ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hypnorex retard 400 mg Retardtabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält:
400 mg Lithiumcarbonat (entsprechend 10,8 mmol Lithium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Weiße, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „HNX“ auf der anderen Seite.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung und Episoden einer Major Depression.
- Bei bestimmten akuten Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva.
- Therapie der manischen Episode.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Bei einem Lithium-Serumspiegel von 0,5 bis 1,2 mmol/l erreicht Lithium in der Regel seine volle Wirksamkeit.
Jeder Patient ist individuell und zu Beginn der Behandlung einschleichend auf Lithium einzustellen, in Abhängigkeit von den Lithium-Serumspiegeln und dem klinischen Ansprechen. Die Dosis, die notwendig ist, um den Lithium-Serumspiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs zu erhalten, variiert von Patient zu Patient. Die minimale effektive Dosis sollte angestrebt und erhalten werden.

Folgendes Basisschema wird empfohlen
Erster bis dritter Tag: täglich 1 Retardtablette Hypnorex retard (entsprechend 10,8 mmol Lithium).
Vierter bis siebter Tag: 2-mal täglich 1 Retardtablette Hypnorex retard (entsprechend 21,6 mmol Lithium). Danach sollte die Tagesdosis je nach Alter der Patienten in Abhängigkeit vom Lithium-Serumspiegel und therapeutischen Effekt bestimmt werden.

Kontrolle der Lithium-Serumspiegel
Der Lithium-Serumspiegel ist etwa eine Woche nach Beginn der Lithiumtherapie zu bestimmen. Die Bestimmung der Lithium-Serumspiegel sollte möglichst genau 12 Stunden nach der letzten Einnahme

erfolgen. Zweckmäßigerweise wird die Bestimmung am Morgen vor der weiteren Tablettengabe durchgeführt.
Die Bestimmung wird bis zum Erreichen der optimalen therapeutischen Dosierung (in der Regel während der ersten 4 Wochen) ein Mal wöchentlich wiederholt, danach im ersten halben Jahr ein Mal monatlich und später in der Regel alle 2 bis 3 Monate. Zusätzliche Messungen sollten nach einer Dosisänderung, bei der Entwicklung von Begleiterkrankungen, bei Anzeichen von manischen oder depressiven Rückfällen, nach signifikanten Änderungen in der Natrium- oder Flüssigkeitseinnahme oder beim Auftreten von Zeichen einer Lithium-Intoxikation durchgeführt werden.

Prophylaxe
Für die Prophylaxe ist meist ein Lithium-Serumspiegel von 0,5 bis 0,8 mmol/l ausreichend. Der Lithium-Spiegel darf 1,5 mmol/l nicht überschreiten. Die optimalen Lithium- Serumspiegel können von Patient zu Patient variieren. Eine Dosisreduktion während einer Langzeitbehandlung sollte in möglichst kleinen Schritten erfolgen, da bereits bei Verminderungen des Lithium-Serumspiegels um mehr als 0,2 mmol/l Rückfälle beobachtet wurden.

Therapie der manischen Episode
Während der Akutphase der Behandlung kann der Lithium-Serumspiegel bis zu 1,2 mmol/l betragen. Er darf 1,5 mmol/l nicht überschreiten. Während einer akuten manischen Phase, in der Lithium besser toleriert wird, kann der Lithium-Serumspiegel abfallen und somit eine Dosiserhöhung erforderlich werden. Die Lithiumtoleranz kann mit dem Abklingen der manischen Symptome sinken und erfordert dann wieder eine Dosisreduzierung.
Sobald eine Besserung der klinischen Symptomatik erreicht ist, sollte die Dosis auf die prophylaktische Dosis reduziert werden.

Art der Anwendung
Hypnorex retard Retardtabletten sollten unzerkaut möglichst in 2 Einzeldosen jeweils morgens und abends (bei einer einmaligen Einnahme pro Tag immer abends) mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Eine Teilung der Tablette an der Bruchrille ist zur Dosisanpassung möglich.
Die Lithiummedikation sollte immer zu einer festgesetzten Zeit eingenommen werden. Falls eine Einnahme versäumt wurde, sollte der Patient mit der Einnahme der nächsten Dosis bis zu dieser festgesetzten Zeit warten. Die versäumte Einnahme sollte jedoch nicht mit einer doppelten Dosis ausgeglichen 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.

Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung:
Die Unterbrechung einer erfolgreichen Lithium-Prophylaxe kann in kürzester Zeit zu Rückfällen führen. Falls das Lithiumsalz abgesetzt werden soll, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, um die Rezidivgefahr zu verringern.

Umstellung auf andere lithiumhaltige Arzneimittel
Vor der Umstellung auf ein anderes Lithium-Präparat ist der Lithium-Serumspiegel zu überprüfen. Danach sollte die Lithium-Therapie mit einer täglichen Dosis begonnen werden, die der Dosis des vorhergehenden Lithium-Präparates am ehesten entspricht. Da die Bioverfügbarkeit verschiedener lithiumhaltiger Arzneimittel unterschiedlich ist, entspricht die Umstellung auf eine andere lithiumhaltige Zubereitung einer neu beginnenden Behandlung und ist entsprechend zu überwachen.

Hinweis
Eine sorgfältige klinische Überwachung des Patienten sowie regelmäßige Kontrollen des Lithium-Serumspiegels sind dringend erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz werden anfängliche Dosen von ½ bis 1 Retardtablette (entsprechend 5,4 bis 10,8 mmol Lithium) empfohlen sowie ggf. bei einer Dosiserhöhung kleinere Steigerungen um ½ bis 1 Retardtablette nach 3 bis 5 Tagen.
Da Lithium hauptsächlich renal eliminiert wird, kann es bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer signifikanten Akkumulation von Lithium kommen. Daher muss bei Patienten mit leichter und mäßiger Niereninsuffizienz unter Lithium-Gabe der Lithium-Serumspiegel engmaschig überwacht werden und ggf. die Dosis angepasst werden, um den Lithium-Serumspiegel im geforderten Bereich zu erhalten (siehe auch Abschnitt 4.4).
Wenn eine regelmäßige und engmaschige Überwachung der Lithium-Serumspiegel und der Plasma-Kreatinin-Spiegel nicht möglich ist, darf Lithium bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Lithium kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten oder Patienten, die weniger als 50 kg wiegen
Bei älteren Patienten (über 65 Jahre) oder Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, ist erfahrungsgemäß eine niedrigere Dosis für die gleiche Wirksamkeit ausreichend. Ein Lithium-Serumspiegel über 0,6 mmol/l sollte nach Möglichkeit vermieden werden.
Ältere Patienten neigen besonders zu Lithium-Intoxikationen und können bei Lithium-Serumspiegeln, die gewöhnlich von jüngeren Patienten toleriert werden, Nebenwirkungen erfahren.
Bei älteren Patienten kann auf Grund der abnehmenden Nierenfunktion und der dadurch verringerten Lithium-Elimination der Lithium-Serumspiegel leicht toxische Werte erreichen. Der Lithium-Serumspiegel älterer Patienten sollte daher häufiger kontrolliert werden als im Regelfall empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von lithiumhaltigen Arzneimitteln bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da bei dieser Altersgruppe keine Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es sollte immer die minimale effektive Dosis von Lithium verwendet werden.

Bei den ersten Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.9) muss Lithium sofort abgesetzt werden. Patienten sind über diese Anzeichen aufzuklären und sollen angehalten werden, bei deren Auftreten den behandelnden Arzt aufzusuchen und den Lithiumspiegel bestimmen zu lassen.

Bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Schilddrüsenunterfunktion, Dehydratation, Erkrankungen mit gestörtem Natriumhaushalt und bei natriumarmer Diät ist Vorsicht geboten.

Patienten sollten vor Beginn der Lithium-Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage aufweisen.

Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Myasthenia gravis, myeloischer Leukämie, Psoriasis sowie zerebralen Anfallsleiden. Wenn das EEG pathologische Werte zeigt, ist bei zusätzlicher neuroleptischer Behandlung größte Vorsicht geboten.
Bei einer lebensbedrohlichen psychiatrischen Erkrankung und wenn andere therapeutische Maßnahmen erfolglos waren, kann Lithium unter besonderer Vorsicht bei diesen Erkrankungen

dennoch eingenommen werden. In diesem Fall sollte der Patient hospitalisiert sein und der Lithium-Serumspiegel täglich kontrolliert werden. Gegebenenfalls muss eine Dosisanpassung erfolgen.

