

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neurolepsin Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält: 300 mg Lithiumcarbonat (entsprechend 8,1 mmol Lithium)

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weißer, runde Tabletten mit Facettenrand und einseitiger Bruchrille. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie und Langzeitprophylaxe von manischen bzw. hypomanen Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung muss entsprechend der Serumkonzentration und dem klinischen Ansprechen individuell angepasst werden (siehe auch besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung).

Zur Akutbehandlung der Manie und Hypomanie:

900 mg (3 x 1 Tablette) bis zu 1800 mg (3 x 2 Tabletten) pro Tag erreichen im Normalfall ein optimales Ansprechen. Diese Dosierung führt zu einer therapeutischen Serumkonzentration von 1,0 - max. 1,2 mmol/l.

Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe:

Die empfohlene Dosierung liegt bei 450-900 mg (3 x täglich ½ - 1 Tablette). Sie führt zu einer prophylaktisch wirksamen Langzeit-Serumkonzentration von 0,5 - 1,0 mmol/l. In akuten Fällen soll sie häufiger (wöchentlich) kontrolliert werden, in unproblematischen Fällen bzw. in der Erhaltungsphase reicht eine Kontrolle der Serumkonzentration alle 1 – 2 Monate aus.

Ältere Patienten:

Da bei dieser Personengruppe oft bereits durch niedrigere Dosen eine therapeutische Serumkonzentration erreicht wird, ist hier besondere Vorsicht geboten, da auch Nebenwirkungen bereits bei einem von jüngeren Patienten gut vertragenen Serumspiegel auftreten. Eine Serumlithiumkonzentration über 0,6 mmol/l soll nach Möglichkeit vermieden werden.

Kinder und Jugendliche:

Neurolepsin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da die Erfahrung begrenzt ist.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion:

Lithium soll nur dann angewendet werden, wenn keine Alternative zur Wahl steht, und nur unter strenger Beobachtung, häufigen Kontrollen der Serumkonzentration und einer geringen Anfangsdosierung.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion:

Da Lithiumcarbonat unverändert über die Niere ausgeschieden wird, ist eine Dosierungsänderung nicht notwendig.

Art der Anwendung:

Die Tabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei folgenden Krankheiten bzw. Zuständen darf Lithium nicht verabreicht werden, da das Risiko einer Lithium-Toxizität erhöht ist:

- Renale Insuffizienz
- Cardiale Insuffizienz
- Unbehandelte Hypothyreose
- Störung des Na-Haushalts aufgrund einer Dehydratation
- M. Addison
- Therapeutisch essentielle kochsalzarme Diät
- Vorsicht bei Epileptikern, da Lithium die Krampfschwelle erniedrigt.

In diesen Fällen ist eine Lithium-Therapie nur dann und mit äußerster Vorsicht anzuwenden, wenn die psychiatrische Indikation lebensbedrohlich ist und alternative Maßnahmen keine Wirkung zeigen. Gegebenenfalls ist die Anwendung stationär und unter täglicher Kontrolle der Serumkonzentration durchzuführen.

Toxizität:

Lithium-Toxizität tritt in der Regel bei Serum-Lithiumkonzentrationen von 1,5 mmol/l und darüber auf.

Besonders empfängliche Personen können bereits unter diesem Wert Symptome einer Intoxikation aufweisen.

In der akuten manischen Phase vertragen Patienten oft größere Mengen an Lithium als nach Abklingen der akuten Symptome.

Bei Auftreten der ersten Anzeichen einer Intoxikation ist die Lithium-Therapie sofort abzubrechen.

Anzeichen einer Intoxikation:

- Gastrointestinale Wirkungen wie Durchfall, Erbrechen und Dehydratation
- Neurologische Wirkungen wie z. B. Ataxie, Tremor, Hypertonie, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hyperreflexie, Sprachstörungen, Verwirrung, Schläfrigkeit und Nystagmus.

Folgende Umstände können die renale Clearance von Lithium reduzieren, und so eine Intoxikation begünstigen:

- Erbrechen
- Durchfälle
- Interkurrente Infektionen
- Zu geringe Flüssigkeitsaufnahme
- Die gleichzeitige Einnahme bestimmter Arzneimittel (siehe Wechselwirkungen)

In schweren Fällen kann eine Intoxikation zu Krämpfen und Koma mit tödlichem Ausgang führen.

Eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenfunktion wird empfohlen.

Einstellen der Behandlungsdosis:

Da Lithium nur eine sehr geringe therapeutische Breite hat, muss die Dosis unter laufender Kontrolle des Lithiumspiegels nach der standardisierten Lithium-Serum-Kontrolle (= Messung des Serum-Spiegels genau 12 Stunden nach der letzten Einnahme) erfolgen.

Nach der Einstellung wird empfohlen, die Lithium-Serum-Konzentration vorerst wöchentlich, dann monatlich und danach alle 3 bis 6 Monate vorzunehmen.

Niere:

Durch chronische Lithiumtherapie büßt die Niere eventuell ihre Fähigkeit, Flüssigkeit zu konzentrieren ein. Dadurch können ein nephrogener Diabetes insipidus sowie Polyurie und Polydipsie verursacht werden. In solch einem Fall müssen Patienten sorgfältig bezüglich einer möglichen Dehydrierung beobachtet werden, um eine Lithiumretention und somit Toxizität zu vermeiden.

Vor und nach einer Operation, bei der orale Flüssigkeitszufuhr kontraindiziert ist, muss die Flüssigkeitsbilanz durch parenterale Zufuhr ausgeglichen werden.

Diese Veränderung ist meist beim Absetzen von Lithium reversibel.

Gleichzeitige Behandlung mit Diuretika:

Sie können die Toxizität von Lithium durch vermehrte Diurese verstärken (siehe Kapitel Wechselwirkungen). Es ist daher in solchen Fällen häufiger die Serum-Lithiumkonzentration zu prüfen und die Dosierung dementsprechend anzupassen.

Gleichzeitige Behandlung mit Neuroleptika:

Es können neurotoxische Symptome auftreten. In diesem Fall ist die Behandlung sofort abzusetzen. In extrem seltenen Fällen führt die Kombinationstherapie zu einem enzephalopathischen Syndrom (Delirium, Krampfanfälle oder erhöhte Inzidenz extrapyramidaler Symptome), das sich ähnlich wie ein malignes neuroleptisches Syndrom manifestiert.

Natrium- und Kalium-Reabsorption

Durch eine verringerte Natrium- und Kalium-Reabsorption in den Nierentubuli kommt es zu Beginn einer Lithium-Behandlung zu einer Natriumverarmung. Diese ist normalerweise nur vorübergehend, die Natrium- und Kaliumausscheidung entspricht nach einer Woche wieder jener vor Behandlungsbeginn.

Elektrokrampftherapie:

Lithium sollte zwei Tage vor Beginn einer Elektrokrampftherapie abgesetzt werden. Es kann anderenfalls zu einem Delirium kommen.

Wichtige Informationen für ambulante Patienten und deren Angehörige/Familien

- Der Patient soll über die Notwendigkeit von Natrium-reicher Kost, einer hohen Flüssigkeitszufuhr sowie über die Symptome einer Intoxikation unterrichtet werden.
- Bei klinischen Zeichen einer Lithiumintoxikation (siehe oben) ist die Therapie sofort zu beenden und der behandelnde Arzt zu kontaktieren.
- Das Medikament ist zum vorgeschriebenen Zeitpunkt einzunehmen. Wird eine Dosis vergessen, soll der Patient die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen. Keinesfalls ist die doppelte Dosis einzunehmen.

Ältere Patienten:

Ältere Patienten sind hinsichtlich einer Lithiumintoxikation besonders anfällig, da die Ausscheidungsfunktion der Niere oftmals reduziert ist. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe Lithium nur mit großer Sorgfalt anzuwenden.

Um ausreichende Compliance zu sichern, soll der Patient vor Therapiebeginn und vor allem während der Therapie in der anfallsfreien Zeit mehrmals über die Vorteile der Therapie aufgeklärt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die die Serum-Lithiumkonzentration erhöhen:

- Diuretika
 - Thiazide, die eine paradoxe antidiuretische Wirkung zeigen, was zu einer Wasserretention und Lithiumintoxikation führen kann.
 - Kaliumsparende Diuretika
 - Schleifendiuretika
- Nichtsteroidale Antirheumatika
- Metronidazol
- ACE-Hemmer
- Tetrazykline

Wirkstoffe, die die Serum-Lithiumkonzentration herabsetzen:

- Harnstoff
- Xanthine
- Alkalisierende Mittel wie Natriumcarbonat
- Diuretika
 - Osmotische Diuretika
 - Carboanhydrasehemmer wie Acetazolamid

Bei gleichzeitiger Einnahme der oben genannten Substanzen ist die Serum-Lithiumkonzentration häufiger zu prüfen, um die adäquate Dosierung sicherzustellen.

Wechselwirkungen, die zu Neurotoxizität führen können:

- Neuroleptika (ev. Auftreten enzephalopathisches Syndrom)
- Methyldopa
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (ev. Auftreten serotonerges Syndrom)
- Antiepileptika
- Kalziumkanalblocker (Sie bewirken ev. die Verstärkung der neurotoxischen Wirkung von Lithium. Die Serumkonzentration muss daher im unteren therapeutischen Bereich eingestellt werden.)
- Trizyklische Antidepressiva

Sonstige Wechselwirkungen:

- Verstärkung der thyreostatischen Wirkung von Jod-Salzen
- Verlängerung der Wirkung von neuromuskulär blockierenden Substanzen

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Aus der Epidemiologie ist bekannt, dass Lithium in der Schwangerschaft durch ein erhöhtes Risiko von Herzanomalien, insbesondere Ebstein-Anomalie und anderen Missbildungen, Schaden hervorrufen kann. Lithium darf daher nicht in der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Gefahren für das Kind.

Wenn Lithium in der Schwangerschaft verabreicht wird, soll die niedrigste, noch wirksame Dosis gegeben werden, wobei die Serumspiegel aufgrund der Änderungen der Nierenfunktion bei Schwangerschaft und Entbindung häufig zu messen sind. Lithium muss 7 – 10 Tage vor der Entbindung abgesetzt werden, da die renale Clearance während der Entbindung dramatisch abnimmt und bei Mutter und Kind zu Toxizität führen kann. Die Lithiumtoxizität ist bei Neugeborenen meist innerhalb von 1 – 2 Wochen reversibel. Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Lithium) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit: Lithium wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Mutter sollte daher während einer Lithiumtherapie nicht stillen, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Gefahren für das Kind.

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

Lithium kann zu Störungen des ZNS führen, was sich als Schläfrigkeit, Benommenheit oder Halluzinationen äußern kann. Patienten sollten vor den möglichen Gefahren gewarnt werden, wenn sie beabsichtigen, ein Kraftfahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit des Auftretens und die Intensität der Nebenwirkungen korrelieren im allgemeinen mit dem Serumlithiumspiegel und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten auf Lithium. Nebenwirkungen treten häufiger und mit größerer Intensität bei höheren Konzentrationen auf. Die therapeutische Breite ist sehr gering. Zeichen von Lithiumintoxikation siehe Kapitel „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Zu Beginn der Behandlung treten auf: feinschlägiger Tremor, Polyurie, Polydipsie und Übelkeit. Meist klingen diese unerwünschten Wirkungen mit der Fortdauer der Behandlung oder nach Verringerung der Dosis ab.

In den folgenden Organsystemen kann es zu Symptomen bei Einnahme von Lithiumcarbonat kommen, wobei keine Häufigkeiten angegeben werden können.

Herzerkrankungen:

Arrhythmien, wobei Bradykardien aufgrund einer Sinusknoten-Dysfunktion am häufigsten vorkommen, peripherer Kreislaufkollaps, Hypotonie, Ödeme und Raynaud-Syndrom.

EKG-Veränderungen: reversible Abflachung und Inversion der T-Welle.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Leukozytose.

Erkrankungen des Nervensystems:

Tremor, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Schwindel, Benommenheit, verwaschene Sprache, Dysgeusie, Myasthenia gravis, Faszikulationen, unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten, Ataxie, choreoathetotische Bewegungen, hyperaktive Sehnenreflexe, extrapyramidale Symptome, Stupor, Koma, Enzephalie, Pseudotumor cerebri.

Augenerkrankungen:

verschwommenes Sehen, Skotome, Nystagmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, exzessive Speichelproduktion, Anorexie, Gastritis, trockener Mund.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Nephrogener Diabetes insipidus, Harninkontinenz, akutes Nierenversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Alopezie, Akne, Pruritus, Follikulitiden, Exazerbationen von Psoriasis, Angioödeme, Rash und andere Formen einer Überempfindlichkeit.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Arthralgie, Myalgie.

Endokrine Erkrankungen:

Euthyreote Strume, Hypothyreosen, Hyperthyreosen, Hyperparathyreoidismus, Parathyroidea-Adenom, Schilddrüsenkarzinom, Thyreoditiden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hyperkalzämie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Impotenz, sexuelle Dysfunktion.

Psychiatrische Erkrankungen:

Halluzinationen, Somnolenz, Amnesie.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:

Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

Die extrapyramidalen Symptome wie Tremor können durch Zugabe eines Beta-Blockers vermindert werden.

Ab 1,4 mmol/l ist mit allgemeiner Zunahme der Nebenwirkungen zu rechnen.

4.9 Überdosierung

Die toxischen Konzentrationen von Lithium liegen eng bei den therapeutischen Konzentrationen. Die Symptome sind ähnlich wie die unter Nebenwirkungen beschriebenen Nebenwirkungen. In schweren Fällen kann es zu zerebralen Anfällen und zum Koma mit tödlichem Ausgang kommen. Die Behandlung besteht in einer Magenentleerung mit unterstützender und symptomatischer Behandlung sowie Korrektur eines Elektrolytungleichgewichts. Forcierte Diurese und Dialyse sind von Nutzen. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Psycholeptika, Antipsychotika, Lithium
ATC-Code: N05AN01

Lithium verursacht wesentliche Wirkungen auf eine Reihe von neurochemischen Systemen wie:

- Ionenkanäle
- Neurotransmitter, wie Serotonin, Dopamin und Norepinephrin
- Second-Messenger Systeme wie Inositphosphatide und zyklisches AMP (cAMP).

Neurotransmitter

- β -Adrenerge
Lithium erhöht den Anteil an Rezeptoren mit niedriger Affinität, wodurch die Funktion der β -Rezeptoren reduziert wird.
- α_2 -Adrenerge
Lithium induziert eine Subsensitivität der α_2 -Rezeptoren, wodurch die Freisetzung von Norepinephrin erhöht wird.

- Serotonerge
Lithium führt zur Down-Regulation einiger serotonerger Rezeptor-Subtypen und erhöht den Serotonin-Umsatz. Das reduziert den negativen Feedback, wodurch die Freisetzung von Serotonin erhöht wird.
- Dopaminerge
Bei gleichzeitiger Gabe mit Neuroleptika blockiert Lithium die Up-Regulation der Rezeptoren und erhöht die Konzentrationen und den Umsatz von Dopamin. Dies verhindert die Freisetzung von Norepinephrin und die Up-Regulation der Dopamin D₂ Rezeptoren, während die Wirkungen von indirekten Agonisten verstärkt werden.

Second-Messenger

- Inositolphosphatide
Lithium blockiert die Wirkung von Inositolphosphat 1-Phosphat und Inositol-Monophosphat-Phosphatase. Das führt zur Verarmung von Inositol und dämpft die Funktion des Inositolphosphatidzyklus.
- Adenylcyclase
Lithium hemmt die Adenylcyclase direkt durch Verdrängung von Magnesium. Lithium hemmt auch G-Proteine. Das führt zu einer Reduktion oder zu einer Zunahme der Adenylcyclase-Funktion in Abhängigkeit vom Verhältnis der regionalen G-Proteine.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Lithiumcarbonat wird schnell und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Verteilung:

- Maximale Serumkonzentrationen werden nach 0,5 - 3 Stunden erreicht.
- Nach 4-7 Tagen stellt sich ein Steady-State der Serum-Lithium-Konzentration ein. Zu diesem Zeitpunkt setzt der antimaneische Effekt ein, die volle therapeutische Wirkung nach 10 - 21 Tagen.
- Lithium verhält sich im Organismus wie Na⁺, bei Natriummangel verbleibt Li⁺ als Na⁺-Ersatz im Liquor, wodurch sich die HWZ bis auf 33 Stunden und mehr verlängern kann.
- Lithiumcarbonat bindet nicht an Plasmaproteine.

Metabolismus:

Lithiumcarbonat wird im Körper nicht metabolisiert.

Eliminierung:

Lithiumcarbonat wird mit einer biologischen Halbwertszeit von 20-24 Stunden unverändert und hauptsächlich renal eliminiert. Eine längere Halbwertszeit ist bei älteren Personen (bis zu 36 Stunden) und bei Personen mit Nierenfunktionsstörungen (40-50 Stunden) zu beobachten.

Ältere Patienten /Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion:

- Bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kommt es durch eine langsamere Lithium-Ausscheidung zu einem erhöhten Lithium-Serumspiegel.
- Da Lithiumcarbonat nicht metabolisiert wird, hat eine Leberfunktionsstörung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lithium besitzt eine geringe therapeutische Breite (s. Überdosierung).

Toxische Effekte (wie Polyurie, Polydipsie, histologische Veränderungen der distalen und corticalaren Tubuli, Abfall der T₃-T₄ Werte, Tremor) traten nach dem therapeutischen Bereich auf. Lithium hat teratogene und fetotoxische Wirkungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Lithiumsalze können in hohen Konzentrationen in vitro und in Versuchstieren

Chromosomenmutationen induzieren. Langzeitkanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffhülsen zu 50, 90 oder Bündelpackung 5 x 50 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Tabletten sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH
Anton Anderer Platz 6
A-1210 Wien

Tel: 01/270 03 70

Fax: 01/270 03 70 20

E-mail: office@wabosan.at

8. Zulassungsnummer

14.185

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25.07.1969/08.09.2006

10. Stand der Information

11/2011

Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten