

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RESILIENT 83 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene:

83 mg di litio sotto forma di 660 mg litio solfato equivalente a 12 mmol di Li⁺.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Compressa bianca oblunga (16,2 x 8,7 mm) incisa su entrambe i lati.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi delle recidive del disturbo bipolare e di episodi depressivi maggiori.

Trattamento di episodi maniacali, in combinazione con antipsicotici quando indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di litio deve essere adeguata alle specifiche esigenze del paziente, iniziando la terapia con dosaggi di titolazione gradualmente crescenti. Nei primi giorni di terapia, iniziare la titolazione con circa 6-12 mmol di litio al giorno. Successivamente, la dose giornaliera deve essere aumentata a 18-36 mmol di litio, in base all'età, alla litiemia del paziente e all'effetto terapeutico.

Si raccomanda di utilizzare il seguente schema di titolazione di base:

Giorni 1 e 2: 6 mmol di litio al giorno;

Giorni 3 e 4: 6 mmol di litio due volte al giorno (equivalente a 12 mmol di litio);

Giorni 5 e 6: 6 mmol di litio la mattina e 12 mmol di litio la sera (equivalente a 18 mmol di litio);

Successivamente 12 mmol di litio due volte al giorno (equivalente a 24 mmol di litio).

In genere, il litio raggiunge la sua piena efficacia a livelli sierici compresi tra 0,5 e 1,2 mmol/l. Per la profilassi è generalmente sufficiente una concentrazione sierica di litio compresa tra 0,5 e 0,8 mmol/l. In alcuni pazienti in fase acuta potrebbero essere necessarie concentrazioni sieriche più elevate (1,0 - 1,2 mmol/l), ma tenendo sotto stretto controllo l'eventuale comparsa di eventi avversi.

Nella fase maniacale acuta, durante la quale il litio è tollerato meglio, i livelli sierici di litio possono ridursi, il che può richiedere un incremento della dose. Una volta risolti i sintomi maniacali della fase acuta, la tollerabilità al litio può diminuire, rendendo nuovamente necessaria una riduzione della dose.

L'assunzione di RESILIENT deve avvenire quotidianamente a un orario prestabilito (ad esempio mattina e sera con un intervallo di 10-12 ore tra le due dosi).

In alternativa, la dose giornaliera totale può essere assunta in **un'unica somministrazione la sera prima di coricarsi**. Nel passaggio da due somministrazioni ad una somministrazione giornaliera, inizialmente è necessario monitorare la litiemia con maggiore frequenza, tenendo in considerazione il fatto che (per la stessa dose giornaliera) la concentrazione standardizzata delle 12 ore può superare i livelli precedentemente determinati anche di 0,2 mmol/l.

I pazienti già trattati con litio possono passare direttamente dalla formulazione a rilascio immediato a RESILIENT, in genere con una dose di 12 mmol due volte al giorno. Eseguire la prima misurazione della litiemia dopo una settimana.

A volte possono essere necessari tra i 6 e i 12 mesi per ottenere una risposta terapeutica completa. Ne consegue che una risposta iniziale non soddisfacente non deve costituire motivo di interruzione precoce della terapia.

Se il sale di litio deve essere sospeso, è necessario ridurre gradualmente la dose per limitare il rischio di recidive.

In caso di mancata assunzione di una dose, il paziente deve attendere fino all'orario prestabilito per l'assunzione della dose successiva. Tuttavia, il paziente non deve assumere una dose doppia per compensare quella dimenticata.

Pazienti anziani

L'esperienza mostra che per i pazienti anziani (sopra i 65 anni) è sufficiente una dose più bassa per ottenere la stessa efficacia. Se possibile, devono essere evitate concentrazioni sieriche di litio superiori a 0,6 mmol/l. In aggiunta, nei pazienti anziani il declino della funzionalità renale legato all'età e la conseguente ridotta clearance renale del litio, possono facilmente determinare livelli sierici tossici di litio. Di conseguenza, nei pazienti anziani è necessario monitorare la litiemia con maggiore frequenza rispetto a quanto normalmente raccomandato. (Per gli esami di monitoraggio, vedere paragrafo 4.4)

Popolazione pediatrica

Il litio non deve essere somministrato nei bambini al di sotto dei 12 anni, in quanto per questa fascia di età non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Modo di somministrazione

RESILIENT è per uso orale.

Le compresse a rilascio prolungato devono essere deglutite intere con abbondante acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, insufficienza renale acuta, insufficienza renale grave, infarto acuto del miocardio, sindrome di Brugada in atto o nell'anamnesi familiare, marcata iponatriemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

RESILIENT non deve essere assunto nei seguenti casi, a meno che il paziente non presenti un disturbo psichiatrico potenzialmente fatale e altre opzioni di trattamento abbiano fallito. Inoltre, nei seguenti casi il paziente deve essere ricoverato e sottoposto ad un monitoraggio giornaliero della litiemia: pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, insufficienza cardiaca, ipotiroidismo incontrollato, morbo di Addison, miastenia grave, leucemia mieloide, psoriasi, condizioni che richiedono una dieta povera di sodio, aritmie cardiache, sindrome congenita del QT lungo o anamnesi familiare per questa patologia o pazienti con prolungamento acquisito dell'intervallo QT, epilessia o squilibrio di sodio e disidratazione.

Deve essere posta particolare attenzione ai pazienti con fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio ipopotassemia non corretta, bradicardia) e in pazienti trattati con altri medicinali in grado di prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Durante la terapia con litio, diuretici e altri agenti antiipertensivi, alcuni antipsicotici e antiinfiammatori non steroidei devono essere assunti con particolare cautela (vedere sezione 4.5).

Note

L'assunzione dei sali di litio deve essere sospesa 48 ore prima di sottoporsi ad anestesia o intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.5: Interazioni con agenti bloccanti neuromuscolari). La somministrazione di litio può essere reintrodotta subito dopo, a condizione che la funzione renale e l'equilibrio elettrolitico siano normali.

Sospendere l'assunzione di litio 48 ore prima di iniziare una terapia elettroconvulsiva per ridurre il rischio di delirio. In caso di concomitanza delle due terapie può insorgere un delirio.

Esami di monitoraggio

All'inizio del trattamento con sali di litio è opportuno condurre un'accurata visita del paziente, seguita da un attento monitoraggio nel corso della terapia. È opportuno effettuare i seguenti esami:

1. *Determinazione dei livelli sierici di litio:* Misurare la concentrazione sierica di litio 8 giorni dopo l'inizio della terapia. La determinazione della litiemia sierica dovrà essere ripetuta una volta a settimana nel corso del primo mese di terapia, una volta al mese nei primi sei mesi e successivamente ogni tre mesi. Intervalli più lunghi sono accettabili solo in casi eccezionali. La litiemia deve essere determinata su un campione ematico prelevato, per quanto possibile, a 12 ore esatte di distanza dall'ultima somministrazione. Il prelievo può essere effettuato la mattina prima dell'assunzione della dose successiva.
2. *Creatininemia:* La creatininemia deve sempre essere misurata contemporaneamente alla litiemia.
3. *T3, T4, TSH:* misurare una volta all'anno; si consiglia anche un test del TRH
4. *Determinazioni di sodio, potassio, calcio:* una volta all'anno
5. *Emocromo:* una volta all'anno
6. *Peso corporeo e circonferenza del collo:* una volta ogni tre mesi
7. *Misurazione della pressione arteriosa*
8. *ECG:* una volta all'anno
9. *EEG:* al bisogno o qualora vi sia il rischio di interazioni durante terapie combinate (ad esempio con agenti antipsicotici)
10. *Raccolta delle urine nelle 24 ore, clearance della creatinina:* una volta all'anno
11. *Esame delle urine*
12. *Valutazione della capacità di concentrazione del rene (test della desmopressina il 28° giorno) se indicato.*
13. *Ecografia renale dopo trattamento prolungato (oltre 10 anni):* una volta all'anno