Kontrolluntersuchungen:
Zu Beginn der Behandlung mit Lithiumsalzen sollte eine gründliche körperliche Untersuchung und während der gesamten Behandlungsdauer eine sorgfältige Überwachung des Patienten erfolgen. Folgende Untersuchungen sind durchzuführen:

1. Lithium-Serumspiegel: siehe Abschnitt 4.2, „Dosierung“.
2. Serum-Kreatinin: Die Messung des Kreatinins im Serum sollte stets parallel zur Bestimmung der Lithiumkonzentration erfolgen.
3. Schilddrüsenfunktionstests (T_3, T_4, TSH, ggf. TRH-Test): jährlich.
4. Natrium-Kalium-Calciumbestimmung: 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. Gegebenenfalls Überprüfung der renalen Konzentrationsleistung (Desmopressin-Test).
13. Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen der Nieren nach Langzeitbehandlung (mehr als 10 Jahre): jährlich.

Kürzere Untersuchungsintervalle bzw. außerplanmäßige Kontrollen können nötig sein bei:

- Begleiterkrankungen, die zu einer Veränderung des Lithium-Serumspiegels führen können (z. B. starkes Erbrechen, hohes Fieber, heftige Durchfälle).
- gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die den Lithium-Serumspiegel beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.5).
- 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.

Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt
Die Patienten sollten angewiesen werden, folgende Zustände dem behandelnden Arzt zu berichten: Polyurie, Polydipsie, Brechreiz, Erbrechen, Durchfall, übermäßiges Schwitzen sowie Erkrankungen, die zu einer Dehydratation oder einem Salzverlust führen können (fieberhafte Infekte, Gastroenteritiden, Harnwegsinfektionen). In diesen Fällen ist der Lithium-Serumspiegel sorgfältig zu überwachen und, wenn nötig, eine Dosisanpassung vorzunehmen. Beim Auftreten von Infektionen sollte ggf. auch ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Zusätzlich zur Kontrolle der Lithium-Serumspiegel ist eine Kontrolle der Nierenfunktion (Serumharnstoff, Serumkreatinin, Eiweißausscheidung) erforderlich.

Auf ausreichende Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Dies gilt insbesondere für Patienten, die sich einer Abmagerungskur oder einer Diät unterziehen, sowie bei sehr heißem Wetter oder wenn das Arbeitsumfeld eine erhöhte Flüssigkeits- und Elektrolytversorgung erfordert.

Nierenfunktionsstörungen/Nierentumoren
(siehe auch unter Abschnitt 4.2 „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

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.

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 diesen Patienten sollten auch nach Beendigung der Therapie regelmäßige Ultraschalluntersuchungen der Nieren durchgeführt werden.

Krampfanfälle
Im Falle der gleichzeitigen Einnahme von Lithium mit Arzneimitteln, die die epileptische Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika, Theophyllin), oder bei Epileptikern kann das Risiko für Krampfanfälle steigen.

Benigne intrakraniale Hypertension
Es wurde über Fälle von benigner intrakranialer Hypertension berichtet. Patienten sollten aufgeklärt werden, anhaltende Kopfschmerzen und/oder Sehstörungen zu berichten (siehe Abschnitt 4.8).

QT-Verlängerung
Vorsichtshalber sollte Lithium bei Patienten mit angeborener QT-Verlängerung vermieden werden; 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 Abschnitte 4.5 und 4.8).

Brugada-Syndrom
Lithium kann ein Brugada-Syndrom, eine erbliche Erkrankung des kardialen Natriumkanals mit charakteristischen EKG-Veränderungen (Rechtsschenkelblock und ST-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen), demaskieren oder verschlimmern, was zu Herzstillstand oder plötzlichem Herztod führen kann.
Lithium wird bei Patienten mit bekanntem Brugada-Syndrom oder Brugada-Syndrom in der Familienanamnese nicht empfohlen. Bei Patienten mit Herzstillstand oder plötzlichem Herztod in der Familienanamnese ist Vorsicht geboten.

