

 15. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Carblit, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33495

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Carblit

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 tablet indeholder 300 mg lithiumcarbonat svarende til 56 mg Li+ (lig med 8,1 mmol Li+).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

1 tablet indeholder 57 mg lactose (som monohydrat)

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

Hvid, rund, plan tablet med skråkant og med delekærv på den ene side.

Diameter: 10 mm, tykkelse: 4 mm

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Mani
* Antimanisk behandling af bipolar lidelse og profylakse for at forhindre alvorlige, hyppige faser.
* Adjuverende behandling til antidepressiva ved svær depressiv lidelse.

Dette produkt er beregnet til brug hos voksne ≥18 år.

**4.2 Dosering og administration**

Lithiumcarbonat har et smalt terapeutisk vindue (0,6-1,2 mmol/L). Den terapeutiske dosis er individualiseret og bestemt af serum-lithiumniveauer (se pkt. 4.4 "Overvågning"). Patientens alder, vægt og nyrefunktion (kreatininclearance) bør tages i betragtning under dosering.

Profylaktisk behandling

Første uge: 1 tablet (300 mg (8,1 mmol)) bør administreres dagligt.

Efter 1 uge bestemmes serumlithiumkoncentrationen, og dosis justeres så 12 timers serum- lithiumkoncentrationen ligger på 0,6-0,8 mmol/l. Under vedligeholdelsesbehandling bestemmes serumlithiumniveauer hver 2.-6. måned (se pkt. 4.4).

Ved recidiv forøges dosis.

Akut mani

Startdosis bør være høj: 4-5 tabletter (1200-1500 mg (32,4 – 40,5 mmol)) dagligt fordelt på 4 doser.

Serumlithiumkoncentrationen bør kontrolleres i begyndelsen hver anden dag og bør ikke overstige 1,2 mmol/l. Efter ca. 1 uge halveres dosis (se pkt. 4.4).

Adjuverende behandling til antidepressiva ved svær depressiv lidelse

Startdosis: 1 tablet (300 mg (8,1 mmol)) 2 gange dagligt. Dosis bør justeres opad som angivet af plasma-lithiumniveauer (niveauer kan opnås 5 dage efter dosisjustering).

Vedligeholdelsesdosis: 2-3 tablets (600-900 mg (16,2-24,3 mmol)) dagligt fordelt på 1‑2 doser (for at reducere risikoen for nyreinsufficiens).

Målkoncentrationen af serumlithium ved adjuverende behandling til antidepressiva ligger i området 0,5‑0,8 mmol/l, men serumlithiumkoncentrationer på op til 1,2 mmol/l kan målrettes for optimal klinisk respons.

Ældre (>65 år)

På grund af lavere distributionsvolumen (Vd) for lithium skal dosis til ældre være lavere for at opnå en ønsket koncentration ved *steady state* (Css). På grund af det aldersrelaterede fald i glomerulær filtrationshastighed kan nedsat lithiumclearance desuden resultere i ændrede eller toksiske serumlithiumkoncentrationer hos ældre patienter. En nyrefunktionstest er nødvendig før behandlingsstart (kreatininclearance og/eller eGFR). Lithiumdoser bør reduceres med 25‑35 % hos ældre. Desuden anbefales øget overvågning af serumlithiumkoncentrationen.

Undersøgelser forud for lithiumbehandling

Et EKG før behandlingsstart er påkrævet hos patienter >40 år. (se også pkt. 4.4 for langtidsovervågning)

Serumcalcium og thyreoideafunktion skal monitoreres hos patienter før lithiumbehandling. En nyrefunktionstest er påkrævet for at afgøre, om der er nedsat nyrefunktion før behandlingsstart (måling af kreatininclearance og/eller eGFR). Øget monitoreringsfrekvens af serumlithiumkoncentrationer anbefales i tilfælde af nedsat nyrefunktion. (se også pkt. 4.4 for langtidsovervågning)

Pædiatrisk population

Børn og unge (< 18 år): Litiumkarbonat bør ikke administreres på grund af manglende erfaring.

Fedme

Lithium-clearance korrelerer signifikant med den samlede kropsvægt. Anbefalingen til overvægtige patienter er at starte behandlingen med lavere initialdoser af lithium. Vedligeholdelsesdosis bør vejledes af plasmakoncentrationsmålinger.

Administration

Carblit skal tages før eller efter måltider på foreskrevne fastsatte tidspunkter. Dette er nødvendigt for at holde lithiumniveauet i blodet konstant. (se også pkt. 4.4).

I tilfælde af utålelige eller alvorlige gastrointestinale bivirkninger, anbefales det at tage Carblit sammen med mad og/eller at reducere dosis. Når de gastrointestinale bivirkninger aftager, bør dosis gradvist øges til måldosis. Dog kan samtidig administration af lithium med mad og diæt ændre lithiumabsorptionen. Forsigtighed bør derfor udvises (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for lithiumcarbonat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Hjertesygdom (f.eks. risiko for arytmi inklusive Brugada syndrom eller mistænkt Brugada syndrom, hjerteinsufficiens)
* Medicinske tilstande forbundet med lavt natriumniveau i kroppen (f.eks. Addisons sygdom) eller natriummetabolismeforstyrrelse, saltfattig diæt
* Hypothyroidisme
* Svær nyreinsufficiens
* Keratosis follicularis (Dariers sygdom)
* Amning

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lithiumcarbonat har et smalt terapeutisk vindue, så tæt monitorering er påkrævet (se pkt. 4.2).

Terapeutiske effekter og de fleste bivirkninger er korreleret med serumlithiumkoncentrationer.

Monitorering

Periodisk monitorering af serumlithiumkoncentrationer er påkrævet under behandling med lithiumcarbonat.

Serumkoncentrationen af lithium skal måles hver 5. til 7. dag fra initiering, indtil stabilisering er opnået, medmindre hyppigere monitorering er indiceret. Derudover med jævne mellemrum i hele behandlingens varighed.

Ekstra monitorering af serumlithiumkoncentrationer er påkrævet ved ændring i dosis eller i natriumindtagelse.

For at bestemme lithiumkoncentrationen i blodet skal blodet udtages 12 ± 0,5 timer efter sidste dosis.

Regelmæssig monitorering af serumkalcium, skjoldbruskkirtelfunktion, nyrefunktion og EKG/hjerte hos patienter i lithiumbehandling er påkrævet.

På grund af risikoen for hyperparathyroidisme bør serumkalcium bestemmes før behandlingsstart, 6 måneder og 1 år efter behandlingsstart. Desuden bør der ved langtidsbehandling udføres årlige kontroller (se pkt. 4.8).

Administration, skema og effekt af diæt

Samtidig indtagelse af mad har en tendens til at øge lithiumabsorptionen sammenlignet med fastetilstande, selvom biotilgængeligheden af lithium reduceres af en kost med højt fedtindhold sammenlignet med en almindelig kost. Derfor bør der udvises forsigtighed med hensyn til lithiumadministration (dvs. følg instruktionerne til at tage før eller efter måltider) samt ved væsentlige ændringer i sammensætningen (dvs. type mad med et højt fedtindhold).

Ved ændring af diæten kræves yderligere monitorering af serumlithiumniveauet, indtil målserumkoncentrationen er nået.

Interkurrente sygdomme, tilstande ved ændret væske- og elektrolytbalance

Ekstra kontrol af serumlithiumkoncentrationen er nødvendig ved recidiv, svære bivirkninger, interkurrente sygdomme, episoder med opkast eller andre tilstande eller behandlinger, der medfører ændret væske- og elektrolytbalance, herunder behandling med diuretika. Patienter skal gøres opmærksomme på vigtigheden af at indrapportere, hvis der udvikles polyuri eller polydipsi.

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

Under disse omstændigheder skal behandlingen midlertidigt seponeres, eller dosis skal nedsættes og serumniveauet kontrolleres. Elektrolytforstyrrelser som følge af gastrointestinale, kardiovaskulær eller renal dysregulering kan føre til øget risiko for yderligere dysregulering og neurologiske komplikationer. På grund af den risiko, der er forbundet med dehydrering, bør der tilføres væske parenteralt til lithiumbehandlede patienter, som er i koma, som har voldsomme opkastninger, samt ved faste inden anæstesi.

Lithiumbehandling bør generelt seponeres 24-48 timer forud for større kirurgiske indgreb.

Beslutningen om at afbryde lithiumbehandlingen op til 72 timer før større operation bør dog overvejes under hensyntagen til risikoen for lægemiddelinteraktion med anæstesi, risiko for abstinenssymptomer og risiko for tilbagefald eller forværring af den mentale tilstand. Behandlingen bør genoptages postoperativt, når nyrefunktionen og væske-elektrolytbalancen er normaliseret. Ved mindre operationer kan lithium normalt fortsættes, hvis serumlithiumniveauerne ikke er i det toksiske område, nyrefunktionen er normal, samt væske/elektrolytstatus er stabil (se pkt. 4.5).

Lithium kan interagere med neuromuskulære blokerende midler og forstærke deres virkninger, hvilket kan forårsage forlænget paralyse. Tæt monitorering af neuromuskulær funktion er vigtig for at undgå komplikationer i forhold til længerevarende neuromuskulær blokade.

Eksisterende sygdomme

* Højere risiko for venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lithium (se pkt. 4.8). Patienter i behandling med antipsykotika har ofte erhvervede risikofaktorer for VTE. Derfor bør alle risikofaktorer for VTE klarlægges før og under behandling med Carblit og der bør tages forebyggende forholdsregler.
* Lithium kan afsløre eller forværre Brugada syndrom, som er en arvelig sygdom i hjertets natriumkanal med karakteristiske EKG-forandringer (højresidigt grenblok og forhøjelse af ST-segmentet i de højre prækordiale afledninger), hvilket kan forårsage hjertestop eller pludselig død. Lithium bør ikke administreres til patienter med Brugada syndrom eller en familiær anamnese med Brugada syndrom (se pkt. 4.3).
* Forsigtighed tilrådes hos patienter med en familiær anamnese med hjertestop eller pludselig død. Som en sikkerhedsforanstaltning er lithium kontraindiceret hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hos patienter med risikofaktorer for forlængelse af QT-intervallet (som omfatter hjertesygdom, bradykardi, skjoldbruskkirtelsygdom, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, hypokalcæmi. Samtidig behandling med QT-forlængende lægemidler skal være ledsaget af kontrol-EKG-monitorering (se pkt. 4.5 og 4.8).
* Et EKG er påkrævet hos patienter >40 år før behandlingsstart. (se pkt.4.2).
* Patienter med manifest epilepsi, alvorlig patologisk EEG og andre krampetilstande, lettere EKG-forstyrrelser, hypotension, neuromuskulære sygdomme som myasthenia gravis og psoriasis samt ældre bør følges nøje.
* Der er risiko for forværring af bipolare/maniske tilstande efter hurtig lithium seponering.

Patienter og deres pårørende bør informeres om symptomerne på lithiumforgiftning (se pkt. 4.9). Hvis disse opleves, bør lithiumbehandling afbrydes, og en læge bør konsulteres.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom karakteriseret ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom inhabilitet, påvirket bevidsthedsniveau og forhøjet serum kreatin fosfokinase er rapporteret hos patienter, der behandles med antipsykotika (herunder lithium) (se pkt. 4.8).

Hvis de nævnte symptomer opstår skal Carblit seponeres.

Nyretumorer

Der er rapporteret mikrocyster, onkocytomer og karcinom i nyrernes samlerør hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som har fået lithium i mere end 10 år (se pkt. 4.8).

Immunsystemet

Leukocytose i relation til lithiumbehandling samt en stigning i antinukleare antistoffer er blevet rapporteret (se pkt. 4.8). I tilfælde af en potentiel risiko for immunforstyrrelser bør patienten monitoreres periodisk.

Skjoldbruskkirtelfunktion

Sjældne tilfælde af åbenlys hypothyroidisme (nedsat fri thyroxin) eller hyppigere subklinisk hypothyroidisme (øget niveau af thyreoideastimulerende hormon) har lav klinisk relevans. Lejlighedsvise tilfælde af autoimmun thyroiditis (thyreoidea-autoantistoffer) er blevet beskrevet i forbindelse med lithiumbehandling. Hvis serum-TSH er over 10 mU/L, er der høj risiko for progression til åbenlys hypothyroidisme, og levothyroxinatrium bør ordineres, uanset om patienten er symptomatisk. Lithiumbehandling kan således fortsættes ved samtidig behandling med levothyroxinnatrium.

Skjoldbruskkirtlens funktion bør monitoreres før påbegyndelse af lithiumbehandling, efter 3 måneder og derefter hver 6.-12. måned efter påbegyndelse af behandlingen.

Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger kan forekomme ved påbegyndelse af behandling med lithium. Oftest er disse bivirkninger selvbegrænsende og aftager gradvist efter de første par uger (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis; dvs. det er i det væsentlige natriumfrit

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration lithium og følgende lægemidler kan føre til øgede lithiumkoncentrationer og en risiko for toksicitet:

* Lægemidler, der kan forårsage nyreinsufficiens, har potentiale til at få lithiumniveauerne til at stige og derved forårsage toksicitet. Hvis brugen af sådanne lægemidler er uundgåelig, skal lithiumserumniveauet monitoreres tæt og dosis tilpasses efter behov.
* Antiinfektiva: En stigning i lithiumkoncentration med kliniske tegn på toksicitet under samtidig administration af antiinfektiva såsom trimethoprim, metronidazol, tetracykliner, spectinomycin og levofloxacin er sjældent blevet rapporteret.
* Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmere: Serumlithiumkoncentrationer skal monitoreres hyppigere, hvis NSAID-behandling initieres eller seponeres. Kliniske tegn på toksicitet forbundet med en stigning i lithiumkoncentrationer under samtidig administration med rofecoxib og celecoxib er sjældent blevet beskrevet.
* Angiotensin II-antagonister (f.eks. losartan, irbesartan) og ACE-hæmmere (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril) hæmmer udskillelsen af natrium i urinen, hvilket kan føre til lithiumretention, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Afhængigt af serumkoncentrationerne skal lithiumdosis muligvis justeres.
* Diuretika: Natriumhæmmende diuretika (thiazider og loop-diuretika) kan nedsætte lithiumudskillelsen og forårsage lithiumforgiftning.
* Carbamazepin, phenytoin: Kan øge plasmakoncentrationerne af lithium.
* Andre lægemidler, der påvirker elektrolytbalancen, f.eks. steroider, kan ændre lithiumudskillelsen og bør derfor undgås.

Samtidig administration af følgende lægemidler med lithium kan føre til nedsat plasmakoncentration af lithium og en risiko for tab af effekt:

* Natriumbicarbonat
* Xanthiner (theophyllin, koffein): Serumlithium reduceres med 20-30 % på grund af øget renal clearance under samtidig administration med theophyllin. Interaktionen kan forårsage tab af effekt. Når teophyllinbehandlingen stoppes, er der risiko for lithiumforgiftning, hvis lithiumdosis blev øget under samtidig behandling.
* Indtagelse af koffein kan øge den renale clearance af lithium. Potentiel lithiumforgiftning kan ses i tilfælde af koffeinabstinenser efter langvarig samtidig indtagelse, med en resulterende 20-25 % stigning i serumlithiumkoncentrationen.
* Carboanhydrasehæmmere (f.eks. acetazolamid).

Andre interaktioner

* Antipsykotika (f.eks. haloperidol, olanzapin, clozapin): Ekstrapyramidale motoriske symptomer og forvirring er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter kombinationsbehandling med store doser antipsykotika. Typiske antipsykotika i kombination med lithium kan forårsage alvorlige ekstrapyramidale motoriske lidelser (pseudoparkinsonisme).
* Lægemidler, der kan interferere med serotoninmetabolismen (f.eks. MAO-hæmmere eller selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRIer) såsom citalopram; og noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRIer), tricykliske antidepressiva eller visse opioider (f.eks. buprenorphin): Samtidig administration kan forårsage serotonergt syndrom med søvnforstyrrelser, agitation og tremor og i alvorlige tilfælde myoklonus, temperaturstigning og forvirring.
* Jodforbindelser: Den thyreostatiske effekt forstærkes.
* Neuroleptika og antidepressiva: Øget virkning ved samtidig administration med lithium. Kombinationsbehandling med antidepressiva kan accentuere håndtremor, som muligvis kan behandles med betablokkere (f.eks. propranolol).
* Curare-lignende lægemidler (muskelafslappende lægemidler) og anæstesilægemidler: Kombinationen af lithium og ikke-depolariserende blokkere resulterer i en synergistisk hæmning af neuromuskulær transmission. På den anden side forlænger lithium latensen (tid til indtræden) og varigheden af neuromuskulær blokade produceret af både depolariserende og ikke-depolariserende neuromuskulære blokademidler. Se pkt. 4.4.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyrestudier har vist, at lithium påvirker graviditet og fosterudvikling, hvilket resulterer i nedsat vaskulogenese og skeletabnormiteter (se pkt. 5.3). Derfor er ultralyds- og EKG-overvågning af fosteret påkrævet, hvis lithium administreres.

Lithium krydser placenta og når samme koncentration i fosteret som hos moderen. Under graviditet er lithiumsalte klassificeret som kategori D (positivt bevis på risiko).

Lithiumcarbonat bør ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen opvejer de mulige risici for fosteret. Brug af lithium tæt på termin kan medføre alvorlig, men oftest reversibel, toksicitet hos den nyfødte.

Lithiumforgiftning forekommer hos nyfødte børn af mødre, som har terapeutiske lithiumniveauer i blodet, eller som har modtaget lithiumbehandling i den prænatale periode i de sidste uger af graviditeten: Lav Apgar-score, cyanose, hypotoni, respirationsdepression, sløvhed, muligvis gulsot og hjerte og skjoldbruskkirtel dysfunktion. De nyfødte bør derfor overvåges nøje. Hvis lithiumbehandling er strengt nødvendig, skal dosis halveres en uge før den forventede termin, mens behandlingen bør seponeres fra moderens smerter begynder til dagen efter fødslen, da serumlithiumniveauer kan svinge.

Amning

Lithium udskilles i modermælk. Amning bør derfor afbrydes under behandling med Carblit.

Fertilitet

Dyrestudier har påvist bivirkninger på mandlig fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Dette lægemiddel påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

Lithium kan forårsage forstyrrelser af CNS (se pkt. 4.8). Patienter bør derfor advares om de mulige farer, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, især i den første fase af behandlingen.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er normalt forbundet med serumlithiumkoncentrationer og er mindre almindelige hos patienter med plasmalithiumkoncentrationer under 1,0 mmol/l.

Bivirkningerne anføres nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenserne defineres som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasser** | **MedDRA term** |
| --- | --- |
| Blod og lymfesystem |  |
| *Ikke kendt* | Reversibel leukocytose, mild agranulocytose |
| Det endokrine system |  |
| *Meget almindelig* | TSH-stigning, struma |
| *Almindelig* | Hypothyreose, subklinisk hypothyreose, hyperparathyroidisme |
| *Ikke kendt* | Thyrotoksikose, hyperthyreose (efter ophør eller nedsat behandling) |
| Metabolisme og ernæring  |  |
| *Meget almindelig* | Vægtøgning  |
| *Almindelig* | Polydipsi |
| Psykiske forstyrrelser |  |
| *Almindelig* | Konfusion, døsighed |
| Nervesystemet |  |
| *Almindelig* | Fin håndtremor, let nedsat koncentration og reaktionsevne |
| *Ikke almindelig* | Reversible parkinsonlignende symptomer, hovedpine, svimmelhed |
| *Sjælden*  | Malignt neuroleptikasyndrom, EEG-ændringer  |
| Hjerte |  |
| *Almindelig* | T-tak affladning i EKG |
| *Ikke almindelig* | Ændret sinusaktivitet, atrioventrikulært blok, arytmi |
| Vaskulære sygdomme |  |
| *Ikke kendt* | Venøs tromboemboli, herunder tilfælde af pulmonær emboli og tilfælde af dyb venøs trombose, har været rapporteret  |
| Mave-tarm-kanalen  |  |
| *Almindelig* | Diaré, kvalme, mavesmerter (specielt under de første behandlingsuger) |
| Hud og subkutane væv |  |
| *Almindelig* | Akne |
| *Ikke almindelig* | Psoriasis (forværring eller forekomst af), alopeci |
| *Ikke kendt* | Lichenoid lægemiddelreaktion |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |
| *Ikke almindelig* | Muskelsvaghed |
| Nyrer og urinveje |  |
| *Meget almindelig* | Nefrogen diabetes insidipus |
| *Almindelig* | Polyuri |
| *Ikke kendt* | Mikrocyster, onkocytomer og karcinomer i samlerørene i nyrerne (ved langvarig behandling) (se pkt. 4.4)Nedsat nyrefunktion (ved langvarig behandling) |
| **Det reproduktive system og mammae**  |  |
| *Ikke kendt* | Seksuel dysfunktion |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode**  |  |
| *Ikke kendt* | Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6)  |
| Immunsystemet |  |
| *Ikke kendt* | Stigning i antinukleære antistoffer (se pkt. 4.4) |
| Øjne |  |
| *Ikke kendt* | Synsforstyrrelser |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |
| *Almindelig* | Ødem |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Toksiske bivirkninger kan forventes ved serum-lithium-koncentrationer på ca. 1,5 mmol/l, selvom de kan forekomme ved lavere koncentrationer. De kræver øjeblikkelig seponering af behandlingen og bør altid overvejes meget alvorligt.

Naive patienter, som ikke tidligere har været udsat for lithium, kan have risiko for akut toksicitet primært på grund af overdosering.

Patienter i langvarig lithiumbehandling kan opleve kronisk toksicitet, som kan udvikle sig gradvist over tid og ofte opstår på grund af faktorer, der nedsætter nyrefunktionen eller lithiumclearance (såsom dehydrering, lægemiddelinteraktion eller ændringer i sundhedstilstand).

Resultater fra studier med rotter indikerede, at patienter, der allerede er på lithium, kan være mere følsomme over for lithiumforgiftning end patienter, der er naive over for lithium, da de maksimale serum- og hjernekoncentrationer kan være forsinket, hvilket resulterer i længere varighed af høj lithiumeksponering hos patienter, der allerede er i behandling med lithium.

Symptomer

Mild til moderat toksicitet omfatter grov tremor, sløvhed, træthed, forvirring, agitation, delirium, takykardi, sløret tale, fascikulationer, hypertoni, kvalme, opkastning og diarré.

Alvorlig toksicitet omfatter bevidsthedssvækkelse, koma, epilepti­for­me krampeanfald, hypertermi, hypotension, EEG- og EKG-forandringer, risiko for nyresvigt og død.

Behandling

Patientens tilstand kræver intensiv pleje, udover justering af salt- og væskebalance, vedligeholdelse af cirkulation og respiration og administration af symptomgivende lægemidler, kan peritonealdialyse eller hæmodialyse være påkrævet i de mest alvorlige tilfælde.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, antipsykotika, ATC-kode: N05AN01.

Lithium er en monovalent kation. Lithiumcarbonat er carbonatsaltet af lithium, et blødt alkalimetal, med antimaniske og hæmatopoietiske aktiviteter.

Virkemåden af lithium er endnu ikke klarlagt. Det udøver sin virkning i flere retninger. Lithiums terapeutiske virkning kan skyldes en række virkninger, lige fra inhibering af enzymer såsom glykogensyntase kinase 3, inositolphosphataser eller modulering af glutamatreceptorer:

Som følge heraf reducerer lithium omsætningen af noradrenalin og dopamin og hæmmer udviklingen af superfølsomhed af dopaminreceptorer over for effekten af antipsykotika, og disse kan være forbundet med antimaniske effekter.

Ved højere koncentrationer hæmmer lithium også adenylatcyclaseaktivitet. Dette kan forklare den thyrotoksiske effekt og antagonismen af nyrevirkningen af det antidiuretiske hormon, da både TRH- og ADH-receptorer binder til adenylatcyclase.

Subklinisk hypothyroidisme (øget niveau af thyreoidea-stimulerende hormon) har lav klinisk relevans for lithiums potentielle virkninger på skjoldbruskkirtelfunktionen.

Lithiumterapirelateret leukocytose såvel som stigning i antinukleære antistoffer er blevet beskrevet som serumlithiumkoncentrationsrelaterede bivirkninger. Lithiums potentielle effekt på immunsystemet kan berettige periodisk kontrol, især hos patienter med immunforstyrrelser i deres sygehistorie.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Lithium absorberes let fra mave-tarm-kanalen med en biotilgængelighed på 80-100 %. Maksimal plasmakoncentration opnås indenfor 1-2 timer for standard frigivelsesdosisformer efter oral administration. Der er direkte proportionalitet mellem den administrerede dosis og serumkoncentrationen.

Fordeling

Lithium fordeles i kropsvæsken (Vd 0,7-1,0 l/kg). Det krydser blod-hjerne-barrieren langsomt. Ved *steady state* er lithiumkoncentrationen i cerebrospinalvæsken 40-50 % af plasmaniveauerne.

Biotransformation og elimination

Plasmakoncentrationer afhænger af nyrefunktionen, mulige diætrestriktioner (f.eks. en diæt med lavt natriumindhold), patientens somatiske tilstand og andre lægemiddelbehandlinger (f.eks. diuretika). Lithium udskilles hovedsageligt uomdannet gennem nyrerne som en fri ion i urinen med en plasmahalveringstid på 16-30 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I reproduktionstoksikologiske undersøgelser hos rotter forårsagede lithium i klinisk relevante doser en reduktion i fostervægten, antallet af levende fostre, forsinket udvikling af skelettet og nyretoksicitet hos nyfødte ved maternelle toksiske doser. Hos hanrotter forårsagede lithium morfologiske og histologiske ændringer i sædrørets epitel og spermatider ved doser, der er sammenlignelige med human dosering og reduceret testikelvægt og sædproduktion ved doser mere end 20 gange højere end den humane administrerede dosis. I forsøg med rotter har lithium forårsaget histopatologiske ændringer i nefroner og forstørrelse af skjoldbruskkirtlen. Høje koncentrationer af lithium er potentielt teratogene hos rotter og mus.

Yderligere indsendte non-kliniske data afslørede ikke klinisk relevante bivirkninger af lithiumbehandling, som ikke allerede er nævnt her eller beskrevet i andre afsnit af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Talcum (E553b)

Carboxymethylstivelsesnatrium (type A)

Povidon

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gennemsigtig, ravgul glasflaske med LDPE/HDPE-skruelåg og integreret silicagel tørremiddel.

Pakningsstørrelse: 100 tabletter

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

XGX Pharma ApS

Frederiksgade 11, st.th

1265 København

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69697

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-