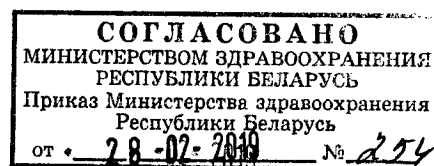


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства

### ЛИТОЦЕЛЛ

**Название лекарственного средства** Литоцелл.

**Общая характеристика** Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы № 0, желтого цвета.

**Состав на 1 капсулу:**

Лития в виде лития полиуроната – 67,5 мг.

Капсула твердая желатиновая №0 – 96 мг.

Состав оболочки капсулы: глицерин, метилпарагидроксибензоат (нипагин), пропилпарагидроксибензоат (нипазол), титана диоксид, хинолиновый желтый Е 104, солнечный закат желтый Е 110, вода очищенная, желатин.

**Форма выпуска** Капсулы.

**Код АТХ:** N05AN01.

**Фармакотерапевтическая группа**

Психолептические средства.

**Фармакологическая группа**

Нормотимики (стабилизаторы настроения).

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Литоцелл оказывает нормотимическое действие - нормализует психическое состояние, сглаживая патологические колебания настроения, оказывает антиманиакальное, антидепрессивное и седативное действие. При профилактическом применении предотвращает развитие маниакальной и депрессивной симптоматики при биполярном аффективном и шизоаффективном расстройстве. Эффект обусловлен ионами лития, которые, являясь антагонистами ионов натрия, вытесняют их из клеток и тем самым снижают биоэлектрическую активность нейронов мозга. Ускоряет распад биогенных аминов, снижая содержание норэпинефрина и серотонина в тканях мозга. Повышает чувствительность нейронов гиппокампа и других областей мозга к действию дофамина.

В терапевтических концентрациях блокирует активность инозил-1-фосфатазы и снижает концентрацию нейронального инозита, играющего роль в регуляции чувствительности нейронов.

Благоприятное действие препаратов лития может быть связано с изменением концентраций серотонина, усилением серотонинергической активности и снижением регуляции функции бета-адренорецепторов.

*Фармакокинетика*

При пероральном применении литий хорошо абсорбируется из ЖКТ, достигая максимальной концентрации в крови приблизительно через 8-12 часов ( $T_{1/2}$  зависит от

количества ионов натрия в плазме крови и составляет 13-25 часов). Не связывается белками плазмы. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, накапливается в тканях мозга, сердца, скелетных мышц. Выводится из организма преимущественно почками с мочой (95%), незначительные количества с потом, калом.

### **Показания к применению**

Лечение маниакальных, гипоманиакальных и смешанных аффективных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве.

Профилактика всех видов аффективных эпизодов (рецидивов) при биполярном аффективном расстройстве.

Профилактика и лечение шизоаффективного расстройства (маниакальная и смешанная формы).

Лечение депрессивных эпизодов при рекуррентном депрессивном расстройстве в случаях резистентности к терапии антидепрессантами.

### **Способ применения и дозировка**

Принимают внутрь, после еды, для уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку желудка. Доза определяется концентрацией лития в плазме крови. Прием начинают с дозы 500-1000 мг (1-2 капсулы) в сутки соответственно в 1 или 2 приема, последний прием – вечером перед сном. При хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают. После исчезновения маниакальной симптоматики дозу постепенно уменьшают до профилактической (поддерживающей). При возобновлении симптомов мании дозу снова увеличивают. Максимальная суточная доза для взрослых – 2500 мг (5 капсул) в 3-4 приема.

Необходимая для достижения терапевтического эффекта доза в каждом отдельном случае подбирается индивидуально и определяется уровнем концентрации лития в плазме крови. Показатель этот в период подбора терапии должен находиться в пределах от 0,5 до 1,2 ммоль/л (для детей - 0,4-0,6 ммоль/л). При лечении маниакальных и гипоманиакальных состояний терапевтическая концентрация лития в крови должна находиться в пределах 0,6-1,2 ммоль/л, при поддерживающей (противорецидивной) терапии – в пределах 0,5-0,8 ммоль/л. Если концентрация лития в крови превышает 1,2 ммоль/л, суточную дозу сразу же снижают.

В начале лечения концентрацию лития в крови определяют 1 раз в неделю, в последующем - 1 раз в месяц, после достижения стабильной концентрации – 1 раз в 2-3 месяца. Кровь берется утром натощак, через 10-12 часов после принятия последней дозы лекарственного средства на ночь, если же препарат принимается в один прием утром – через 24 часа.