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

Operationen/Narkosen
Vor einer Narkose oder Operation sollte Lithium 48 Stunden vorher abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5, „Neuromuskulär blockierende Substanzen“). Hypnorex retard kann anschließend sofort wieder verabreicht werden, wenn die Nierenfunktion und der Elektrolythaushalt normal sind.
Bei Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben, wurden Fälle von erhöhten Lithium-Plasmaspiegeln berichtet. Bei Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben, kann eine niedrigere Erhaltungsdosis von Lithium erforderlich sein. Aufgrund des Risikos einer Lithiumtoxizität sollte die Lithiumspiegel bis zur Stabilisierung des Körpergewichts engmaschig überwacht werden.

Interaktion mit anderen Arzneimitteln
Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit anderen Arzneimitteln (wie z. B. Diuretika, Neuroleptika, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) ist besondere Vorsicht geboten, da dies zu Lithiumintoxikation bzw. Neurotoxizität führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Gegebenenfalls sind engmaschige Kontrollen des Lithium-Serumspiegels und eine Dosisanpassung erforderlich; auch ein Absetzen der Begleitmedikation sollte in Erwägung gezogen werden.

Anwendung bei Kindern:
Siehe Abschnitt 4.2 „Besondere Patientengruppen“.

Anwendung bei älteren Patienten:
Siehe Abschnitt 4.2 „Besondere Patientengruppen“.

Hilfsstoffe
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Lithium-Serumspiegels und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich; ein Absetzen der Begleitmedikation sollte gegebenenfalls in Erwägung gezogen werden):

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR, z.B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Indomethacin), und Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer (z.B. Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib):
Erhöhung des Lithium-Serumspiegels.

Diuretika:
– Thiazide, Kaliumsparende-, Schleifendiuretika:
Erhöhung des Lithium-Serumspiegels durch Verminderung der renalen Lithium-Clearance. Thiazide zeigen einen paradoxen antidiuretischen Effekt, der möglicherweise zur Wasserretention und Lithiumintoxikation führt.

– Osmotisch wirkende Diuretika, Carboanhydrase-Inhibitoren einschließlich Azetazolamid:
Erniedrigung des Lithium-Serumspiegels.

Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin), Methyldopa, trizyklische Antidepressiva:
Erhöhung des Lithium-Serumspiegels, Gefahr von Neurotoxizität.

Antipsychotika (z. B. Haloperidol, Thioridazin, Fluphenazin, Chlorpromazin, Clozapin):
Gehäuftes Auftreten von unerwünschten Wirkungen.
Vor allem bei höherer Neuroleptika-Dosierung sollte auf Nebenwirkungen der Medikamente besonders geachtet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika und Lithium kann das Risiko des Auftretens eines malignen neuroleptischen Syndroms, das tödlich verlaufen kann, erhöhen, Eine dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliche Enzephalopathie – charakterisiert durch Schwäche, Lethargie, Fieber, Zittern, Verwirrtheit, Delirium, Desorientiertheit, Myoklonus, Krampfanfälle und Häufung extrapyramidalmotorischer Symptome, Leukozytose, Anstieg der Serumenzyme – ist in seltenen Fällen nach Kombinationsbehandlung mit Lithium und Neuroleptika aufgetreten. Unter bestimmten Umständen hat dieses Syndrom zum irreversiblen Hirnschaden geführt. Wegen eines möglichen Kausalzusammenhanges in diesen Fällen sollten die Patienten mit Kombinationstherapie von Lithium und Neuroleptika engmaschig kontrolliert werden, und bei ersten Anzeichen einer Neurotoxizität sollten beide Arzneimittel sofort abgesetzt werden.
Substanzen, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinflussen können (MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, weitere Antidepressiva mit serotonerger Wirkung, Triptane):
Das Auftreten eines Serotonin-Syndroms (gekennzeichnet durch Symptome wie Bewusstseinsstörung, Koma, Ruhelosigkeit, Agitation, Verwirrtheit, Hypomanie, Muskelzucken, gesteigerte Reflexe, Rigidität, Akathisie, Myoklonus, Hypo- oder Hypertonie, Tachykardie, Hyperthermie, Schweißausbruch, Frösteln und Zittern, Diarrhö) wurde beschrieben. Das Serotonin-Syndrom ist eine potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung, die durch ein Übermaß an Serotonin (z. B. durch Überdosierung oder gleichzeitigen Gebrauch serotonerger Arzneimittel) verursacht wird, einen Krankenhausaufenthalt erfordert und auch den Tod verursachen kann. In diesem Fall ist diese Medikation unverzüglich abzusetzen und ggf. eine (intensiv-)medizinische Behandlung einzuleiten.
Das strenge Einhalten der empfohlenen Dosis ist eine grundlegende Voraussetzung, um dem Auftreten dieses Syndroms vorzubeugen.

Harnstoff, Xanthinpräparate (z. B. koffeinhaltige Getränke, theophyllinhaltige Antiasthmatika; durchblutungsfördernde Mittel wie Pentoxifyllin, Xantinolnicotinat), alkalisierende Substanzen (z. B. $NaHC0_3$), Calcitonin, Empagliflozin und Dapagliflozin:
Erniedrigung des Lithium-Serumspiegels durch erhöhte Lithiumausscheidung.
Neuromuskulär blockierende Substanzen (z. B. Pancuroniumbromid, Suxamethoniumchlorid):
Verlängerung deren Wirkung durch Lithium. Daher sollte 48 Stunden vor einer Operation die Lithiumbehandlung unterbrochen werden.
Kaliumjodid:
Verstärkung eines möglichen strumigenen Effekts des Lithiums.

Metronidazol, nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Diclofenac, Indometacin) inkl. Cyclooxygenase-(COX)2-Hemmer (z. B. Celecoxib), ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (z. B. Losartan), Steroide:
Erhöhung der Lithium-Serumkonzentration kann zur Lithiumtoxizität führen.
Tetrazykline:
Sowohl Erhöhung als auch Erniedrigung des Lithium-Serumspiegels wurden beschrieben.

Calcium-Antagonisten (z. B. Diltiazem, Verapamil):
Erhöhung des Lithium-Serumspiegels, Gefahr von Neurotoxizität.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Applikation mit Substanzen, 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.

Folgende Substanzen können in der Kombinationstherapie mit Lithium das Risiko einer Neurotoxizität erhöhen:
Calcium-Kanal-Antagonisten, Antipsychotika, Carbamazepin, Methyldopa, Triptanderivate, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Symptome der Neurotoxizität können wie folgt sein:
Ataxie, Tremor, erhöhter Muskeltonus, unfreiwillige Muskelzuckungen, Hyperreflexie, Artikulationsstörungen, Verwirrtheit, Somnolenz und Nystagmus.

Topiramat:
Bei gesunden Probanden wurde bei gleichzeitiger Gabe von Topiramat 200 mg/Tag eine Reduktion (18 % der AUC) der systemischen Lithiumexposition beobachtet. Bei Patienten mit bipolarer Störung blieb die Pharmakokinetik von Lithium während der Behandlung mit Topiramat in Dosen von 200 mg/Tag unverändert; jedoch wurde nach Topiramat-Dosen von bis zu 600 mg/Tag ein Anstieg der systemischen Exposition beobachtet (26 % der AUC). Es liegen Berichte über Lithiumtoxizität bei gleichzeitiger Gabe mit Topiramat vor. Die Lithiumspiegel sollten bei gleichzeitiger Gabe mit Topiramat engmaschig überwacht werden.

Folgende Substanzen können in der Kombinationstherapie mit Lithium das Risiko von Krampfanfällen erhöhen:
Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika, Theophyllin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Hypnorex retard sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, vor allem während des 1. Trimesters, es sei denn, die Weiterbehandlung wird für dringend erforderlich gehalten. Ein erhöhtes Fehlbildungs- und Komplikationsrisiko durch Lithium kann nicht ausgeschlossen werden. Es wurde über kardiale, v. a. Ebstein-Anomalie, und andere Fehlbildungen berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Hypnorex retard 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, 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 auf Grund der geburtsbedingten Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt zu vermeiden. Nach der Geburt kann das ursprüngliche Therapieregime mit Hypnorex retard fortgesetzt werden.

Nach einer Behandlung im 1. Trimenon wird eine sonographische Feindiagnostik und fetale Echokardiographie empfohlen.
Neugeborene können Zeichen einer Lithium-Intoxikation zeigen, wie Lethargie, schlaffer Muskeltonus oder Hypotonie. Eine sorgfältige Überwachung des Neugeborenen nach Lithium-Exposition in der Schwangerschaft ist erforderlich, und Lithium-Spiegel müssen, wenn notwendig, genau überwacht werden. Darüber hinaus ist eine Hypothyreose auszuschließen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Lithium geht in die Muttermilch über. Die Vorteile einer Behandlung der Mutter während der Stillzeit sollten sorgfältig gegen die Risiken für das Kind abgewogen werden. Bei Einnahme von Hypnorex retard nach der Geburt soll die Muttermilch in den ersten 2 Lebenswochen abgepumpt und verworfen werden. Beim Säugling ist auf Vergiftungssymptome wie Hypotonie, Zyanose, Lethargie und EKG-Veränderungen zu achten, die Serumkonzentration von Lithium ist zu kontrollieren und eine Dehydratation ist unbedingt zu vermeiden.

Fertilität
Daten aus tierexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass Lithium mit einem erhöhten Risiko verminderter männlicher Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3). Ein mögliches humanes Risiko wurde nicht systematisch untersucht. Es liegen jedoch Fallberichte mit Lithium vor, die einen Zusammenhang vermuten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder beim Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Häufigkeit des Auftretens und die Intensität der Nebenwirkungen korrelieren im Allgemeinen mit dem Lithium-Serumspiegel und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten auf Lithium.

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:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufigkeit nicht bekannt: Polydipsie.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschwäche sowie feinschlägiger Tremor der Hände, Malignes neuroleptisches Syndrom*, Serotoninsyndrom**.
** Bei gleichzeitiger Gabe von Neuroleptika (siehe Abschnitt 4.5)*
*** Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung (siehe Abschnitt 4.5)*

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Häufigkeit nicht bekannt: Übelkeit, Brechreiz, Durchfall.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufigkeit nicht bekannt: Polyurie.

Allgemeine Erkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: allgemeines Unwohlsein, Schwindel.

Feinschlägiger Tremor der Hände, Polyurie und Polydipsie können persistieren.

Während der Behandlung können auch bei therapeutischem Serumlithiumspiegel Nebenwirkungen in folgenden Organsystemen auftreten:
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Häufigkeit nicht bekannt: Leukozytose.

Endokrine Erkrankungen
Selten: Hyperthyreosen.
Häufigkeit sehr häufig: Hyperkalzämie
Häufigkeit nicht bekannt: euthyreote Struma, Hypothyreosen, Hyperglykämie, Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenadenom, Nebenschilddrüsenhyperplasie, Hypermagnesiämie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Insbesondere in den ersten zwei 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.)

Psychiatrische Erkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Verwirrung, Halluzinationen, Delirium.

Erkrankungen des Nervensystems
Selten: Eine Myasthenia gravis ist selten beobachtet worden.
Häufigkeit nicht bekannt: Tremor, v. a. feinschlägiger Tremor der Hände, verwaschene Sprache, Myoklonus, Faszikulationen, benigne intrakraniale Hypertension. Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Gedächtnisverlust, Stupor, Koma.

Schwindel, Bewusstseinseinschränkung, anormale Reflexe (z. B. anormaler Sehnenreflex), Krampfanfälle, extrapyramidalmotorische Symptome, Enzephalopathie, zerebelläres Syndrom (gewöhnlich reversibel), unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten, Ataxie, choreoathetotische Bewegungen, Synkopen, Koordinationsstörungen, Benommenheit, Somnolenz;
die oben genannten Nebenwirkungen können zu Stürzen führen.
Unter einer Langzeitbehandlung kann es zu einer peripheren Neuropathie kommen, die gewöhnlich nach Absetzen von Hypnorex retard reversibel ist.

Augenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Nystagmus, Gesichtsfeldausfälle, verschwommenes Sehen. Diese Nebenwirkungen können zu Stürzen führen.
Augenreizung (in den meisten Fällen reversibel), Exophthalmus (nicht immer in Verbindung mit Schilddrüsenerkrankungen). Schwellung der Papille durch erhöhten intrakraniellen Druck (Papillenödem) mit möglicher Sehverschlechterung (im Allgemeinen reversibel); es wurde auch über einige Fälle von Schwellungen der Papille ohne erhöhten intrakraniellen Druck berichtet.

Herzerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Arrhythmien (meist Bradykardie, Sinusknotendysfunktion), EKG-Veränderungen (z. B. reversible T-Wellen-Abflachung, T-Wellen-Inversion, QT-Verlängerungen), Kardiomyopathien, AV-Block.
Häufigkeit Nicht bekannt: Brugada-Syndrom (Demaskierung/Verschlimmerung)

Gefäßerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Kreislaufversagen, Hypotonie, Raynaud-Syndrom.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufigkeit nicht bekannt: abdominelle Beschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gastritis, Störung der Geschmacksempfindung, Mundtrockenheit sowie exzessive Speichelproduktion.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: Alopezie, Akne oder akneiforme Ausschläge, Follikulitiden, Pruritus, Auftreten oder Exazerbationen von Psoriasis, Hautausschläge, Hautgeschwüre oder andere Zeichen von Überempfindlichkeit.
Häufigkeit nicht bekannt: Lichenoide Arzneimittelreaktion, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschwäche, Myalgie, Arthralgie, Rhabdomyolyse.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr selten: nephrotisches Syndrom.
Häufigkeit nicht bekannt: 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, wie z. B. Polyurie, Polydipsie sowie Harninkontinenz (siehe auch Abschnitt 4.4), normalerweise reversibel beim Absetzen von Lithium.
Nach langjähriger Behandlung beobachtete morphologische Nierenveränderungen (z. B. interstitielle Fibrosen) sind in der Regel unspezifisch;
Bei Langzeitbehandlung Bildung von Mikrozysten, Onkozytomen und Karzinomen der Sammelrohre der Niere (siehe Abschnitt 4.4) und Einschränkung der Nierenfunktion.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufigkeit nicht bekannt: Impotenz/sexuelle Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: periphere Ödeme. Urtikaria und Angioödem.

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Lithiumtoxizität korreliert mit dem Lithium-Serumspiegel. Im Allgemeinen traten Intoxikationen bei Lithium-Serumspiegeln ab 1,5 mmol/l auf und verstärkt bei über 2,0 mmol/l, können aber bei empfindlichen Patienten bereits bei normalen oder bei geringen Erhöhungen des Lithium-Serumspiegels auftreten.

Warn- und Initialsymptome einer Lithiumvergiftung können sein:
Polyurie, Polydipsie, zunehmende Appetitlosigkeit, Durchfall, Erbrechen, Dehydratation, Elektrolytstörungen, Enzephalopathie, zerebelläres Syndrom, Muskelschwäche, erhöhter Muskeltonus, unfreiwillige Muskelzuckungen, Myoklonus, Müdigkeit, Koordinations-, Konzentrations- und Artikulationsstörungen, Verwirrtheit, Somnolenz, Lethargie, Schwindel, Nystagmus, grobschlägiger Tremor, Hyperreflexie, extrapyramidal-motorische Störungen, EKG-Veränderungen (abgeflachte oder negative T-Wellen, QT-Verlängerung).

Bei höheren Lithium-Serumspiegeln: Tinnitus, verschwommenes Sehen, Ataxie, Apathie, evtl. kardiovaskuläre (Herzrhythmusstörungen, AV-Block, Kreislaufkollaps) und renale Störungen (in seltenen Fällen ein akutes Nierenversagen). In besonders schweren Fällen (mehr als 2–3 mmol/l Blut) kann es zu einer großen Ausscheidung von verdünntem Urin und renaler Insuffizienz mit zunehmender Verwirrtheit, zu Krämpfen, zum zerebralen Anfall, zum Koma und zum tödlichen Ausgang kommen.

Bei den ersten Anzeichen einer Intoxikation sollte Lithium abgesetzt werden.
Therapie von Intoxikationen
Es gibt kein Antidot.
Die Therapie einer Intoxikation sollte stationär durchgeführt werden. Regelmäßige Kontrollen der Lithiumkonzentration, z. B. im Abstand von 6 Stunden (der Lithum-Serumspiegel 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 einer Infektionsprophylaxe ist eine symptomatische Therapie mit Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr (Na^+-Infusion!) angezeigt (Gabe von natriuretischen Diuretika vermeiden!). Falls der Lithium-Serumspiegel nicht rasch genug abfällt (z. B. durch Ausscheidungsstörungen), der Allgemeinzustand des Patienten schlecht ist, v. a. bei Patienten mit schwerwiegenden Störungen des Nervensystems oder eingeschränkter Nierenfunktion, und/oder der Lithium-Serumspiegel bei 3 mmol/l oder höher liegt, empfiehlt sich eine Hämodialyse oder, wenn keine Möglichkeit dazu besteht, eine Peritonealdialyse. Die Dialyse wird bis zur vollständigen Elimination von Lithium aus dem Serum oder der Dialyseflüssigkeit fortgeführt. Engmaschige Kontrollen des Lithium-Serumspiegels für mindestens eine weitere Woche sind erforderlich, um eine verzögerte Freisetzung von Lithium aus dem Gewebe zu erfassen.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Antipsychotika; Lithium
ATC-Code: N05AN01.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Lithium bei psychiatrischen Erkrankungen ist noch nicht bekannt. Möglicherweise wirkt Lithium über eine Beeinflussung des Noradrenalin- bzw. Serotoninstoffwechsels. Diskutiert wird auch eine regulierende Funktion an den Membranen der Nervenzellen auf Grund der chemischen Ähnlichkeit von Lithium mit Natrium und Kalium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Lithiumcarbonat wird nach oraler Aufnahme schnell und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Verteilung
Lithium bindet nicht an Plasmaproteine. Es geht anfangs in den Extrazellulärraum über und anschließend in unterschiedlichem Ausmaß in verschiedene Organe und Gewebe. Das Verteilungsvolumen von Lithium beträgt 0,7–0,9 l/kg. Die Lithiumkonzentration in Erythrozyten und Liquor beträgt 50 % der Lithium-Serumkonzentration.
Lithium ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

Elimination
Lithium passiert den Körper unverändert. Es wird nahezu vollständig (> 95 %) renal ausgeschieden. Geringe Anteile erscheinen im Stuhl, Speichel und/oder im Schweiß. Die renale Lithium-Clearance beträgt etwa 20 % bis 30 % der Kreatinin-Clearance und kann bei interkurrenten Infektionen, Erbrechen, Durchfall, Flüssigkeitsmangel und einigen Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5) reduziert sein und dadurch eine Intoxikation hervorrufen.
Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 24 Stunden, beim älteren Menschen 30 bis 36 Stunden und beim Jugendlichen etwa 18 Stunden.
Ein therapeutischer Serumspiegel wird nach 4–7 Tagen erreicht.

Die Lithium-Serumspiegel können bei gleicher Dosierung individuell schwanken. Bei älteren Patienten können niedrigere Lithium-Serumkonzentrationen therapeutisch wirksam sein.
Bei Neueinstellungen oder Dosisänderungen sollten nach etwa einer Woche die ersten Bestimmungen der Lithium-Serumspiegel vorgenommen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lithium besitzt nur eine geringe therapeutische Breite. Die ersten Symptome einer Intoxikation treten meist schon bei Serumkonzentrationen von über 1,5 bis 2,0 mmol/l auf.
Untersuchungen der subchronischen und chronischen Toxizität am Versuchstier ergaben Funktionsstörungen und Vergrößerungen der Schilddrüse sowie Schädigungen der Niere und des ZNS.

Studien am Tier ergaben Hinweise auf ein reproduktionstoxikologisches und teratogenes Potenzial von Lithium. Bei Ratten, Mäusen und Schweinen wurden mehr intrauterine Resorptionen, kleinere Würfe und postpartal weniger überlebende Neugeborene beobachtet, bei Ratten und Mäusen traten außerdem 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 Potenzial von Lithium liegen keine gesicherten Daten vor.
Veröffentlichte Studien an Ratten, die Lithium in Dosierungen ausgesetzt waren, die Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen haben können, zeigten Anomalien bei der Spermatogenese, was zu einer Beeinträchtigung der Fertilität führen kann.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Glyceroldistearat

Maisstärke
Arabisches Gummi
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Durchdrückpackungen aus PVC/PVdC/Aluminium-Folie.

Packung mit 50 Retardtabletten.
Packung mit 100 Retardtabletten.

Klinikpackung mit 1.000 (10 x 100) Retardtabletten.
Klinikpackung mit 2.000 (20 x 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

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070
Malta

8 ZULASSUNGSNUMMER

70527.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Mai 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Januar 2017

10 STAND DER INFORMATION

November 2024