kan være værdifuldt hos patienter der har indtaget store mængder af depotformulering.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKBAER

5.0 Terapeutisk klassifikation

N 05 AN 01 – psykoleptika, antipsykotika

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykofarmaka.

Virkningsmekanisme: Virkningsmekanismen ved mani-depressiv sygdom er ikke klarlagt. Lithium påvirker bl.a. intracellulære "second messenger" systemer knyttet til adenylatcyklase- og phosphoinositolcyklus. Herved ændres signaltransmissionen over cellemembranen fra såvel stimulatoriske som inhibitoriske membranreceptorer knyttet til signalstofferne noradrenalin, serotonin og dopamin.

Farmakodynamiske effekter: Lithium har en profylaktisk effekt ved tilbagevendende maniske og depressive faser af uni- eller bipolar mani-depressiv sygdom samt terapeutisk effekt ved maniske tilstande.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Lithiumsaltet afgives gradvist (i løbet af 4-5 timer) fra Litarex depottabletter under passagen gennem mave-tarmkanalen med en langsom og jævn absorption til følge. Biotilgængelighed: Ca. 100%.

Distribution: Lithium fordeles initialt i ekstracellulærvæsken. Efter peroral indgift af lithium opnås der en maksimal serumkoncentration efter 6-8 timer. Passagen over blod-hjernebarrieren er relativt langsom, og steady state nås efter ca. 5-6 dage.

Elimination: Lithium udskilles hovedsageligt gennem nyrerne. Plasmahalveringstiden varierer fra 20-30 timer og clearance fra 10-40 ml/min. Da lithium forefindes ubundet i plasma, antages det, at glomerulusmembranen passerer frit. I tubuli (særligt i de proksimale) reabsorberes ca. 80% Li^+ sammen med Na^+ og vand.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ikke relevant.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Eudragit, stearylalkohol, dibutylsebacat, magnesiumstearat, talcum.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser
Tabletbeholder (HDPE) med skruelåg (HDPE).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering
Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

Repræsentant
Teva Denmark A/S
Vandtårnsvej 83A
2860 Søborg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
5998

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
9. februar 1973

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
10. september 2018