

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LITHIUM CARBONICUM GSK 250 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 250 mg litu węgla (*Lithii carbonas*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 120,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej do kremowej, okrągłe, z oznakowaniem LC po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Węglan litu jest wskazany w leczeniu epizodu maniakalnego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, w zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych lub zmniejszaniu nasilenia i częstotliwości kolejnych epizodów manii u chorych ze stanami maniakalnymi w wywiadzie jak również w zapobieganiu występowania epizodów depresji w zaburzeniach depresyjnych nawracających.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ze względu na mały współczynnik terapeutyczny węgla litu, indywidualną dawkę należy wyznaczyć na podstawie pomiaru stężenia litu w surowicy krwi i uzyskiwanej poprawy klinicznej. Dawka dobową wynosi zwykle 0,5 do 1,25 g węgla litu w dawkach podzielonych. Dawkę dobową należy zwiększać stopniowo. W początkowym okresie terapii stężenie litu w surowicy należy kontrolować co najmniej 1 raz w tygodniu. Zalecane jest utrzymanie stężenia litu w surowicy w zakresie 0,5 - 0,8 mmol/l (zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych). Po osiągnięciu wymaganego stężenia kontrolę można przeprowadzać rzadziej, co miesiąc lub co 2 miesiące; podczas remisji co 2 - 3 miesiące.

W ostrych stanach chorobowych (maniakalnych) stosuje się dawkę 1,5 do 2,0 g na dobę – stężenie kationów litu w osoczu krwi powinno wynosić od 0,6 do 1,2 mmol/l. Po ustąpieniu ostrej fazy dawkę należy natychmiast zmniejszyć.

Dawka dobową powinna być dzielona co najmniej na 3 części.

W przypadku pominięcia jednej dawki nie należy podwajać następnej.

Stosowanie u dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Planowane odstawianie litu

Zaleca się stopniowe odstawianie litu (przez okres przynajmniej 2 tygodni), ponieważ może to opóźnić nawrót objawów choroby podstawowej.

Przerwanie leczenia litem z powodu toksyczności

W przypadku pojawienia się pierwszych objawów toksyczności, leczenie powinno być natychmiast przerwane (patrz pkt. 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość (uczulenie) na substancję czynną lub pozostałe składniki produktu,
- ciężka niewydolność nerek,
- świeżo przeżyty zawał mięśnia sercowego,
- organiczne uszkodzenia mózgu,
- białaczka,
- ciąża (działanie teratogenne w I trymestrze),
- okres karmienia piersią (lit przenika do mleka matki).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksycznych, lit nie powinien być podawany pacjentom, u których występuje:

- ciężka niewydolność nerek,
- choroba sercowo-naczyniowa,
- nieleczona niedoczynność tarczycy,
- niewyrównany sód wynikający z odwodnienia,
- choroba Addisona,
- zmniejszona podaż soli z dietą.

Szczególnie ostrożnie należy stosować lit w chorobie Parkinsona, zaburzeniach czynności węzła zatokowego i przewodnictwa zatokowo-komorowego, padaczce, łuszczycy, wrodzonej nużliwości mięśni, cukrzycy, schizofrenii.

Przed rozpoczęciem leczenia litem wskazana jest ocena czynności tarczycy, nerek, serca (zapis EKG), oznaczenie stężenia sodu i glukozy w surowicy krwi.

Zespół Brugadów

Lit jest inhibitorem kanałów sodowych mięśnia sercowego, podczas jego stosowania może ujawnić się uwarunkowany genetycznie zespół Brugadów. Z tego względu należy unikać stosowania litu u pacjentów z zespołem Brugadów. W razie braku alternatywnej metody terapii i podjęcia decyzji o rozpoczęciu leczenia litem, należy je prowadzić w warunkach klinicznych i przeprowadzić badanie EKG na początku leczenia i okresowo w jego trakcie.

Wpływ na nerki

Ponieważ lit hamuje wychwyt zwrotny sodu z kanałków nerkowych, dlatego w czasie terapii należy ostrzec pacjenta o konieczności zapewnienia odpowiedniej ilości sodu i wody w diecie. W przypadku biegunki, nadmiernego pocenia (np. w czasie infekcji) może być konieczne zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie terapii.

Zmiany histologiczne (w tym nefropatię kanałkowo-mięszową odnotowano po przedłużonym leczeniu litem. Zmiany te mogą prowadzić do zaburzenia czynności nerek. Nie wiadomo, czy te zmiany są zawsze odwracalne po zaprzestaniu stosowania litu. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, przyjmujących lit od ponad 10 lat, obserwowano przypadki mikrotorbieli, gruczolaka kwasochłonnego (onkocytoma) oraz raka kanałków zbiorczych nerki (patrz punkt 4.8).

Terapia elektrowstrząsami

Odnotowano przypadki zwiększonego ryzyka neurologicznych działań niepożądanych (np. delirium, przedłużone napady i dezorientacja) podczas stosowania u pacjentów leczonych litem terapii elektrowstrząsami (ECT). Jeśli połączone leczenie litem i elektrowstrząsami jest wskazane klinicznie, należy stosować elektrowstrząsy ostrożnie, a pacjenta należy ściśle monitorować.

Terapia połączona

Należy ściśle monitorować pacjentów, którzy razem z litem otrzymują neuroleptyki pod kątem wczesnych objawów toksyczności neurologicznej i szybkiego zakończenia leczenia w przypadku pojawienia się tych objawów. W bardzo rzadkich przypadkach jednoczesne stosowanie litu i neuroleptyków może spowodować pojawienie się objawów psychicznych i neurologicznych (tj. delirium, napady lub zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych), które mogą być podobne lub identyczne jak objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego. W niektórych przypadkach, objawy kończyły się nieodwracalnym uszkodzeniem mózgu.

Toksyczność

Leczenie litem należy natychmiast przerwać, jeśli wystąpią pierwsze objawy toksyczności, które obejmują:

- zaburzenia sercowo-naczyniowe np. wydłużenie QT/QTc w badaniu EKG
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe np. biegunka, wymioty i odwodnienie
- zaburzenia neurologiczne np. ataksja, drżenie, hipertonia, mimowolne skurcze mięśniowe, neuropatia obwodowa, osłabione lub nieobecne odruchy głębokie, hiperrefleksja, zaburzenia mowy, splątanie, senność i oczopląs.

Rzadko zgłaszano ostrą niewydolność nerkową w wyniku toksycznego działania litu.

Osoby w podeszłym wieku

Lit powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u osób w podeszłym wieku, ze względu na to, że ta grupa pacjentów jest szczególnie wrażliwa na toksyczność litu na skutek zaburzeń czynności nerek i wydalania (patrz pkt. 4.2).

Pogorszenie stanu klinicznego i ryzyko samobójstwa związane z depresją i zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

U pacjentów z depresją lub zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi może wystąpić pogorszenie objawów depresyjnych i (lub) pojawić się mogą myśli i zachowania samobójcze niezależnie czy pacjent przyjmuje leki przeciwdepresyjne czy nie. Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w związku z możliwością pogorszenia stanu klinicznego i pojawienia się myśli i zachowań samobójczych, zwłaszcza na początku leczenia lub w czasie zmiany dawki leku.

Pacjenci z dużym ryzykiem wystąpienia myśli i prób samobójczych (pacjenci z zachowaniami lub myślami samobójczymi w wywiadzie, młodzi dorośli i pacjenci, którzy przed rozpoczęciem terapii wykazywali znacznego stopnia nasilenie myśli samobójczych), powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być ostrzeżeni o potrzebie kontroli w związku z możliwością pogorszenia ich stanu klinicznego i (lub) pojawienia się myśli/zachowań samobójczych lub myśli o samouszkodzeniu. W przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej.

U pacjentów, u których wystąpi pogorszenie stanu klinicznego (w tym wystąpienie nowych objawów) i (lub) pojawią się myśli/zachowania samobójcze, zwłaszcza jeśli objawy te, pojawią się nagle, będą znacznie nasilone lub nie będą częścią dotychczas zgłaszanych przez pacjenta objawów, należy rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego, w tym możliwość przerwania leczenia.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje ze zwiększeniem stężenia litu w surowicy

Następujące leki podwyższają stężenie litu w stanie stacjonarnym i mogą spowodować objawy toksyczności:

- metronidazol,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna, ketoprofen) w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy II,
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę I,
- antagoniści receptora angiotensyny II,
- leki moczopędne (patrz także niżej), zwłaszcza tiazydowe i amiloryd.

Interakcje ze zmniejszeniem stężenia litu w surowicy

Zmniejszenie stężenia litu w surowicy krwi można zaobserwować podczas jednoczesnego stosowania litu z następującymi lekami:

- mocznik,
- ksantyny (aminofilina, kofeina, teofilina i inne),
- związki alkalizujące (np. węglan sodu),
- oraz leki moczopędne - inhibitory anhidrazy węglanowej.

Interakcje powodujące neurotoksyczność

Następujące leki mogą nasilać objawy pozapiramidowe i powodować objawy neurotoksyczności (takie jak ataksja, drżenie, hipertonia, mimowolne skurcze mięśniowe, hiperrefleksja, zaburzenia mowy, splątanie, senność i oczopląs):

- neuroleptyki (chloropromazyna i inne pochodne fenotiazyny, haloperidol), patrz punkt 4.4,
- karbamazepina,
- metyldopa,
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny stosowane łącznie z solami litu, mogą nasilać jego toksyczne działanie, prowadząc do wystąpienia objawów zespołu serotoninowego, takich, jak drżenia, zawroty głowy, pobudzenie, stan splątania, biegunki,
- leki z grupy antagonistów kanału wapniowego,
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Inne interakcje

Lek może nasilać i wydłużać działanie leków zwiotczających niezależnie od ich mechanizmu działania, zarówno konkurencyjnych (np. pankuronium), jak i depolaryzujących (sukcynylocholina) oraz w rzadkich przypadkach wywołuje napady wrodzonej nuzliwości mięśni. Lit nasila hamujące czynność tarczycy działanie dużych dawek jodu.

Istnieją doniesienia o hamowaniu przez lit działania pochodnych amfetaminy.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W surowicy krwi, podczas leczenia litem, mogą być zwiększone stężenia:

- glukozy,
- hormonu przytarczyc i wapnia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Lit przenika przez łożysko.

Nie należy stosować litu w ciąży, zwłaszcza w I trymestrze.

Stosowanie litu w czasie ciąży, zwłaszcza w I trymestrze, wiąże się ze zwiększoną częstością występowania wad wrodzonych, szczególnie w układzie sercowo - naczyniowym.

Karmienie piersią

Brak jest odpowiednich badań przeprowadzonych na kobietach karmiących oraz odpowiednich badań na temat wpływu litu na reprodukcję u zwierząt.

Lit przenika do mleka matki, ze względu na możliwość wystąpienia objawów zatrucia u dziecka, w trakcie terapii karmienie piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ lit może powodować zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, np. senność, zawroty głowy lub omamy należy ostrzec pacjenta o niebezpieczeństwie podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
bardzo często ($>1/10$); często (≥ 100 do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość występowania działań niepożądanych nie jest znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Wystąpienie i nasilenie działań niepożądanych zależą od wrażliwości pacjenta oraz stężenia leku w surowicy krwi.

W POCZĄTKOWYM OKRESIE LECZENIA stosunkowo często występują drżenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie siły mięśniowej, uczucie znużenia. Podczas kontynuowania leczenia objawy te stają się mniej nasilone. Zanotowano występowanie następujących działań niepożądanych o nieznanej częstości występowania:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	leukocytoza
Zaburzenia endokrynologiczne:	wole, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	hiperglikemia, hiperkalcemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja
Zaburzenia psychiczne:	omamy, senność, zaburzenia pamięci
Zaburzenia układu nerwowego:	drgawki, drżenia mięśniowe (drobnofaliste i grubofaliste), ataksja, ruchy choreoatetotyczne, zaburzenia przewodnictwa nerwowego, wzmożenie odruchów ścięgniowych, objawy pozapiramidowe, napady drgawkowe, niewyraźna mowa, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), oczopląs, osłupienie, śpiączka, guz rzekomy mózgu, bóle głowy, zaburzenia smaku, <i>myasthenia gravis</i>
Zaburzenia oka:	zaburzenia widzenia – mroczki, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca:	arytmia, bradykardia, zaburzenia czynności węzła zatokowego, obrzęki obwodowe, zmiany EKG – odwracalne spłaszczenie i odwrócenie załamka T
Zaburzenia naczyniowe:	niewydolność krążenia obwodowego, niedociśnienie, objaw Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit:	nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej żołądka, ślinotok, suchość błon śluzowych jamy ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	łysienie, trądzik, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, świąd, nasilenie łuszczycy, wysypka, owrzodzenia, nadmierne rogowacenie skóry, inne objawy nadwrażliwości skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	objawy cukrzycy nerkowo pochodnej, nietrzymanie moczu, po długotrwałym leczeniu litem zmiany histologiczne (w tym nefropatia kanalikowo-miąższowa) oraz zaburzenia czynności nerek Mikrotorbiele, gruczolak kwasochłonny nerki (onkocytoma), rak kanalików zbiorczych nerki (w leczeniu długotrwałym) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:	impotencja, zaburzenia seksualne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	obrzęki

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Stężenia toksyczne litu są zbliżone do stężeń terapeutycznych. Każde przedawkowanie litu powinno być uznawane za potencjalnie groźne. U pacjentów leczących się przewlekle litem nawet niewielkie przedawkowanie może doprowadzić do poważnej toksyczności, ponieważ tkanki pozanaczyniowe są już nasycone litem.

Objawy

Pojawienie się objawów może być opóźnione. Szczyt objawów może pojawić się nawet dopiero po 24 godzinach, szczególnie u pacjentów, którzy nie są leczeni litem przewlekle lub przyjęli produkt o przedłużonym uwalnianiu. Objawy są podobne do tych opisanych w punkcie 4.8. W poważnych przypadkach mogą nastąpić napad padaczki, śpiączka i śmierć.

Toksyczność litu i nasilenie objawów są proporcjonalne do stężenia litu w surowicy krwi. W ostrych zatruciach występują nasilone wymioty, biegunka, niezdolność ruchowa, drgawki i śpiączka, często zaburzenia rytmu serca i wstrząs, co może być przyczyną zagrożenia życia. Podczas długotrwałego leczenia objawy zatrucia rozwijają się zwykle stopniowo. Przyczyną może być nieregularne zażywanie leku, zmiany w gospodarce wodno-elektrolitowej wskutek zmian podaży NaCl, zwiększona utrata sodu w następstwie zastosowania leków moczopędnych lub nadmiernego pocenia.

W przypadku stężeń 1,5 – 2 mmol/l (12 godzin po ostatnim zażyciu leku) występuje: biegunka, drzenie grubofaliste i włókienkowe, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia mowy, niezborność ruchowa.

W przypadku stężeń 2 - 3 mmol/l występują stany splątania, drgawki, zaburzenia pamięci, oczopląs, śpiączka, nawet śmierć.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

Nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku zatrucia litem. Należy przerwać leczenie litem natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów zatrucia. Należy włączyć leczenie wspomagające i objawowe. Decydujące jest poprawienie równowagi wodno-elektrolitowej. Stwierdzono, że irygacje jelita są pomocne w przypadku pacjentów, którzy połknęli duże ilości produktu o przedłużonym uwalnianiu.

W przypadkach ciężkiego zatrucia litem skuteczna jest hemodializa i należy ją rozważyć u wszystkich pacjentów z widocznymi objawami neurologicznymi. Po zatrzymaniu dializy należy spodziewać się pojawienia znacznego wzrostu stężenia litu w surowicy krwi, w związku z tym konieczne mogą być przedłużone lub powtórzone zabiegi. Hemodializę należy zastosować u pacjentów z ciężkimi objawami bez względu na stężenie litu w surowicy.

Poziom litu w surowicy powinien być monitorowany. Poprawa kliniczna trwa dłużej niż obniżenie stężeń litu w surowicy.

Węgiel aktywowany nie absorbuje litu.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne z zaleceniami szpitalnymi lub zgodnie z zaleceniami krajowego centrum zatruc.

W lżejszych przypadkach wystarcza odstawienie leku na okres 1 - 2 dni i ewentualne zwiększenie podaży NaCl i wody (wznowienie leczenia należy rozpocząć od mniejszych dawek, należy kontrolować stężenia litu w surowicy).

W ciężkich zatruciach stosuje się płukanie żołądka, kontroluje gospodarkę wodno-elektrolitową oraz czynność układu krążenia i oddychania.

Niezbędne jest również zwiększenie wydalania litu z ustroju (za pomocą hemodializy, ewentualnie poprzez wymuszoną diurezę - np. za pomocą mannitolu) i równoczesne zwiększenie podaży sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, sole litu.

Kod ATC: N05A N01

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania litu nie jest w pełni poznany. Przyjmuje się, że hamuje on transport sodu do wnętrza neuronu co zaburza wywołane przez depolaryzację (wapniowo-zależne) uwalnianie noradrenaliny i dopaminy (ale nie serotoniny) w ośrodkowym układzie nerwowym. Równocześnie lit ma w pewnym stopniu hamować wychwyty zwrotne wymienionych amin katecholowych.

U pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i zaburzeń depresyjnych nawracających węglan litu leczy objawy epizodu maniakalnego i zapobiega jego występowaniu, a także zapobiega nawrotom epizodów depresyjnych lub zmniejsza nasilenie objawów w obydwu postaciach zaburzeń afektywnych, normalizując i stabilizując nastrój.

U osób zdrowych lit nie wywiera działania psychotropowego.

Ponadto sole litu hamują działanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) jak również wpływ tyreotropiny na tarczycę, co jest przyczyną części objawów niepożądanych.

W narządach obwodowych (nerki, tarczyca) sole litu hamują pobudzający wpływ hormonów (wazopresyny-ADH i tyreotropiny-TSH) na cyklazę adenylową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Węglan litu jest niemal w całości wchłaniany z przewodu pokarmowego, wchłanianie jest jednak powolne i trwa ok. 8 godzin. Maksymalne stężenia osiągane są po 2 - 4 godzinach. Objętość dystrybucji wynosi ok. 0,7 l/kg, lit nie wiąże się z białkami i jest niemal w całości (ok. 95%) wydalany z moczem (niewielkie ilości 4 – 5% wydalane są z potem). Okres biologicznego półtrwania jest długi, wynosi ok. 19 h, wykazuje jednak duże różnice osobnicze (13 - 33 godziny) i zależy od wieku pacjenta, stanu jego nerek i czasu leczenia litem. U osób w podeszłym wieku klirens nerkowy litu jest zmniejszony, a okres półtrwania wydłużony. Niedobór sodu (i wody) nasila wchłanianie zwrotne litu w kanalikach bliższych, wydłuża okres eliminacji (w warunkach prawidłowych klirens nerkowy ok. 30 ml/h/kg), co prowadzi do zwiększenia stężeń w osoczu. W leczeniu manii terapeutyczne stężenia litu wynoszą 0,8 - 1,2 mmol/l, w zapobieganiu nawrotom choroby skuteczne są stężenia mniejsze: 0,5 - 0,8 mmol/l.

Ze względu na mały współczynnik terapeutyczny węglanu litu, indywidualną dawkę dobową leku należy określić na podstawie zalecanego stężenia litu w osoczu zmierzonego po 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki oraz tolerancji leku przez chorego.

Działanie lecznicze występuje po 1 - 3 tygodniach podawania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie po dawkach uważanych za przekraczające maksymalne dawki podawane ludziom w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Toksyczność po podaniu dawki jednokrotnej

Większość badań toksyczności ostrej litu została wykonana na gryzoniach. Wartość LD₅₀ dla myszy po dootrzewnowym podaniu roztworu chlorku litu wynosiła 17 mmol/kg mc. Większą śmiertelność zaobserwowano u szczurów karmionych paszą o obniżonej zawartości sodu.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Myszy zatrutowe codziennie dootrzewnowo dawką chlorku litu 12,5 mmol/kg mc. padały po 21 dniach. Tak jak opisano wcześniej śmiertelność była wyższa po zastosowaniu diety o obniżonej zawartości sodu.

Działanie teratogenne

W badaniach dotyczących teratogennego działania litu przeprowadzonych na gryzoniach wykazano różne rodzaje zaburzeń w rozwoju płodu: zmniejszoną liczebność miotu, niższą masę ciała noworodków, częste resorpcje płodu, zniekształcone żebra, zaburzenia kostnienia czaszki, rozszczep podniebienia.

Działanie mutagenne

Działanie mutagenne litu badano u myszy, którym podawano dootrzewnowo dwukrotnie cytrynian litu w dawce 1,1 g/kg mc. Obserwowano u nich uszkodzenia chromosomów. W badaniach obejmujących testy *in vitro* i *in vivo* nie wykazano mutagennego działania podchlorynu litu stosowanego jako środek dezynfekujący.

Działanie rakotwórcze

Brak jest danych dotyczących rakotwórczego działania litu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia ziemniaczana
Powidon K-30
Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od wilgoci.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z polietylenu (HDPE) z polietylenowym zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi z pierścieniem gwarancyjnym lub z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi z wkładką indukcyjną w tekturowym pudełku.

60 tabletek (jeden pojemnik po 60 sztuk).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
telefon (61) 8601-200 fax (61) 8675-717

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1487

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

11.12.1972 r./ 22.07.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO