

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LITHIOFOR®
Lithium 12 mmol
Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält:
660 mg wasserfreies Lithiumsulfat entsprechend 12 mmol Li⁺.
Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette
Weiße, längliche, teilbare Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Psychopharmakon zur Lithiumtherapie:

- Prophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen (auch im Rahmen schizoaffektiver Psychosen) und endogener Depressionen
- Behandlung manischer und hypomanischer Zustände, ggf. in Kombination mit Neuroleptika

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Bei einem Serumlithiumspiegel von 0,5 bis 1,2 mmol/l erreicht Lithium in der Regel seine volle Wirksamkeit. Für die Prophylaxe ist meist ein Serumlithiumspiegel von 0,5 bis 0,8 mmol/l ausreichend, während in der Akutphase die Serumlithiumspiegel bis zu 1,2 mmol/l betragen können.

Während der akuten manischen Phase, in der Lithium besser toleriert wird, kann der Serumlithiumspiegel abfallen und somit eine Dosierhöhung erforderlich werden. Die Lithiumtoleranz kann mit dem Abklingen der manischen Symptome sinken und erfordert dann wieder eine Dosisreduzierung.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (über 65 Jahren) ist erfahrungsgemäß eine niedrigere Dosis für die gleiche Wirksamkeit ausreichend. Ein Serumlithiumspiegel über 0,6 mmol/l sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Weiterhin kann bei älteren Patienten aufgrund der abnehmenden Nierenfunktion und der dadurch verringerten Lithium-Elimination der Serumlithiumspiegel leicht toxische Werte erreichen. Der Serumlithiumspiegel älterer Patienten sollte daher häufiger kontrolliert werden als im Regelfall empfohlen. (Zu Kontrolluntersuchungen siehe 4.4 Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise.)

Jeder Patient ist individuell und zu Beginn der Behandlung einschleichend auf Lithium einzustellen. In den ersten Tagen der Behandlung sollten einschleichend nur etwa 6 bis 12 mmol Lithium täglich (entspr. ½ bis 1 Retardtablette LITHIOFOR®) verabreicht werden. Danach sollte die Tagesdosis je nach Alter der Patienten auf 18 bis 36 mmol Lithium täglich in Abhängigkeit vom Serumlithiumspiegel und therapeutischen Effekt gesteigert werden.

Folgendes Basisschema wird empfohlen:
1. + 2. Tag: ½ Tablette LITHIOFOR® täglich (entspr. 6 mmol Lithium)

3. + 4. Tag: 2-mal ½ Tablette LITHIOFOR® täglich (entspr. 12 mmol Lithium)
5. + 6. Tag: 1½ Tabletten LITHIOFOR® täglich (entspr. 18 mmol Lithium), verteilt auf 2 Einnahmen;
Anschließend 2-mal 1 Tablette täglich (entspr. 24 mmol Lithium).

Hinweise:

Alternativ kann die gesamte Tagesdosis auch als **Einmalgabe vor dem Schlafengehen** verabreicht werden. Beim Wechsel von der Mehrfachgabe zur Einmalgabe sollten anfänglich die Serumlithiumspiegel häufiger kontrolliert werden; es ist dabei zu beachten, dass (bei gleicher Tagesdosis) der standardisierte 12-Stunden-Wert bis zu 0,2 mmol/l über dem zuvor eingestellten Wert liegen kann.

Im Falle von Patienten, die schon mit Lithium behandelt wurden, kann der Übergang von einer Nicht-Retardform zu LITHIOFOR® direkt erfolgen, im Allgemeinen mit einer Dosierung von 2-mal 1 Tablette täglich. Eine erste Serumspiegelkontrolle sollte ebenfalls nach einer Woche durchgeführt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sollen unzerkaut mit reichlich Wasser eingenommen werden. Die Einnahme von LITHIOFOR® sollte immer zu einer festgesetzten Zeit (z.B. morgens und abends mit einem Zeitabstand von 10–12 Stunden) erfolgen.

Falls eine Einnahme versäumt wurde, sollte der Patient mit der Einnahme der nächsten Dosis bis zu dieser festgesetzten Zeit warten. Er sollte die versäumte Einnahme jedoch nicht mit einer doppelten Dosis ausgleichen.

Mitunter ist ein voller Behandlungserfolg erst nach 6 bis 12 Monaten zu diagnostizieren. Deshalb sollte ein anfangs unbefriedigendes Ergebnis kein Grund zum vorzeitigen Abbrechen der Therapie sein.

Falls das Lithiumsalz abgesetzt werden soll, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, um eine Rezidivgefahr zu verringern.

Hinweis:

Eine sorgfältige klinische Überwachung des Patienten sowie regelmäßige Kontrollen des Serumlithiumspiegels sind dringend erforderlich (siehe 4.4 Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise).

4.3 Gegenanzeigen

LITHIOFOR® darf nicht eingenommen werden bei akutem Nierenversagen, akutem Herzinfarkt, ausgeprägter Hyponatriämie und Überempfindlichkeit gegen Lithium oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

LITHIOFOR® sollte nicht eingenommen werden bei Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, Morbus Addison, Myasthenia gravis, myeloische Leukämie, Psoriasis, Erkrankungen, die eine kochsalzarme Diät erfordern, Herzrhythmusstörungen, zerebrale Krampfleiden sowie Störungen im Natriumhaushalt und Dehydratation.

Bei einer lebensbedrohlichen psychiatrischen Erkrankung und wenn andere therapeutische Maßnahmen erfolglos waren, kann Lithium unter besonderer Vorsicht den-

noch eingenommen werden. In diesem Fall sollte der Patient hospitalisiert sein und der Lithiumserumspiegel täglich kontrolliert werden.

Diuretika und Neuroleptika sollten nur unter besonderer Vorsicht während einer Lithiumtherapie eingesetzt werden (siehe 4.5 Wechselwirkungen).

Hinweise:

Vor einer Narkose oder Operation sollten Lithiumsalze 48 Stunden vorher abgesetzt werden (siehe 4.5: Wechselwirkungen mit neuromuskulär blockierenden Substanzen). Lithium kann anschließend sofort wieder verabreicht werden, wenn die Nierenfunktion und der Elektrolythaushalt normal sind.

Vor einer Elektrokrampftherapie sollten Lithiumsalze 48 Stunden vorher abgesetzt werden, um die Gefahr eines Delirs zu reduzieren. Dieses kann auftreten, wenn beide Therapien gleichzeitig verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern

Kinder unter 12 Jahren sollten nicht mit Lithium behandelt werden, da bei dieser Altersgruppe keine Daten zu Sicherheit/Wirksamkeit vorliegen.

Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

LITHIOFOR® darf nicht während einer Schwangerschaft angewendet werden (siehe 4.6).

Kontrolluntersuchungen

Einer gründlichen körperlichen Untersuchung zu Beginn der Behandlung mit Lithiumsalzen sollte sich eine sorgfältige Überwachung des Patienten während der Lithiummedikation anschließen. Folgende Untersuchungen sind durchzuführen:

1. **Serumlithiumspiegel:** Der Serumlithiumspiegel ist nach 8 Tagen der Lithiumtherapie zu bestimmen. Die Bestimmung wird während des ersten Monats einmal wöchentlich wiederholt, danach im ersten halben Jahr einmal monatlich und später in der Regel im vierteljährlichen Abstand. Längere Zwischenräume können nur in Ausnahmefällen toleriert werden.
Die Bestimmung der Serumlithiumspiegel sollte möglichst genau 12 Stunden nach der letzten Lithiumgabe erfolgen. Zweckmäßigerweise wird die Bestimmung am Morgen vor der weiteren Tablettengabe durchgeführt.
2. **Serumkreatinin:** Die Messung des Kreatinins im Serum sollte stets parallel zur Bestimmung der Lithiumkonzentration erfolgen.
3. **T₃, T₄, TSH:** jährliche Bestimmung ggf. TRH-Test
4. **Natrium, Kalium, Kalziumbestimmung:** jährlich
5. **Blutbild:** jährlich
6. **Körpergewicht und Halsumfang:** vierteljährliche Messung
7. **Blutdruckmessung**
8. **EKG:** jährlich
9. **EEG:** bedarfsweise, bzw. bei Gefahr von Wechselwirkungen bei Kombinationsbehandlung (z.B. mit Neuroleptika)
10. **24-Stunden Urinvolumen, Kreatinin-Clearance:** jährlich
11. **Urinanalyse**

12. ggf. Überprüfung der renalen Konzentrationsleistung (am. 28. Tag Desmopressin-Test).

Kürzere Untersuchungsintervalle bzw. außerplanmäßige Kontrollen des Serumlithiumspiegels können nötig sein bei:

- Begleiterkrankungen, die zu einer Veränderung des Serumlithiumspiegels führen können (z.B. starkes Erbrechen, hohes Fieber, heftige Durchfälle)
- Gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die den Serumlithiumspiegel beeinflussen können (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“)
- Übergang von der Mehrfachgabe auf die Einmalgabe
- Da im Alter die glomeruläre Filtrationsrate abnimmt und damit die Gefahr einer Intoxikation größer wird, ist bei älteren Patienten eine häufigere Kontrolle der Nierenfunktion notwendig.

Hinweise:

Bei den ersten Anzeichen einer Intoxikation (siehe 4.9) sollte Lithium abgesetzt werden. Auf eine ausreichende Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Dies gilt insbesondere für Patienten, die sich einer Abmagerungskur oder einer Diät unterziehen. Eine Langzeittherapie mit Lithium kann einhergehen mit einer Verminderung der renalen Konzentrationsfähigkeit, die sich in einem nephrogenen Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie äußert (siehe 4.8 Nebenwirkungen). In diesem Fall ist eine sorgfältige medizinische Betreuung notwendig, um eine Dehydratation mit daraus resultierender Lithium-Retention und Toxizität zu vermeiden. Nach Absetzen von Lithium ist dieser Zustand gewöhnlich reversibel.

Kombinationsbehandlung

Bei akuter Manie kann es zweckmäßig sein, Lithiumsalze mit Neuroleptika zu kombinieren (siehe 4.5 Wechselwirkungen). Auch bei schizoaffectiven Psychosen ist eine Langzeitbehandlung mit einer Kombination aus Lithiumsalz und Neuroleptikum oft erfolgreich.

Zur Intensivierung der antidepressiven Behandlung bei bestehendem depressiven Syndrom kann die kombinierte Gabe von Antidepressiva und Lithium einen synergistischen Effekt ergeben. Bei latenter Krampfbereitschaft ist wegen der Gefahr cerebraler Anfälle die Kombination von Lithium und Imipramin mit Vorsicht einzusetzen.

Durch zusätzliche Gabe eines Betablockers (z.B. Propranolol) kann der unter der Lithiumbehandlung häufig auftretende Tremor günstig beeinflusst werden; andererseits kann aber auch durch die Gabe des Betablockers das Auftreten eines grobschlägigen Tremors, als Zeichen einer Lithiumintoxikation, maskiert werden.

Zur Kombinationsbehandlung mit serotonergen Substanzen siehe 4.5 Wechselwirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Lithium mit einer Vielzahl von Arzneimitteln interagieren kann, ist stets besondere Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Gabe mit

anderen Medikamenten, insbesondere aber bei einer Kombination mit einem der im folgenden aufgeführten Arzneimittel (in diesen Fällen sind engmaschige Kontrollen des Serumlithiumspiegels und ggf. eine Dosisanpassung erforderlich):

Diuretika

- Thiazide, Kaliumsparende- und Schleifendiuretika: Erhöhung des Lithiumserumspiegels durch Verminderung der renalen Lithium-Clearance. Thiazide zeigen einen paradoxen antidiuretischen Effekt, der möglicherweise zur Wasserretention und Lithiumintoxikation führt.
- osmotisch wirkende Diuretika, Carboanhydraseinhibitoren einschließlich Acetazolamid: Erniedrigung des Lithiumserumspiegels.

Antiepileptika (z.B. Phenytoin); Methyldopa; trizyklische Antidepressiva: Erhöhung des Serumlithiumspiegels mit Gefahr von Neurotoxizität.

Neuroleptika (z.B. Haloperidol, Thiodazin):

Gehäuftes Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Vor allem bei höherer Neuroleptika-Dosierung sollte auf Nebenwirkungen der Medikamente besonders geachtet werden. Eine dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliche Enzephalopathie – charakterisiert durch Schwäche, Lethargie, Fieber, Zittern, Verwirrtheit, Delir, Krampfanfälle und Häufung extrapyramidalmotorischer Symptome, Leukozytose, Anstieg der Serumenzyme – ist in äußerst seltenen Fällen nach Kombinationsbehandlung mit Lithium und Neuroleptika aufgetreten. Unter bestimmten Umständen hat dieses Syndrom zum irreversiblen Hirnschaden geführt. Wegen eines möglichen Kausalzusammenhangs in diesen Fällen sollten die Patienten mit Kombinationstherapie von Lithium und Neuroleptika engmaschig kontrolliert werden, und bei ersten Anzeichen einer Neurotoxizität sollte Lithium sofort abgesetzt werden.

Substanzen, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinflussen können (MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, 5-HT-Agonisten):

Das Auftreten eines Serotonin-Syndroms (Bewusstseinsstörung, Ruhelosigkeit, Muskelzucken, gesteigerte Reflexe, Schweißausbruch, Frösteln und Zittern) wurde beschrieben. In diesem Falle ist die gesamte Medikation abzusetzen und ggf. eine (intensiv-) medizinische Behandlung einzuleiten.

Harnstoff, Xanthinpräparate (z.B. Theophyllin-haltige Antiasthmatica; durchblutungsfördernde Mittel wie Pentoxifyllin, Xantinolnicotinat) und alkalisierende Substanzen (z.B. NaHCO₃):

Erniedrigung des Serumlithiumspiegels durch erhöhte Lithiumausscheidung.

Neuromuskulär blockierende Substanzen: Verlängerung deren Wirkung durch Lithium (siehe Hinweis unter 4.4).

Kaliumjodid: Verstärkung eines möglichen strumigenen Effekts des Lithiums.

Metronidazol, nichtsteroidale Antireumatika (z.B. Indometazin), ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril):

Erhöhung der Lithiumserumkonzentration kann zur Lithiumtoxizität führen.

Tetrazykline: Sowohl Erhöhung als auch Erniedrigung des Serumlithiumspiegels wurden beschrieben.

Ca-Antagonisten (z.B. Diltiazem, Verapamil): Erhöhung der Lithiumtoxizität. Der Lithiumspiegel sollte deshalb im unteren therapeutischen Bereich liegen.

Beta-Blocker: siehe unter 4.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

LITHIOFOR® darf nicht während einer Schwangerschaft angewendet werden. Ein erhöhtes Fehlbildungs- und Komplikationsrisiko durch Lithium kann nicht ausgeschlossen werden. Vor Beginn der Behandlung mit LITHIOFOR® ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen, während der Behandlung ist eine sichere Empfängnisverhütung zu gewährleisten. Wenn dennoch eine Schwangerschaft eingetreten ist, kann die Behandlung mit Lithium dann fortgeführt werden, wenn es für die Patientin unbedingt erforderlich erscheint. Eine sorgfältige Dosisanpassung muss durch den Arzt vorgenommen werden und die Serumkonzentrationen von Lithium, die im Tagesverlauf auf gleichbleibend niedrigem Niveau liegen sollen (siehe 4.2), müssen engmaschig kontrolliert werden. In der Woche vor der Geburt soll die Dosis um 30–50% reduziert und bei Beginn der Wehenfähigkeit vollständig angesetzt werden, um eine Erhöhung des Lithiumspiegels aufgrund der geburtsbedingten Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt zu vermeiden. Nach der Geburt kann das ursprüngliche Therapieregime mit LITHIOFOR® fortgesetzt werden.

Da Lithium aus dem Blut in die Muttermilch übergeht, sollten die Vorteile einer Behandlung der Mutter mit dem Präparat während der Stillzeit gegen die Risiken für das Kind sorgfältig abgewogen werden.

Bei Einnahme von LITHIOFOR® nach der Geburt soll die Muttermilch in den ersten 2 Lebenswochen des Neugeborenen abgepumpt und verworfen werden. Beim Säugling ist auf Vergiftungssymptome wie Zyanose, Apathie, Blutdruckabfall, EKG-Veränderungen zu achten, die Serumkonzentration von Lithium ist zu kontrollieren und die Dehydratation des Säuglings ist unbedingt zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

LITHIOFOR® kann auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit des Auftretens und die Intensität der Nebenwirkungen ist im Allgemeinen vom Serumlithiumspiegel und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten auf

Lithium abhängig. Vorwiegend zu Beginn der Behandlung sind ein feinschlägiger Tremor, Polyurie, Polydipsie und Übelkeit möglich.

Meist klingen diese unerwünschten Wirkungen mit der Fortdauer der Behandlung oder nach Verringerung der Dosis ab. Insbesondere in den ersten 2 Jahren der Behandlung ist häufig eine Gewichtszunahme, z.T. dosisabhängig, zu beobachten. (Dem Patienten sollte geraten werden, den Genuss kalorienreicher Speisen und Getränke zu vermeiden.)

Bei therapeutischem Serumlithiumspiegel können Nebenwirkungen in folgenden Organsystemen auftreten:

Muskeln/Nervensystem:

Muskelschwäche, Myalgie, Arthralgie, Tremor, Faszikulationen, unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten, Ataxie, choreoathetotische Bewegungen, hyperaktive Sehnenreflexe, extrapyramidalmotorische Symptome, Synkopen, Krampfanfälle, verwaschene Sprache, Koordinationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Somnolenz, Gedächtnisverlust, Stupor, Koma, Halluzinationen, Geschmacksstörungen, Nystagmus, Gesichtsfeldausfälle, Pseudotumor cerebri, verschwommenes Sehen, Impotenz/sexuelle Dysfunktion. Eine Myasthenia gravis ist selten beobachtet worden.

Herz-Kreislauf:

Selten Arrhythmien (meist Bradykardie aufgrund von Sinusknotendysfunktion), Kreislaufversagen, Hypotonie, EKG-Veränderungen wie z.B. reversible Kurvenabflachung und T-Wellenumkehr, Ödeme, Raynaud-Syndrom.

Blut:

Leukozytose.

Gastrointestinaltrakt:

Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gastritis, Mundtrockenheit sowie exzessive Speichelproduktion.

Niere:

Initial Natrium- und Kaliumverlust durch die verminderte Natrium- und Kaliumreabsorption an den renalen Tubuli. Innerhalb einer Woche sollte die Na^+ - K^+ -Konzentration auf Ausgangsniveau zurückkehren.

Symptome eines nephrogenen Diabetes insipidus (siehe auch 4.4 Warnhinweise) sowie Harninkontinenz. Nach langjähriger Behandlung beobachtete morphologische Nierenveränderungen (z.B. interstitielle Fibrosen) sind in der Regel unspezifisch.

Endokrines System:

Euthyreote Struma, Hypo- sowie seltene Fälle von Hyperthyreosen, Hyperglykämie, Hyperparathyreoidismus, Hyperkalzämie.

Haut:

Sehr selten Alopezie, akneiforme Dermatosen, Follikulitiden, Pruritus. Exazerbationen von Psoriasis, Quincke-Ödem, Hautausschläge oder andere Zeichen von Überempfindlichkeit.

Zur Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens siehe 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.9 Überdosierung

a) **Symptome einer Überdosierung**

Die Lithiumtoxizität korreliert mit dem Serumlithiumspiegel. Im Allgemeinen treten Intoxikationen bei Serumlithiumspiegeln von 1,5 mmol/l an, verstärkt bei über 2,0 mmol/l auf, können aber bei empfindlichen Patienten bereits bei normalen oder bei geringen Erhöhungen des Serumlithiumspiegels auftreten.

Warn- und Initialsymptome einer Lithiumvergiftung können sein:

Polyurie, Polydipsie oder Durchfall, Erbrechen, Dehydratation, Muskelschwäche, erhöhter Muskeltonus, unfreiwillige Muskelzuckungen, Müdigkeit, Koordinations-, Konzentrations- und Artikulationsstörungen, Verwirrtheit, Somnolenz, Nystagmus, Tremor, Hyperreflexie.

Bei höheren Serumlithiumspiegeln: Tinnitus, verschwommenes Sehen, Ataxie, Apathie, evtl. kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, Kreislaufkollaps) und renale Störungen (in seltenen Fällen ein akutes Nierenversagen); in besonders schweren Fällen kann es zum zerebralen Anfall, zum Koma und zum tödlichen Ausgang kommen.

Bei den ersten Anzeichen einer Intoxikation sollte Lithium abgesetzt werden.

b) **Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**

Es gibt kein Antidot. Die Therapie einer Intoxikation sollte stationär durchgeführt werden. Regelmäßige Kontrollen der Lithiumkonzentration z.B. im Abstand von 6 Stunden (der Serumlithiumspiegel sollte innerhalb dieser Zeit um ca. 20% und nach 24 Stunden auf die Hälfte abfallen) sind von großer Bedeutung. Neben EEG- und EKG-Kontrollen, Überwachung der Nierenfunktion sowie eine Infektionsprophylaxe ist eine symptomatische Therapie mit Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr (Na^+ -Infusion!) angezeigt (Gabe von natriuretischen Diuretika vermeiden!). Falls der Serumlithiumspiegel nicht rasch genug abfällt (z.B. durch Ausscheidungsstörungen), der Allgemeinzustand des Patienten schlecht ist und/oder der Serumlithiumspiegel bei 3 mmol/l oder höher liegt empfiehlt sich eine Hämodialyse oder – wenn keine Möglichkeit dazu besteht – eine Peritonealdialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychopharmakon, Lithiumsalz
ATC-Code: N05A N01

Lithium-Ionen besitzen vielfältige Wirkungen auf Elektrolytverteilung, Intermediärstoffwechsel und hormonelle Regulation. Es ist jedoch noch nicht geklärt, welche dieser Effekte für die therapeutische Wirkung des Lithiums verantwortlich sind. Diskutiert wird ein Einfluss auf die Nervenzellmembranen und somit die Neurotransmitter-Freisetzung, sowie eine Beeinflussung der Aminosäurekonzentrationen des Gehirnstoffwechsels. Im ZNS verhindert Lithium in therapeutischen Konzentrationen die durch Depolarisation provozierte und von der Anwesenheit von Kalzium abhängige Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin. Gleichzeitig erfolgt eine leichte Hemmung der Wiederauf-

nahme und damit eine gesteigerte Inaktivierung dieser Katecholamine.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lithiumsulfat wird nach oraler Applikation innerhalb von 8 Stunden fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die maximalen Serumspiegel werden bei der retardierten Form nach etwa 4 Stunden erzielt. Bei der Langzeittherapie wird nach 5 bis 7 Tagen das Plateau der Lithium-Serumspiegel (steady state) erreicht. Die Permeationsfähigkeit in die Zellen entspricht der des Natriums, infolge ihrer geringeren Affinität zu den Ionenpumpen werden Lithium-Ionen jedoch wesentlich schlechter wieder aus den Zellen heraustransportiert. Die Konzentration im Liquor entspricht 50% der Serumkonzentration. Lithium-Ionen werden nicht an Plasmaeipweiße gebunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 24 Stunden, unterliegt jedoch in Abhängigkeit von der Natriumzufuhr, der Nierenfunktion und dem Lebensalter starken Schwankungen.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden nach der Applikation einer einzelnen Dosis eine initiale Halbwertszeit von 0,8 bis 1,2 Stunden und eine Schlusshalbwertszeit von 20 bis 27 Stunden beobachtet.

Die Elimination erfolgt zu 95% renal. 80% werden tubulär rückresorbiert, die Clearance beträgt somit etwa 20% der Kreatinin-Clearance. Die Rückresorptionsrate im Tubulusapparat der Niere hängt vom Natriumgehalt des Harnes ab. Bei Natrium-Ionen-Mangel werden Lithium-Ionen massiv retiniert, bei hoher Natrium-Konzentration ist die Lithium-Ionen-Ausscheidung geringgradig erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die therapeutische Breite von Lithiumsulfat ist relativ gering. Die ersten Symptome einer Intoxikation treten meist schon bei Serumspiegeln über 1,5 bis 2,0 mmol/l auf.

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Toxizität von Lithiumsulfat der anderer Lithiumsalze vergleichbar ist.

Die LD_{50} von Lithiumsulfat betrug nach oraler Applikation bei der Maus 150 mg/kg (berechnet als Lithium).

In Studien zur chronischen Toxizität beim Affen erwies sich Lithiumsulfat bei 26-wöchiger Applikation in einer täglichen Dosis von 1 mval Li^+ /kg als gut verträglich.

Untersuchungen der subchronischen und chronischen Toxizität anderer Lithiumsalze am Versuchstier ergaben Funktionsstörungen und Vergrößerungen der Schilddrüse, sowie Schädigungen der Niere und des ZNS.

Untersuchungen am Tier ergaben Hinweise auf ein reproduktionstoxikologisches und teratogenes Potential von Lithium. Bei Ratten, Mäusen und Schweinen wurden mehr intrauterine Resorptionen, kleinere Würfe und postpartal weniger überlebende Neugeborene beobachtet, bei Ratten und Mäusen traten desweiteren Knochenmissbildungen auf.

Untersuchungen in vitro und in Versuchstieren zeigten, dass Lithiumverbindungen in einem sehr hohen, zytotoxischen Dosisbereich Chromosomenmutationen induzieren

können. Unter klinischen Expositionsbedingungen ist das Auftreten solcher Effekte unwahrscheinlich.

Zum karzinogenen Potential von Lithium liegen keine gesicherten Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Poly[ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-(2-trimethylammonioethyl)methacrylchlorid] (1 : 2:0.1), Hypromellose, Magnesiumstearat, Wasser ger.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Tabletten-Blister in Faltschachteln.

Packung zu 50 Retardtabletten N 2

Packung zu 100 Retardtabletten N 3

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Vifor France SA
7 – 13 boulevard Paul-Emile Victor
F-92521 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tel.: 0033 1 41 06 58 90
Fax: 0033 1 41 06 58 99

Mitvertrieb

Vifor Pharma Deutschland GmbH
Baierbrunner Str. 29
D-81379 München
Tel.: 0049 89 324918 600
Fax: 0049 89 324918 601

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

5869.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.05.1985/17.07.2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2009

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin