

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LITHIOFOR 83 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält:

83 mg Lithium als 660 mg Lithiumsulfat entsprechend 12 mmol Li<sup>+</sup>.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weißer längliche Tablette (16,2 x 8,7 mm) mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Rezidivprophylaxe der bipolaren Störung und Episoden einer Major Depression
- Behandlung der manischen Episode, ggf. in Kombination mit Antipsychotika

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

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 eingenommen 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: 6 mmol Lithium täglich;

3. + 4. Tag: 6 mmol Lithium zweimal täglich (entsprechend 12 mmol Lithium);

5. + 6. Tag: 6 mmol Lithium morgens und 12 mmol Lithium abends (entsprechend 18 mmol Lithium);

Anschließend 12 mmol Lithium zweimal täglich (entsprechend 24 mmol Lithium).

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. Höhere Serumlithiumspiegel (1,0 – 1,2 mmol/l) können bei einigen Patienten in der Akutphase nötig sein, mit sorgfältiger Überwachung auf mögliche Nebenwirkungen.

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

Die Einnahme von LITHIOFOR sollte immer zu einer festgesetzten Zeit (z.B. morgens und abends mit einem Zeitabstand von 10-12 Stunden) erfolgen.

Alternativ kann die gesamte Tagesdosis auch als **Einmalgabe vor dem Schlafengehen** eingenommen 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 12 mmol täglich. Eine erste Serumspiegelkontrolle sollte ebenfalls nach einer Woche durchgeführt werden.

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.

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.

#### *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)

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

LITHIOFOR ist zum Einnehmen.

Die Retardtabletten sollen unzerkaut mit reichlich Wasser eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, akutes Nierenversagen, schwere Niereninsuffizienz, akuter Herzinfarkt, vorhandenes Brugada-Syndrom oder familiärer Hintergrund von Brugada-Syndrom, ausgeprägte Hyponatriämie

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

LITHIOFOR sollte in folgenden Fällen nicht eingenommen werden, es sei denn, es handelt sich um eine lebensbedrohliche psychiatrische Erkrankung und wenn andere therapeutische Maßnahmen erfolglos waren. Außerdem sollte der Patient in diesen Fällen hospitalisiert sein und der Serumlithiumspiegel täglich kontrolliert werden: bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, unbehandelter Schilddrüsenunterfunktion, Morbus Addison, Myasthenia gravis, myeloische Leukämie, Psoriasis,

Erkrankungen, die eine natriumarme Diät erfordern, Herzrhythmusstörungen, angeborenem Long-QT-Syndrom oder dieser Krankheit in der Familienanamnese und bei Patienten mit bekannter erworbener QT-Verlängerung, Epilepsie sowie Störungen im Natriumhaushalt und Dehydratation.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-intervall-Verlängerung (z.B. nicht korrigierte Hypokaliämie, Bradykardie) ist Vorsicht geboten, ebenso bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Diuretika und andere Antihypertensiva, bestimmte Antipsychotika sowie nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel sollten nur unter besonderer Vorsicht während einer Lithiumtherapie eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Hinweise:

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

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

#### Kontrolluntersuchungen

Einer gründlichen körperlichen Untersuchung zu Beginn der Behandlung mit Lithiumsalzen sollte sich eine sorgfältige Überwachung des Patienten während der Lithiumtherapie 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, Calciumbestimmung*: jährlich
5. *Blutbild*: jährlich
6. *Körpergewicht und Halsumfang*: vierteljährlich
7. *Blutdruckmessung*
8. *EKG*: jährlich
9. *EEG*: bedarfsweise, bzw. bei Gefahr von Wechselwirkungen bei Kombinationsbehandlung (z.B. mit Antipsychotika)
10. *24-Stunden Urinvolumen, Kreatinin-Clearance*: jährlich
11. *Urinanalyse*
12. ggf. *Überprüfung der renalen Konzentrationsleistung* (am. 28. Tag Desmopressin-Test).
13. *Ultraschalluntersuchung der Nieren nach Langzeitbehandlung (mehr als 10 Jahre)*: jährlich

#### **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 Arzneimitteln, die den Serumlithiumspiegel beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.5)

- Dosisänderung
- Übergang von der Mehrfachgabe auf die Einmalgabe
- Umstellung auf andere lithiumhaltige Arzneimittel
- 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.
- Unregelmäßiger Nahrungsaufnahme

#### Hinweise:

Bei den ersten Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 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 Abschnitt 4.8). 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.

Bei Langzeittherapie wurde sehr selten eine chronische tubulo-interstitielle Nephropathie beobachtet, die irreversibel sein kann, weshalb bei Lithiumtherapie eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen wird.

#### *Nierentumoren:*

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren Lithium erhalten haben, wurden Fälle von Mikrozysten, Onkozytomen und Karzinomen der Sammelrohre der Niere berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die länger als 10 Jahre mit Lithium behandelt werden, sollten regelmäßig Ultraschalluntersuchungen der Nieren durchgeführt werden (siehe Kontrolluntersuchungen).

## **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 Arzneimitteln, 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):

#### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die den Lithiumspiegel erhöhen

Die gleichzeitige Behandlung mit folgenden Substanzen erhöht den Serumlithiumspiegel und kann zu einer Lithiumtoxizität führen:

#### *Thiazide, Kaliumsparende und Schleifendiuretika:*

Erhöhung des Serumlithiumspiegels durch Verminderung der renalen Lithiumclearance.

Thiazide zeigen einen paradoxen antidiuretischen Effekt, der möglicherweise zur Wasserretention und Lithiumintoxikation führt.

*Metronidazol, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (z.B. Diclofenac, Indometacin) inkl. COX-2-Hemmer (z.B. Celecoxib) , ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Beta-Blocker:*

Erhöhung des Serumlithiumspiegels kann zur Lithiumtoxizität führen. Siehe Abschnitt 4.4.

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.

### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die den Lithiumspiegel erniedrigen

Eine Erniedrigung des Serumlithiumspiegels durch erhöhte Lithiumausscheidung kann bei gleichzeitiger Behandlung mit folgenden Substanzen auftreten:

*Harnstoff, Xanthinpräparate* (z.B. Theophyllin-haltige Antiasthmatica; durchblutungsfördernde Mittel wie Pentoxiphyllin, Xantinolnicotinat), *alkalisierende Substanzen* (z.B. NaHCO<sub>3</sub>) und Calcitonin:

Erniedrigung des Serumlithiumspiegels durch erhöhte Lithiumausscheidung.

*Osmotisch wirkende Diuretika, Carboanhydraseinhibitoren einschließlich Azetazolamid, Dorzolamid und Brinzolamid:*

Erniedrigung des Serumlithiumspiegels.

### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Neurotoxizität verursachen

Die gleichzeitige Behandlung mit folgenden Arzneimitteln kann zum Auftreten von Neurotoxizität führen:

*Antiepileptika* (z.B. Phenytoin); *Methyldopa*; *trizyklische Antidepressiva* (z.B. Imipramin):

Erhöhung des Serumlithiumspiegels mit Gefahr von Neurotoxizität. Bei latenter Krampfbereitschaft ist wegen der Gefahr zerebraler Anfälle die Kombination von Lithium und Imipramin mit Vorsicht einzusetzen.

*Antipsychotika* (z.B. Haloperidol, Thioridazin, Clozapin):

Gehäuftes Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Vor allem bei höherer Antipsychotika-Dosierung sollte auf Nebenwirkungen der Arzneimittel besonders geachtet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika und Lithium kann das Risiko des Auftretens eines malignen neuroleptischen Syndroms erhöhen, das tödlich verlaufen kann. Eine dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliche Enzephalopathie – charakterisiert durch Schwäche, Lethargie, Fieber, Zittern, Verwirrtheit, Delirium, Krampfanfälle und Häufung extrapyramidal-motorischer Symptome, Leukozytose, Anstieg der Serumenzyme – ist in seltenen Fällen nach Kombinationsbehandlung mit Lithium und Antipsychotika 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 Antipsychotika engmaschig kontrolliert werden und bei ersten Anzeichen einer Neurotoxizität sollten beide Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

*Arzneimittel, 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 sind alle Arzneimittel abzusetzen und ggf. eine medizinische Behandlung auf der Intensivstation einzuleiten.

*Calcium-Antagonisten* (z.B. Diltiazem, Verapamil):

Erhöhung der Lithiumtoxizität. Der Lithiumspiegel sollte deshalb im unteren therapeutischen Bereich liegen.

### Weitere Wechselwirkungen

*Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern*, z.B. Antiarrhythmika Klasse IA (Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (Amiodaron, Sotalol), Cisaprid, Antibiotika wie Erythromycin, Antipsychotika, wie beispielsweise Thioridazin oder Amisulprid.

*Neuromuskulär blockierende Arzneimittel:*

Verlängerung deren Wirkung durch Lithium (siehe Hinweis unter Abschnitt 4.4).

#### *Kaliumjodid:*

Verstärkung eines möglichen strumigenen Effekts des Lithiums.

#### *Tetrazykline:*

Sowohl Erhöhung als auch Erniedrigung des Serumlithiumspiegels wurden beschrieben.

#### *Alkohol:*

Alkohol könnte die Freisetzung des Wirkstoffes aus LITHIOFOR nachteilig beeinflussen; gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

LITHIOFOR sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, vor allem während des 1. Trimesters, es sei denn, die Weiterbehandlung wird für dringend erforderlich gehalten.

Untersuchungen am Tier haben ein reproduktionstoxikologisches und teratogenes Potential von Lithium gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass Lithium das fötale Risiko für kardiale Anomalien, insbesondere das Ebstein-Syndrom und andere Anomalien, erhöht.

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 Abschnitt 4.2), müssen engmaschig kontrolliert werden. In der Woche vor der Geburt soll die Dosis um 30-50% reduziert und bei Beginn der Wehentätigkeit vollständig abgesetzt werden, um eine Erhöhung des Lithiumspiegels aufgrund der geburtsbedingten Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt zu vermeiden. Nach der Geburt kann die ursprüngliche Therapie mit LITHIOFOR fortgesetzt werden, da das Risiko eines Rezidivs der bipolaren Störung postpartum deutlich erhöht ist.

Nach einer Behandlung im 1. Trimester wird eine sonographische Feindiagnostik und fetale Echokardiographie empfohlen.

Neugeborene können Zeichen einer Lithiumintoxikation zeigen, wie Zyanose, Lethargie, schlaffer Muskeltonus, Blutdruckabfall oder EKG-Veränderungen. Eine sorgfältige Überwachung des Neugeborenen nach Lithium-Exposition in der Schwangerschaft ist erforderlich und Serumlithiumspiegel müssen, wenn notwendig, genau kontrolliert werden. Darüber hinaus ist eine Hypothyreose auszuschließen.

### *Stillzeit*

Da Lithium in die Muttermilch übergeht, sollte während der Stillzeit die Behandlung mit LITHIOFOR eingestellt 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, Lethargie, 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Häufigkeit des Auftretens und die Intensität der Nebenwirkungen ist im Allgemeinen vom Serumlithiumspiegel und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten auf Lithium abhängig. Die therapeutische Breite zwischen therapeutischen und toxischen Dosen ist sehr eng.

**Vorwiegend zu Beginn der Behandlung** kann es zu den folgenden unerwünschten Wirkungen kommen, die aber meist mit der Fortdauer der Behandlung oder nach Verringerung der Dosis abklingen:

Sehr häufig: feinschlägiger Tremor

Häufig: Polyurie, Polydipsie und Übelkeit

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.)

Auch bei therapeutischem Serumlithiumspiegel können Nebenwirkungen in folgenden Organsystemen auftreten:

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufigkeit nicht bekannt: Leukozytose

### Endokrine Erkrankungen:

Häufig: Euthyreote Struma, Hypothyreose

Gelegentlich: Autoimmunthyreoiditis

Selten: Hyperthyreosen

Sehr selten: Hyperparathyreoidismus

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: Gewichtszunahme

Häufig: Hyperkalzämie, Hypermagnesiämie

Häufigkeit nicht bekannt: Hyperglykämie

### Psychiatrische Erkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Halluzinationen, Somnolenz, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen

### Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Tremor

Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschwäche, Faszikulationen, unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten, Ataxie, choreoathetotische Bewegungen, hyperaktive Sehnenreflexe, extrapyramidalmotorische Symptome, Ohnmacht, Krampfanfälle, verwaschene Sprache, Koordinationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Stupor, Bewusstlosigkeit, Geschmacksstörungen, Pseudotumor cerebri, Myasthenia gravis

### Augenerkrankungen:

Häufig: Brennen, Juckreiz und Tränen der Augen

Häufigkeit nicht bekannt: Photophobie, Blepharospasmus, Apraxie, Gesichtsfeldausfälle, Nystagmus, verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen:

Sehr häufig: EKG-Veränderungen wie z.B. reversible Kurvenabflachung und T-Wellenumkehr

Selten: Arrhythmien (meist Bradykardie aufgrund von Sinusknotendysfunktion)

Sehr selten: Verlängerungen des QT-Intervalls

Gefässerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Kreislaufversagen, Hypotonie, Ödeme, Raynaud-Syndrom, Demaskierung eines vorhandenen Brugada-Syndroms.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Metallischer Geschmack im Mund und Mundtrockenheit

Häufig: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerz

Häufigkeit nicht bekannt: Gastritis sowie exzessive Speichelproduktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Alopezie, akneiforme Dermatosen, Follikulitiden, Pruritus, Exazerbationen von Psoriasis, Quincke-Ödem, Hautausschläge oder andere Zeichen von Überempfindlichkeit

Häufigkeit nicht bekannt: Lichenoide Arzneimittelreaktion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Gelenk- und Muskelschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

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

Häufig: nephrogener Diabetes insipidus (siehe auch Abschnitt 4.4), verminderte glomeruläre Filtrationsrate

Sehr selten: nephrotisches Syndrom, progressive Niereninsuffizienz. Nach langjähriger Behandlung beobachtete morphologische Nierenveränderungen (z.B. interstitielle Fibrosen) sind in der Regel unspezifisch.

Häufigkeit nicht bekannt: Harninkontinenz, Mikrozysten, Onkozytome und Karzinome der Sammelrohre der Niere (bei Langzeitbehandlung) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufigkeit nicht bekannt: Impotenz/sexuelle Dysfunktion

Zur Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens siehe Abschnitt 4.7.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.



## 4.9 Überdosierung

### 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 normalem oder bei geringfügig erhöhtem Serumlithiumspiegel 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.**

### 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<sup>+</sup>-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: Psycholeptika; Antipsychotika; Lithium  
ATC-Code: N05A N01

Lithiumionen 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 Aminosäure-Konzentrationen des Gehirnstoffwechsels. Im ZNS verhindert Lithium in therapeutischen Konzentrationen die durch Depolarisation provozierte und von der Anwesenheit von Calcium abhängige Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin. Gleichzeitig erfolgt eine leichte Hemmung der Wiederaufnahme und damit eine gesteigerte Inaktivierung dieser Katecholamine.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption:

Die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Lithiumsulfat aus der Retardtablette Lithiofor beträgt 80 – 90%.

Lithiumsulfat wird nach oraler Anwendung innerhalb von 8 Stunden fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

#### Verteilung:

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 Serumlithiumspiegel (steady state) erreicht. Die Permeationsfähigkeit in die Zellen entspricht der des Natriums, infolge ihrer geringeren Affinität zu den Ionenpumpen werden Lithiumionen jedoch wesentlich schlechter wieder aus den Zellen heraustransportiert. Die Konzentration im Liquor entspricht 50% der Serumkonzentration. Lithiumionen werden nicht an Plasmaproteine gebunden.

#### Elimination:

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 Einnahme 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 Urins ab. Bei Natriummangel werden Lithiumionen massiv retiniert, bei hoher Natriumkonzentration ist die Lithiumionenausscheidung geringgradig erhöht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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 des Weiteren 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 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.),  
Hypromellose,  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung (PVC/PE/PVdC-Folie und Aluminiumfolie)

Packungen zu 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Vifor France  
100-101 Terrasse Boieldieu  
Tour Franklin La Défense 8  
F-92042 Paris La Défense 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 ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Mai 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2002

## **10. STAND DER INFORMATION**

November 2019

## **11. VERSCHREIBUNGSSTATUS**

Verschreibungspflichtig