Вернуться к более частому определению концентрации лития необходимо в случаях:

- изменения дозы препарата;
- добавлению к лечению лекарственных средств, влияющих на почечный клиренс лития или электролитный баланс;
- возникновения инфекционной или иной серьезной болезни;
- существенного изменения количества потребляемой пациентом жидкости или натрия.

Длительность приема препарата определяется индивидуально в зависимости от клинического состояния пациента. При лечении аффективных (маниакальных и смешанных) эпизодов необходимо продолжить прием препарата на протяжении еще как минимум 3-4 месяцев после купирования симптомов мании. Для профилактики аффективных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве препарат принимается неопределенно долго, иногда пожизненно. Положительный эффект профилактического лечения препаратом проявляется при поддержании стабильной концентрации лития в крови в диапазоне 0,5-0,8 ммоль/л на протяжении не менее 6 месяцев.

### **Побочные действия**

Начало терапии может сопровождаться мелким тремором рук, жаждой и полиурией.

Иные возможные побочные эффекты:

- *кровеносная и лимфатическая система*: лейкоцитоз;
- *эндокринная система*: редко - нарушения функции щитовидной железы, включая эутиреоидный зоб, гипо- и гипертиреоз, гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы;
- *обмен веществ и питание*: диспепсия, увеличение массы тела, редко - гиперкальциемия, гипермагниемия, гипергликемия, анорексия;
- *ЦНС и периферическая нервная система*: мышечная слабость, мелкий тремор рук, оживление глубоких сухожильных рефлексов, сонливость, адинамия, головокружение, серотониновый синдром, редко – судороги, злокачественный нейролептический синдром, при длительном применении – гиперрефлексия, нарушения артикуляции расстройства памяти, легкое когнитивное расстройство;
- *сердечно-сосудистая система*: нарушения сердечного, недостаточность периферического кровообращения, гипотензия;
- *пищеварительная система*: сухость во рту, тошнота, диарея, рвота, избыточное слюноотделение;
- *кожа и подкожная клетчатка*: аллергическая сыпь, алопеция, угри, зуд;
- *почки и мочевыделительная система*: полиурия, полидипсия, почечная недостаточность, нефротический синдром, гистологические изменения в почках с интерстициальным фиброзом (после длительного приема);

Большинство из перечисленных побочных действий отмечаются только при повышении уровня лития в крови выше 1 ммоль/л – см. симптомы в разделе «Передозировка».

### **Противопоказания**

*Абсолютные:*

гиперчувствительность к литию и к компонентам препарата, тяжелые оперативные вмешательства, лейкоз, период лактации, детский возраст до 12 лет (профиль безопасности применения не изучен), атриовентрикулярная блокада, синдром Бругада, тяжелые нарушения функции почек, нелеченный или не поддающийся компенсации гипотиреоз, гипонатриемия.

*Относительные:*

гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, задержка мочи, почечная недостаточность, сахарный диабет, инфекционные заболевания, псориаз, болезни сердечно-сосудистой системы, включая предсердно-желудочковую и внутрижелудочковую блокаду.

Использование препарата в период беременности, особенно в первом ее триместре, несколько увеличивает вероятность врожденных пороков, главным образом сердечно-сосудистой системы.

### **Передозировка**

Дозу препарата в каждом отдельном случае следует тщательно подбирать и корректировать, основываясь на данных о концентрации лития в плазме. Начинать терапию в случае невозможности регулярно измерять данный показатель недопустимо.

Любая передозировка у пациента, находящегося на длительной терапии литием, должна рассматриваться как потенциально серьезное состояние.

#### ***Острая передозировка***

Острая передозировка обычно несет незначительный риск, у пациентов возникают слабовыраженные симптомы, независимо от концентрации лития в сыворотке крови. Летальная доза при однократном приеме, вероятно, превышает 5 г.

***Острая передозировка у пациентов, находящихся на длительной терапии литием***

Острая передозировка у пациента, находящегося на длительной терапии литием, может привести к тяжелому токсическому воздействию даже при умеренной передозировке, поскольку внесосудистые ткани уже насыщены литием.

У пациентов с повышенной концентрацией лития в крови риск токсического воздействия выше при наличии следующих патологических состояний: артериальная гипертензия, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, болезнь Аддисона.

#### *Симптомы*

Появление симптомов может быть отсрочено; максимальная их выраженность может достигать не ранее, чем через 24 часа, в особенности у пациентов, которые не получают терапию литием длительно.

*Легкие симптомы:* тошнота, диарея, затуманенное зрение, полиурия, головокружение, мелкий тремор покоя, мышечная слабость и сонливость.

*Умеренные симптомы:* прогрессирующая спутанность сознания, потеря сознания, фасцикуляции, оживление глубоких сухожильных рефлексов, миоклонические сокращения мышц и подергивания, хореоатетонидные движения, недержание мочи или кала, прогрессирующее возбуждение с последующим ступором, гипернатриемия.

*Тяжелые симптомы:* кома, судороги, мозжечковые симптомы, сердечная аритмия, включая синоатриальную блокаду, синусовая и узловая брадикардия, артериальная гипотензия или, редко, гипертензия, сосудистая недостаточность, почечная недостаточность.

#### *Лечение*

В случае накопления лития необходимо прекратить прием препарата и проводить оценку его концентрации в крови каждые шесть часов. Особое внимание следует уделить поддержанию баланса жидкости и электролитов, а также функции почек. Форсированный диурез и диуретики не следует применять ни при каких обстоятельствах.

Все пациенты должны находиться под наблюдением в течение минимум 24 часов. При наличии симптоматики необходим контроль ЭКГ. Должны быть приняты меры по коррекции гипотензии.

При приеме лекарственного средства в дозе более 4 г взрослым или в значительном количестве ребенком необходимо промывание желудка – не позднее, чем через час. При хроническом накоплении деконтаминация кишечника неэффективна. Активированный уголь не абсорбирует литий.

При тяжелом отравлении терапией выбора является гемодиализ. Его необходимо назначать всем пациентам с выраженной неврологической симптоматикой. Данный метод наиболее эффективен для быстрого снижения уровня лития. Однако после прекращения диализа может отмечаться обратное его повышение, что может потребовать длительного или повторного лечения.

Гемодиализ также может быть назначен при острой передозировке, острой передозировке на фоне длительной терапии, передозировке при длительной терапии пациентам с выраженными симптомами, независимо от концентрации лития в сыворотке.

Улучшение состояния обычно занимает больше времени, чем снижение концентрации лития в сыворотке, независимо от применяемого метода.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Взаимодействия могут возникать в результате повышения или понижения концентрации лития или же через другие механизмы, важнейшим из которых является нейротоксичность, которая может возникать при терапевтических концентрациях лития в случае совместного приема с другими лекарственными средствами, воздействующими на ЦНС.

*Взаимодействия, приводящие к повышению концентрации лития в сыворотке*

Совместное назначение следующих лекарственных средств может привести к повышению концентрации лития и риску токсического воздействия:

- любое лекарственное средство, которое способно вызывать почечную недостаточность, потенциально может повышать концентрацию лития, вызывая, таким образом, токсическое воздействие; в случае если применение лекарственного средства строго необходимо, требуется тщательный контроль уровня лития в крови и коррекция дозы при необходимости.
- антибиотики (метронидазол, тетрациклин, ко-тримоксазол, триметоприм); симптомы токсического воздействия могут возникать при низкой или нормальной концентрации лития при совместном назначении с ко-тримоксазолом или триметопримом;
- нестероидные противовоспалительные препараты; в случае начала или прекращения терапии нестероидными противовоспалительными препаратами необходим более частый контроль концентрации лития в сыворотке;
- лекарственные средства, оказывающие влияние на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II);
- диуретики, включая растительные препараты;
- прочие лекарственные средства, влияющие на электролитный баланс - например, стероиды, могут изменять скорость выведения лития, в связи с чем необходимо избегать их совместного применения.

*Взаимодействия, приводящие к снижению концентрации лития в сыворотке:*

Совместное назначение следующих лекарственных препаратов может привести к снижению концентрации лития и риску снижения эффективности:

- производные ксантина (например, теofilлин, кофеин);
- препараты, содержащие большие количества натрия, например, бикарбонат натрия;
- ингибиторы карбоангидразы;
- мочевины.

*Взаимодействия, которые не связаны с повышением или снижением концентрации лития*

Совместное назначение следующих лекарственных препаратов может ускорить появление симптомов токсического воздействия при концентрации лития, находящейся в пределах нормальных значений:

- антипсихотические препараты - высокие дозы оланзапина, амисульприда, сертиндола, тиоридазина, клозапина и галоперидола;
- антидепрессанты - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: совместный прием с литием может вызывать или обострять серотониновый синдром;
- карбамазепин;
- фенитоин;
- метилдопа;
- клоназепам;
- тизиклические и тетрациклические антидепрессанты;
- блокаторы кальциевых каналов; данные препараты могут вызывать нейротоксические реакции в терапевтических дозах;
- нейромышечные блокаторы - литий может вызывать нейротоксические реакции в терапевтических дозах;
- нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, ибупрофен, диклофенак); в начале или при прекращении лечения нестероидными противовоспалительными препаратами необходимо осуществлять более частый мониторинг концентрации лития в сыворотке.

*Лекарственные препараты, снижающие судорожный порог*

Рекомендуется проявлять осторожность при совместном назначении лития и лекарственных средств, снижающих судорожный порог, например, антидепрессантами, антипсихотиками, анестетиками и теofilлином.

*Препараты, удлиняющие интервал QT*

Литий может удлинять интервал QT, особенно при его повышенной концентрации в крови. Поэтому необходимо избегать совместного назначения препаратов, имеющих потенциальный риск удлинения интервала QT, а также принимать во внимание прочие потенциальные факторы риска, такие как пожилой возраст, женский пол, врожденный синдром удлиненного интервала QT, заболевания сердца и щитовидной железы и такие нарушения метаболизма, как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомagneмия. Нижеперечисленные лекарственные препараты могут вызвать удлинение интервала QT и тахикардию типа «пируэт»:

- антиаритмические препараты класса 1a (аймалин, цибензолин, дизопирамид, гидрохинидин, прокаинамид, хинидин);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, азимилид, цибензолин, дофетилид, ибутилид, соталол);
- антипсихотические препараты (амисульприд, галоперидол, пимозид, сертиндол, тиоридазин, клозапин);
- антибиотики (эритромицин, спарфлоксацин при внутривенном введении);
- антагонисты серотониновых рецепторов (кетансерин, доласетрон мезилат);
- антигистаминные препараты (астемизол, терфенадин).

Контроль ЭКГ необходимо осуществлять после начала лечения; при проявлении у пациента симптоматики или при изменениях течения заболевания или терапии, связанных с увеличением риска аритмии.

*Нелекарственные взаимодействия:*

- диета с низким содержанием натрия. Быстрое снижение потребления натрия может вызвать повышение уровня лития.

### **Меры предосторожности**

При применении Литоцелла необходимо соблюдать осторожность пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и нарушениями сердечной проводимости, заболеваниями ЦНС (эпилепсия, паркинсонизм), сахарным диабетом, тиреотоксикозом, гиперпаратиреозом, инфекциями, псориазом, почечной недостаточностью, задержкой мочи, опухолью почек.

Перед назначением долговременной терапии препаратами лития во избежание развития токсических эффектов, необходимо проведение медицинского осмотра до и во время лечения. Перед назначением препарата следует оценить функцию почек, щитовидной железы (до начала терапии литием пациент должен находиться в эутиреоидном состоянии) и сердечно-сосудистой системы. На фоне лечения требуется периодическая оценка функции почек, щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы.

Известно, что Литоцелл уменьшает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, что может привести к снижению концентрации натрия. Поэтому для пациентов в период лечения важно потреблять достаточное количество жидкости (2500-3000 мл в сутки) и поваренной соли.

При назначении длительной терапии литием врач должен давать пациентам четкие инструкции относительно симптомов развивающейся токсичности, а также рекомендовать срочное обращение за медицинской помощью в случае возникновения таких симптомов. Эффекты токсического воздействия являются ожидаемыми при концентрации лития в сыворотке крови около 1,5 ммоль/л, однако, возможно их проявление и при более низких концентрациях. При возникновении эффектов токсического воздействия препарата необходимо незамедлительно прекратить его прием.

На фоне терапии Литоцеллом возможно изменение результатов лабораторных тестов - лейкоцитоз, снижение концентрации тироксина и трийодтиронина, уменьшение клиренса креатинина, альбуминурия и др.

Прием Литоцелла следует прекратить за 24 часа до большого хирургического вмешательства. При операции в объеме малой хирургии лечение может быть продолжено при условии надлежащего контроля за уровнем жидкости и электролитов.

При почечной недостаточности экскреция лития снижается, что увеличивает риск развития токсических реакций. Препарат противопоказан при почечной недостаточности тяжелой степени. При почечной недостаточности легкой и средней степеней тяжести требуется тщательный контроль концентрации лития в плазме крови.

Следует избегать назначения препарата у пациентов с врожденным удлинением интервала QT, а также пациентам, принимающим лекарственные препараты, способные увеличивать интервал QT. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, к которым прежде всего относятся болезни сердца, заболевания щитовидной железы, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, женский пол и пожилой возраст.

Терапия Литоцеллом может проявить или усугублять течение синдрома Бругада - наследственного заболевания с характерными изменениями на ЭКГ (блокада правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в правых грудных отведениях), что может привести к остановке сердца или внезапной смерти. Литоцелл не должен применяться у больных с синдромом Бругада, либо с семейным анамнезом синдрома Бругада. Следует назначать с осторожностью пациентам с остановкой сердца или внезапной смертью в семейном анамнезе.

Длительная терапия препаратом может быть связана со снижением концентрационной способности почек, что способствует развитию нефрогенного несахарного диабета с полиурией и полидипсией. Таким пациентам необходимо тщательно контролировать функцию почек, а также отсутствие обезвоживания, обусловленное задержкой лития и его токсичностью. Как правило, данные изменения обратимы и регрессируют после прекращения терапии препаратом.

Пациенты, которым назначена длительная терапия Литоцеллом, должны быть проинструктированы относительно симптомов токсичности и получить указание срочно обращаться к врачу при появлении первых признаков таких симптомов.

### **Особенности применения у лиц пожилого возраста**

Пожилым пациентам часто требуются более низкие дозы лития для достижения терапевтической концентрации препарата. Они наиболее подвержены токсическому действию лития; его экскреция также может быть снижена. Симптомы токсичности у пожилых пациентов могут развиваться при концентрациях лития в крови, которые переносятся удовлетворительно молодыми пациентами.

### **Применение у детей в возрасте до 12 лет**

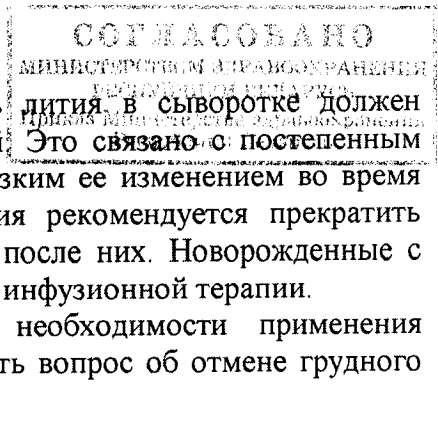
Поскольку информация о безопасности и эффективности применения Литоцелла у детей в возрасте до 12 лет отсутствует, его использование у данной категории пациентов противопоказано.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Литоцелл проникает через плацентарный барьер. Применение Литоцелла во время беременности, особенно в I триместре, несколько увеличивает риск врожденных пороков, главным образом сердечно-сосудистой системы.

Если беременность наступает во время применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода. В качестве пренатальной диагностики таким пациенткам необходимо проведение ультразвукового исследования, а также электрокардиограммы новорожденного в постнатальном периоде.

В случаях, когда отмена лития характеризуется серьезным риском для пациентки, лечение во время беременности может быть продолжено. Если продолжение терапии Литоцеллом



в период беременности является необходимым, уровень лития в сыворотке должен тщательно контролироваться путем частых его измерений. Это связано с постепенным изменением функции почек в течение беременности, и резким ее изменением во время родов. Доза должна быть скорректирована. Прием лития рекомендуется прекратить незадолго до родов и возобновить через несколько дней после них. Новорожденные с признаками интоксикации литием нуждаются в проведении инфузионной терапии. Литий проникает в грудное молоко, поэтому при необходимости применения лекарственного средства в период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Побочные эффекты Литоцелла в виде сонливости и заторможенности могут отрицательно влиять на способность управления транспортным средством и выполнения других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Условия и срок хранения**

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности - 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту врача.

**Упаковка**

Банки по 30 капсул в упаковке № 1.

**Производитель**

СООАО «Ферейн», Республика Беларусь, 220014, г. Минск, пер. С.Ковалевской, 52а,

тел./факс: +375 17 222-92-18, тел.: +375 17 213-16-37, +375 17 213-12-58,

e-mail: ferein\_by@mail.ru

www.ferane.by