Nelle seguenti situazioni può essere necessario procedere a un monitoraggio più frequente e/o a una determinazione non programmata dei livelli sierici di litio:

- Malattie concomitanti che possono comportare un'alterazione dei livelli sierici di litio (ad esempio vomito o diarrea gravi, febbre alta)
- Co-somministrazione di medicinali in grado di influire sui livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.5)
- Variazione del dosaggio
- Passaggio da uno schema a più dosi ad uno con una sola somministrazione al giorno
- Passaggio ad altri prodotti medicinali contenenti litio
- Nei pazienti anziani è necessario monitorare con maggiore frequenza la funzionalità renale a causa della diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare correlato all'età e del conseguente aumento del rischio di intossicazione.
- Alimentazione irregolare

Note

Ai primi segni di intossicazione, l'assunzione di litio deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.9).

Deve essere assicurato un adeguato apporto di sodio cloruro e di liquidi. Ciò vale soprattutto per i pazienti che stanno seguendo una dieta dimagrante o di altro genere.

Una terapia a lungo termine a base di litio può essere associata a una riduzione della capacità di concentrazione a livello renale, che si manifesta sotto forma di diabete insipido nefrogenico, caratterizzato da poliuria e polidipsia (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti richiedono un'attenta gestione medica per evitare la disidratazione e la conseguente ritenzione di litio e tossicità. In genere si tratta di una condizione reversibile, una volta sospesa l'assunzione di litio.

In casi molto rari, la terapia a lungo termine è stata associata a nefropatia tubulo-interstiziale cronica che può essere irreversibile; durante l'assunzione di litio, si raccomanda pertanto di monitorare regolarmente la funzionalità renale.

Tumori renali:

Sono stati riscontrati casi di microcisti, oncocitoma e carcinoma del dotto collettore renale in pazienti con grave compromissione renale che avevano assunto litio per oltre 10 anni (vedere paragrafo 4.8). Ai pazienti trattati con litio per oltre 10 anni si raccomanda pertanto di sottoporsi periodicamente ad ecografia renale (vedere Esami di monitoraggio).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dato che il litio può interagire con numerosi altri medicinali, è necessario porre particolare cautela in caso di co-somministrazione di altri medicinali, in particolare quelli di seguito riportati (per queste combinazioni è necessario un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio ed eventualmente un aggiustamento del dosaggio):

Interazioni con medicinali che aumentano i livelli di litio

La co-somministrazione di uno dei seguenti medicinali aumenta i livelli sierici di litio e può portare a una tossicità da litio:

Diuretici tiazidici, diuretici risparmiatori di potassio e diuretici dell'ansa:

Aumento dei livelli sierici di litio a causa della riduzione della clearance renale del litio.

I diuretici tiazidici mostrano un effetto antidiuretico paradossale che può portare a ritenzione idrica e ad intossicazione da litio.

Metronidazolo, antiinfiammatori non steroidei (ad esempio diclofenac, indometacina) compresi gli inibitori selettivi della COX-2 (ad esempio celecoxib), ACE inibitori (ad esempio captopril, enalapril), antagonisti del recettore dell'angiotensina II, beta-bloccanti:

L'aumento della litemia può portare a tossicità da litio. Vedere paragrafo 4.4.

L'aggiunta di un beta-bloccante (ad esempio propranololo), che può aiutare a controllare i tremori frequentemente osservati durante il trattamento con litio, può anche mascherare l'insorgenza di tremori fini, un segno dell'intossicazione da litio.

Interazioni con medicinali che riducono i livelli di litio

La co-somministrazione di uno dei seguenti medicinali può determinare una riduzione dei livelli sierici di litio a causa di un aumento della secrezione di litio:

Urea, xantine (ad esempio farmaci antiasmatici contenenti teofillina; medicinali che favoriscono la circolazione del sangue, come pentossifillina, xantinolo nicotinato), *agenti alcalinizzanti* (come il sodio bicarbonato NaHCO₃) e calcitonina:

Riduzione dei livelli sierici di litio a causa dell'aumento dell'escrezione di litio.

Diuretici osmotici, inibitori dell'anidraasi carbonica, compresi acetazolamide, dorzolamide e brinzolamide, dapagliflozin:

Riduzione dei livelli sierici di litio.

Interazione con medicinali che causano neurotossicità

La co-somministrazione di uno dei seguenti medicinali può portare a neurotossicità:

Farmaci antiepilettici (come fenitoina); metildopa; antidepressivi triciclici (ad esempio imipramina):

Aumento dei livelli sierici di litio con rischio di neurotossicità. Nei pazienti con suscettibilità latente alle convulsioni, la combinazione di litio con imipramina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di episodi convulsivi.

Antipsicotici (come aloperidolo, tioridazina, clozapina):

Aumento dell'incidenza di effetti indesiderati. I medici e i pazienti devono prestare attenzione all'eventuale insorgenza di reazioni avverse agli antipsicotici, in particolare se assunti ad alte dosi. La co-somministrazione di antipsicotici e litio può aumentare il rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna, potenzialmente fatale. In rari casi, a seguito del trattamento combinato con litio e antipsicotici, si è verificata un'encefalopatia con sintomi simili alla sindrome neurolettica maligna, caratterizzata da debolezza, letargia, febbre, tremori, confusione, delirio, convulsioni e un aumento dell'incidenza di sintomi motori extrapiramidali, leucocitosi ed innalzamento degli enzimi sierici. In circostanze particolari, tale sindrome ha portato a danni cerebrali irreversibili.

A causa della possibile relazione causale che si verifica in questi casi, i pazienti ai quali viene somministrata una terapia combinata con litio e antipsicotici devono essere attentamente monitorati e ai primi segni di neurotossicità deve essere immediatamente sospesa l'assunzione di entrambi i medicinali.

Medicinali che possono interferire con il metabolismo della serotonina (inibitori delle MAO, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, agonisti della 5-HT):

Sono stati descritti casi di sindrome serotoninergica (compromissione dello stato di coscienza, irrequietezza, spasmi muscolari, iperreflessia, sudorazione, brividi e tremori). In caso di insorgenza di tale patologia si deve interrompere l'assunzione di qualsiasi medicinale e predisporre la gestione clinica in unità di terapia intensiva.

Calcio-antagonisti (come diltiazem e verapamil):

Aumento della tossicità da litio. Il livello di litio deve pertanto essere mantenuto al livello più basso del range terapeutico.

Altre interazioni

Particolare attenzione deve essere osservata in caso di co-somministrazione di medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali gli antiaritmici di Classe IA (chinidina, disopiramide) o di Classe III (amiodarone, sotalolo), cisapride, antibiotici come l'eritromicina, antipsicotici come tioridazina o amisulpride.

Agenti bloccanti neuromuscolari:

Il litio ne prolunga l'effetto (vedere nota precauzionale al paragrafo 4.4).

Ioduro di potassio:

Aumento del potenziale effetto goitrogenico del litio.

Tetracicline:

Sono stati descritti sia aumento che riduzione dei livelli sierici di litio.

Alcool:

L'alcool può influire sul rilascio del principio attivo di RESILIENT; l'assunzione concomitante deve essere evitata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

RESILIENT non deve essere assunto in gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, a meno che non si consideri fondamentale proseguire il trattamento.

Studi condotti sugli animali hanno mostrato la tossicità riproduttiva e il potenziale teratogeno del litio (vedere paragrafo 5.3).

Dati epidemiologici suggeriscono che il litio aumenti il rischio fetale di anomalie cardiache, in particolare dell'anomalia di Ebstein e altre.

Prima di iniziare la terapia con RESILIENT deve essere esclusa una gravidanza, e deve essere praticata una contraccezione efficace durante il trattamento. Tuttavia, se si verifica una gravidanza, la terapia con il litio può essere continuata se ritenuta assolutamente necessaria per la paziente. Il medico deve accuratamente adeguare il dosaggio e monitorare attentamente le concentrazioni sieriche del litio per assicurarne la persistenza di un livello basso nel corso della giornata (vedere paragrafo 4.2). Nella settimana che precede il parto, la dose deve essere ridotta del 30-50% e l'assunzione sospesa all'inizio del travaglio così da evitare un aumento dei livelli di litio dovuto ai cambiamenti nell'equilibrio idro-elettrolitico correlati con il parto. Dopo il parto può essere ripresa la terapia originale con RESILIENT perché nel periodo post partum il rischio di recidive del disturbo bipolare aumenta notevolmente.

A seguito di esposizione al litio nel corso del primo trimestre di gestazione, l'esecuzione di ecografie ostetriche ed ecocardiografia fetale è raccomandata.

I neonati possono presentare segni di intossicazione da litio, quali cianosi, letargia, mioatonia, ipotensione o alterazioni dell'ECG. È necessaria un'attenta osservazione dei neonati a seguito di esposizione al litio durante la gravidanza e, se necessario, uno stretto monitoraggio dei livelli sierici di litio. Inoltre, deve essere esclusa una condizione di ipotiroidismo.

Allattamento

Dato che il litio è secreto nel latte materno, l'allattamento deve essere interrotto al seno durante il trattamento con RESILIENT.

In caso di assunzione di RESILIENT dopo la nascita, il latte materno deve essere tirato e gettato per le prime due settimane di vita del neonato. Il neonato deve essere monitorato per evidenziare eventuali segni di intossicazione, come cianosi, letargia, ipotensione, alterazioni dell'ECG e deve essere misurata la concentrazione sierica di litio; è fondamentale evitare l'insorgenza di disidratazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Anche se assunto secondo le modalità previste, RESILIENT può alterare lo stato di vigilanza al punto da compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. L'assunzione contemporanea di alcool accentua questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle frequenze indicate di seguito:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

La frequenza e l'intensità delle reazioni avverse dipendono generalmente dai livelli sierici di litio, e dalla sensibilità individuale del paziente al litio. Il litio ha una finestra terapeutica molto stretta (differenza molto piccola tra dosi terapeutiche e dosi tossiche).

Soprattutto all'inizio della terapia, i pazienti possono manifestare i seguenti effetti indesiderati, i quali, tuttavia, solitamente si risolvono con il proseguimento della terapia o con una riduzione del dosaggio.

Molto comune: tremori fini

Comune: poliuria, polidipsia e nausea

Soprattutto nei primi 2 anni di trattamento, i pazienti sperimentano comunemente la comparsa di aumento di peso, in alcuni casi dose-correlato (È opportuno consigliare al paziente di evitare cibi e bevande ipercalorici)

Inoltre, alle concentrazioni sieriche terapeutiche di litio, possono verificarsi reazioni avverse nei seguenti organi e sistemi:

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Frequenza non nota: leucocitosi

Patologie endocrine:

Comune: gozzo eutiroideo, ipotiroidismo

Non comune: tiroidite autoimmune

Raro: ipertiroidismo

Molto raro: iperparatiroidismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto comune: aumento ponderale

Comune: ipercalcemia, ipermagnesiemia

Frequenza non nota: iperglicemia

Disturbi psichiatrici:

Frequenza non nota: allucinazioni, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e compromissione della memoria

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: tremori

Frequenza non nota: debolezza muscolare, fascicolazioni, movimenti involontari degli arti, atassia, movimenti coreoatetoidi, riflesso tendineo esagerato, sintomi motori extrapiramidali, svenimento, crisi convulsive, linguaggio indistinto, disordine della coordinazione, cefalea, capogiro, stordimento mentale, stupore, perdita di coscienza, patologie del gusto, pseudotumor cerebri, miastenia grave.

Patologie dell'occhio:

Comune: bruciore, prurito e occhi acquosi

Frequenza non nota: fotofobia, blefarospasmo, aprassia, difetti del campo visivo, nistagmo, visione offuscata

Patologie cardiache:

Molto comuni: Modificazioni dell'ECG come appiattimento reversibile e inversione dell'onda T.

Raro: aritmie (soprattutto bradicardia dovuta a disfunzione del nodo del seno)

Molto raro: intervallo QT prolungato.

Patologie vascolari:

Frequenza non nota: insufficienza circolatoria, ipotensione, edema, sindrome di Raynaud, identificazione di sindrome di Brugada precedentemente non identificata

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: gusto metallico in bocca e bocca secca.

Comune: anoressia, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Frequenza non nota: gastrite e secrezione eccessiva di saliva

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: alopecia, dermatite acneiforme, follicolite, prurito, esacerbazione di psoriasi, angio-edema, eruzioni cutanee o altri segni di ipersensibilità

Frequenza non nota: reazione lichenoide farmaco-indotta

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Frequenza non nota: artralgia e mialgia

Patologie renali e urinarie:

Inizialmente perdita di sodio e potassio dovuta a un ridotto riassorbimento di sodio e potassio dai tubuli renali. La concentrazione di Na^+ - K^+ dovrebbe generalmente ritornare al livello basale nel giro di una settimana.

Comune: diabete insipido nefrogeno (vedere anche paragrafo 4.4), velocità della filtrazione glomerulare ridotta.

Molto raro: sindrome nefrosica, insufficienza renale progressiva, alterazioni morfologiche renali (ad esempio fibrosi interstiziale) osservate dopo molti anni di trattamento solitamente aspecifiche.

Frequenza non nota: incontinenza urinaria, microcisti, oncocitoma e tumore dei dotti collettori renali (dopo terapia a lungo termine) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Frequenza non nota: impotenza/disfunzioni sessuali

Per alterazioni del livello di coscienza, vedere paragrafo 4.7.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

La tossicità del litio è correlata alla sua concentrazione sierica. Generalmente l'intossicazione avviene per livelli sierici di litio $\geq 1,5$ mmol/l e con maggiore intensità a livelli sierici $> 2,0$ mmol/l, ma nei pazienti più sensibili si può manifestare intossicazione anche a livelli di litiemia normali o leggermente elevati.

Sintomi di allarme e segni precoci dell'intossicazione da litio possono comprendere: poliuria, polidipsia o diarrea, vomito, disidratazione, debolezza muscolare, aumento del tono muscolare, spasmi muscolari involontari, stanchezza, disturbi della coordinazione, difficoltà di concentrazione e disturbi dell'articolazione del linguaggio, confusione, sonnolenza, nistagmo, tremore, iperreflessia.

A concentrazioni sieriche maggiori: tinnito, visione offuscata, atassia, apatia, occasionalmente disturbi cardiovascolari (aritmie cardiache, collasso circolatorio) e renali (in rari casi insufficienza renale acuta); in casi particolarmente gravi possono presentarsi convulsioni, coma e morte.

Ai primi segni di intossicazione, l'assunzione di litio deve essere interrotta.

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto. Il paziente deve essere ricoverato per la gestione dell'intossicazione. È fondamentale attuare un regolare monitoraggio della concentrazione di litio, ad esempio a intervalli di 6 ore (in questo periodo di tempo, i livelli sierici di litio dovrebbero scendere di circa il 20% e fino a metà del livello basale dopo 24 ore). Oltre a EEG, ECG, monitoraggio della funzionalità renale e profilassi anti-infettiva, è indicato il trattamento sintomatico con terapia sostitutiva di liquidi ed elettroliti (infusione di Na⁺) (i diuretici natriuretici devono essere evitati). Se i livelli sierici di litio non scendono in maniera sufficientemente rapida (ad esempio a causa di disturbi della escrezione), se il paziente versa in cattive condizioni generali e/o i livelli sierici di litio sono pari o superiori a 3 mmol/l, è raccomandata l'emodialisi o, se questa non fosse possibile, la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici; antipsicotici; litio

Codice ATC: N05A N01

Gli ioni litio possiedono numerosi effetti sulla distribuzione degli elettroliti, sul metabolismo intermedio e sulla regolazione ormonale. Tuttavia, non è ancora stato stabilito a quale di questi effetti sia ascrivibile l'effetto terapeutico del litio. I meccanismi di azione ipotizzati includono un effetto sulle membrane delle cellule nervose e di conseguenza sul rilascio di neurotrasmettitori, e un effetto sulle concentrazioni di aminoacidi nel metabolismo cerebrale. Nel SNC, il litio a concentrazioni terapeutiche previene il rilascio di noradrenalina e dopamina indotto dalla depolarizzazione e dipende dalla presenza di calcio. Inoltre produce una lieve inibizione della ricaptazione e dunque un aumento dell'inattivazione di queste catecolamine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La biodisponibilità del principio attivo, litio solfato, dalla compressa RESILIENT a rilascio prolungato è dell'80-90%.

Dopo la somministrazione orale, il litio solfato viene assorbito quasi completamente dal tratto gastrointestinale entro 8 ore.

Distribuzione:

Il picco sierico successivo alla somministrazione della formulazione a rilascio prolungato viene raggiunto all'incirca dopo 4 ore. Durante il trattamento a lungo termine, si raggiungono livelli sierici stabili di litio dopo 5-7 giorni. La capacità degli ioni litio di penetrare nelle cellule è pari a quella del sodio, ma la loro minore affinità per le pompe ioniche fa sì che essi vengano trasportati fuori dalla cellula più lentamente. La concentrazione nel liquido cefalorachidiano è pari al 50% della concentrazione sierica del litio. Gli ioni litio non si legano alle proteine plasmatiche.

Eliminazione:

L'emivita plasmatica media è pari a circa 24 ore, ma è soggetta a notevole variabilità in funzione di apporto di sodio, funzionalità renale ed età.

Dopo la somministrazione di una singola dose a pazienti con funzionalità renale normale, si sono osservate un'emivita iniziale compresa tra 0,8 e 1,2 ore, e un'emivita finale compresa tra 20 e 27 ore. L'eliminazione avviene per il 95% attraverso le urine. L'80% di una dose viene riassorbita attraverso i tubuli, così che la clearance del litio è pari a circa il 20% della clearance della creatinina. Il tasso di riassorbimento attraverso i tubuli renali dipende dal contenuto di sodio nell'urina. La carenza di sodio determina una massiccia ritenzione di ioni litio, e la escrezione di ioni litio è leggermente aumentata in caso di concentrazioni di sodio elevate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il litio solfato ha un indice terapeutico ristretto. Le manifestazioni precoci di intossicazione si verificano generalmente a livelli sierici compresi tra 1,5 e 2,0 mmol/l.

Studi di tossicità subcronica e cronica condotti con altri sali di litio su animali di laboratorio hanno evidenziato disfunzioni tiroidee e un ingrossamento della tiroide, nonché disfunzioni renali e del sistema nervoso centrale.

Studi condotti sugli animali hanno evidenziato la tossicità riproduttiva e il potenziale teratogeno del litio. Studi condotti su ratti, topi e maiali hanno mostrato un aumento dei riassorbimenti intrauterini, dimensioni più piccole della cucciolata e ridotta sopravvivenza post-natale, oltre a malformazioni ossee osservate in ratti e topi.

I composti a base di litio possono indurre mutazioni cromosomiche a dosi citotossiche elevate *in vitro* e *in vivo* negli animali di laboratorio. È poco probabile che questi effetti si manifestino in condizioni normali di esposizione clinica.

Non è stato stabilito il potenziale cancerogeno del litio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero metacrilato di ammonio (Tipo B)
Ipromellosa,
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (pellicola di PVC/PE/PVDC e pellicola di alluminio)
Confezioni da 50 e 100 compresse a rilascio prolungato
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A
Viale Amelia 70

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N. 044635011 – “83 mg compresse a rilascio prolungato” 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC N.044635023 – “83 mg compresse a rilascio prolungato” - 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/07/2016
Data del rinnovo dell'autorizzazione: 16/03/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO