

Carbolitium®/ Carbolitium CR®
(carbonato de lítio)

Bula para Profissional da saúde

Comprimido revestido / Comprimido de liberação prolongada

300 mg / 450 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Carbolitium® - 300 mg / Carbolitium CR® - 450 mg
carbonato de lítio

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 300 mg: embalagem com 15, 60 ou 90 comprimidos revestidos.

Comprimido de liberação prolongada 450 mg: embalagem com 15, 30, 60 ou 90 comprimidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

Carbolitium®:

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

carbonato de lítio 300 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: amido, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, povidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de titânio, hipromelose e macrogol.

Carbolitium CR®:

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

carbonato de lítio 450 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
de liberação prolongada

Excipientes: lactose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, povidona, hipromelose e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O Carbolitium®/Carbolitium CR® (carbonato de lítio) é indicado no tratamento de episódios maníacos nos transtornos afetivos bipolares; no tratamento de manutenção de indivíduos com transtorno afetivo bipolar, diminuindo a frequência dos episódios maníacos e a intensidade destes quadros; na profilaxia da mania recorrente; prevenção da fase depressiva e tratamento de hiperatividade psicomotora.

Quando dado a um paciente em episódio maníaco, o Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) pode normalizar os sintomas num período que varia de 1 a 3 semanas.

No tratamento da depressão, o lítio tem sua indicação nos casos em que os pacientes não obtiveram resposta total, após uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) ou tricíclicos por 4 a 6 semanas, com doses efetivas. Nesses casos a associação com lítio potencializará a terapia em curso.

Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) é indicado como adjunto aos antidepressivos na depressão recorrente grave, como um suplemento para o tratamento antidepressivo na depressão maior aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso terapêutico dos sais de lítio em psiquiatria data do final dos anos 1940.

Poolsup e cols. publicaram uma metanálise sobre o uso do carbonato de lítio no tratamento dos episódios agudos de mania. 658 pacientes de 12 estudos foram avaliados (tempo de tratamento entre 3 e 4 semanas). A taxa de resposta ao carbonato de lítio foi quase o dobro daquela observada no grupo placebo (1,95; IC95% 1,17-3,23; $p < 0,05$) e também foi superior à clorpromazina (1,96; IC95% 1,02-3,77; $p < 0,05$).

A evidência de eficácia do lítio no tratamento de manutenção pode ser observada em duas metanálises, uma comparativa com placebo (Geddes e cols.) e uma outra que incluiu outros tratamentos estabilizadores do humor (Smith e cols). A metanálise publicada por Geddes e cols. avaliou os efeitos do tratamento no longo-prazo com lítio sobre a incidência de episódios depressivos e maníacos em pacientes com transtorno bipolar. Cinco estudos

controlados com placebo foram incluídos na análise, totalizando 770 participantes. Observou-se redução significativa na incidência de todas as recidivas nos pacientes tratados com lítio (risco relativo [RR] = 0,65; intervalo de confiança [IC] 95% = 0,50-0,84; $p = 0,001$), bem como na incidência de episódios maníacos (RR = 0,62; IC95% = 0,40-0,95, $p = 0,03$)¹.

A metanálise publicada por Smith e cols. avaliou a eficácia e tolerabilidade do lítio e outros medicamentos no tratamento de manutenção do transtorno bipolar. A revisão incluiu 14 estudos, com um total de 2526 participantes. Observou-se a eficácia do lítio na prevenção de recaída de qualquer tipo de episódio (risco relativo [HR] = 0,68; IC95% = 0,53 - 0,86), principalmente na diminuição do risco de episódio maníaco (risco relativo [HR] = 0,53; IC 95% = 0,35 - 0,79).

Tondo e cols. publicaram um estudo aberto de longo prazo envolvendo 317 pacientes com transtorno bipolar (188 com mania [transtorno bipolar tipo I] e 129 com hipomania [transtorno bipolar tipo II]). Os pacientes haviam sido acompanhados sem tratamento por um tempo médio de 8,38 anos, e depois foram tratados com lítio por um tempo médio de 6,35 anos. Com o tratamento, o número de episódios depressivos e maníacos caiu significativamente (2,1 vezes menos episódios depressivos por ano e 3,3 vezes menos episódios maníacos por ano, durante o tratamento com lítio em comparação com o período pré-tratamento). A frequência de internações por episódio psicótico também caiu 87,9% nos pacientes com transtorno bipolar I e 98,1% nos pacientes com transtorno bipolar II².

A eficácia do lítio como tratamento adjuvante, para potencialização do efeito de antidepressivos, tanto tricíclicos como inibidores de recaptção de serotonina está descrita em metanálise de 10 estudos que utilizaram o lítio como agente de potencialização (269 participantes). O lítio foi superior ao placebo na potencialização do efeito antidepressivo (OR = 3,11; IC95% 1,80 - 5,37), além de possivelmente acelerar a resposta ao tratamento antidepressivo.

Sackeim e cols. compararam os efeitos da terapia com nortriptilina com a associação de nortriptilina com carbonato de lítio em dose baixa na prevenção de recorrência de depressão após eletroconvulsoterapia (ECT). 290 pacientes com depressão unipolar maior foram submetidos a ECT, e destes, 159 apresentaram remissão e foram randomizados para receber placebo, nortriptilina ou nortriptilina associada a carbonato de lítio, num delineamento duplo-cego. A dose inicial de lítio era de 600 mg ao dia, ajustada para atingir litemia entre 0,5 e 0,9 mEq/L. Após 24 semanas de acompanhamento, a taxa de recidiva da depressão no grupo placebo foi de 84% [IC95% 70-99%], no grupo nortriptilina foi de 60% [IC95% 41-79%] e no grupo nortriptilina + lítio foi de 39% [IC95% 19-59%]. A análise estatística mostrou diferença significativa do placebo somente para o grupo nortriptilina + lítio ($P = 0,004$), com uma tendência de melhora no grupo que usou somente a nortriptilina ($P = 0,07$)⁴.

1. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2):217-222.
2. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium Maintenance Treatment of Depression and Mania in Bipolar I and Bipolar II Disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5):638-645.
3. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25(2):139-56.
4. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(10):1299-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Estudos pré-clínicos mostraram que o lítio altera o transporte do sódio nas células nervosas e musculares provocando uma alteração no metabolismo intraneural das catecolaminas, porém o mecanismo específico de ação do lítio no tratamento da mania é desconhecido.

Apesar de o lítio restabelecer o humor nos transtornos bipolares, o paciente tem reações emocionais normais e pode sentir ou não pequenas interferências com a capacidade física e mental.

Farmacocinética

Lítio apresenta absorção rápida e é completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, quando tomado na forma de sal. A absorção pode ser afetada pela formulação. As concentrações séricas máximas ocorrem entre 0,5 e 3 horas após a ingestão de comprimidos convencionais, cápsulas, ou líquidos, com as formulações de liberação modificada as concentrações de pico podem ocorrer entre 2 e 12 horas após a dose.

O lítio é distribuído por todo o corpo e a distribuição completa ocorre dentro de e 6 a 10 horas. Maiores concentrações ocorrem nos ossos, glândula tireoide e porções do cérebro quando comparadas aos níveis séricos.

Lítio é principalmente excretado através da urina; apenas uma pequena quantidade pode ser detectada nas fezes, saliva e suor. O lítio não está ligado às proteínas plasmáticas.

O lítio atravessa a placenta e é distribuído para o leite materno. A meia-vida de eliminação em pacientes com função renal normal é cerca de 12 a 24 horas, mas aumenta com a diminuição da função renal; meia-vida de até 36 horas tem sido relatada em pacientes idosos e meia-vida de 40 a 50 horas tem sido relatada na insuficiência renal.

Há uma variação interindividual ampla nas concentrações séricas obtidas após uma dada dose, e também naquela necessária para o efeito terapêutico. Concentrações também podem variar consideravelmente de acordo com o regime de dosagem (quer administrada em doses diárias únicas ou divididas), função renal, o regime alimentar do paciente, o estado de saúde do paciente, o tempo em que a amostra de sangue é colhida, e outros medicamentos, tais como sais de sódio ou diuréticos, bem como pela formulação e a biodisponibilidade. Além disso, há apenas uma estreita margem entre o agente terapêutico e a concentração sérica tóxica de lítio. Portanto, não só é a titulação individual de dosagem essencial para assegurar concentrações apropriadas constantes para o paciente de lítio, mas as condições sob as quais as amostras de sangue são tomadas para a monitorização devem ser cuidadosamente controladas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de:

- hipersensibilidade ao carbonato de lítio e/ ou demais componentes da formulação.
- Não deve ser usado durante a gravidez e período de aleitamento.
- Não deve ser administrado em pacientes portadores de doenças renais e cardiovasculares, em indivíduos debilitados ou desidratados, em quadros de depleção de sódio, em indivíduos com uso de diuréticos, pois o risco de intoxicação se eleva nestes pacientes. Porém se, a critério médico o risco for menor do que os benefícios do seu uso, o Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) deve ser administrado com muita precaução, incluindo dosagens séricas frequentes e ajuste de doses abaixo dos habituais. Em alguns casos indica-se a hospitalização do paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Carbolitium CR® - Atenção: Contém LACTOSE. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Carbolitium CR® - Atenção: Contém o corante óxido de ferro amarelo, que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Condutas Gerais e Específicas:

Testes laboratoriais são necessários antes de se iniciar a litioterapia, para certificar-se de um uso seguro e determinar os sistemas funcionais basais do organismo. Os tipos e quantidade de testes dependem da condição clínica do paciente. A toxicidade do lítio está relacionada com os seus níveis séricos e ocorre próximo às doses terapêuticas; assim, a dosagem dos níveis séricos é recomendável. A avaliação da função renal é essencial porque o lítio é eliminado pela urina e adicionalmente pode provocar alterações na função renal. A avaliação da função tireoidiana é importante uma vez que o hiper ou hipotireoidismo pode causar sintomas que se assemelham à mania ou à depressão e também porque o lítio pode causar anormalidades de funcionamento da tireoide.

Efeitos renais: A terapia crônica com o lítio pode determinar a diminuição da capacidade de concentração renal, acarretando *diabetes insipidus* nefrogênico, com poliúria e polidipsia. Estes pacientes devem ser monitorados com cuidado para evitar a desidratação e os riscos da intoxicação pelo lítio. Esta condição geralmente é revertida com a retirada do lítio.

Alterações na morfologia dos glomérulos, fibrose intersticial e atrofia dos néfrons são observadas durante a terapia crônica com o lítio. Estas alterações também são observadas em indivíduos bipolares que nunca foram expostos ao tratamento com o lítio. A relação entre função renal, alterações morfológicas e a associação destas com a litioterapia não está bem estabelecida. O que se sabe é que o Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio), quando em doses terapêuticas, não está associado a doenças renais terminais.

O Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) é excretado quase que exclusivamente através da urina com insignificante eliminação pelas fezes. A excreção renal do lítio é proporcional à sua concentração plasmática. A meia vida de eliminação do lítio é de aproximadamente 24 horas. O Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) diminui a reabsorção de sódio nos túbulos renais podendo levar à depleção do sódio. Portanto, é essencial que o paciente mantenha uma dieta normal, incluindo a ingestão de sal e adequada ingestão líquida (2-3 l/dia) pelo menos durante o período de estabilização do tratamento. A depleção do cloreto de sódio em uma dieta baixa em sal aumenta a toxicidade do lítio. Diminuição da tolerância ao lítio pode ser ocasionada por quadros infecciosos com temperatura elevada, sudorese prolongada ou diarreia e, caso ocorram, deve-se aumentar a ingestão de líquidos e sal. Uma interrupção temporária da litioterapia pode ser necessária.

Doenças da tireoide:

Doenças na tireoide prévias não necessariamente constituem uma contraindicação ao uso do lítio; em casos de hipotireoidismo, monitoração cuidadosa da função tireoidiana durante as fases de estabilização e de manutenção da litioterapia, permitem a correção das alterações tireoidianas, quando ocorrerem. Se o hipotireoidismo ocorrer durante a fase de estabilização ou de manutenção, hormônios tireoideanos suplementares podem ser utilizados.

O lítio não provoca ou leva à dependência.

Síndrome de Brugada

Existem relatos de uma possível associação entre o tratamento com lítio e a Síndrome de Brugada. Síndrome de Brugada é um distúrbio caracterizado por alteração eletrocardiográfica e risco de morte súbita. Lítio geralmente deve ser evitado em pacientes portadores ou com suspeita de Síndrome de Brugada. A avaliação clínica cardiológica é recomendada em pacientes que apresentam fatores de risco, como, por exemplo, síncope, histórico familiar de Síndrome de Brugada ou de morte de súbita inexplicada antes de 45 anos de idade, ou relato de síncope ou palpitações após o início do tratamento com lítio.

Populações especiais:

Lítio não deve ser administrado em casos de insuficiência renal grave ou doença cardiovascular, debilitação significativa, desidratação, depleção de sódio, e para os pacientes em uso de diuréticos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), uma vez que o risco de toxicidade do lítio é muito alto nestes pacientes.

Uso durante a gestação

Dados pré-clínicos: Há relatos do lítio ter causado efeitos adversos na fase de nidacão embrionária em ratos, viabilidade embrionária em camundongos e no metabolismo *in vitro* dos testículos de ratos e espermatozoides humanos. Estudos em ratos, coelhos e macacos comprovam o efeito teratogênico do lítio.

Outros

O Lítio pode causar amnésia, apatia e psoríase.

Dados clínicos: O lítio pode causar má formação fetal quando administrado a mulheres grávidas. Dados sugerem um aumento no número de anomalias cardíacas, entre outras, ao nascimento, causadas pelo lítio, especialmente a *anomalia de Ebstein*. Se a mulher engravidar durante o tratamento com o lítio, ela deve estar ciente dos potenciais riscos para o feto. A litioterapia deve ser retirada durante o primeiro trimestre de gravidez, se possível, a menos que isso determine um sério dano para a mulher.

Categoria de risco na gravidez: categoria D.

O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outras drogas mais seguras.

Uso durante o aleitamento

Uma vez que o lítio é excretado no leite, também não é aconselhável a amamentação natural.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso em idosos: os pacientes geriátricos geralmente requerem doses mais baixas de lítio e um acompanhamento mais frequente do que os adultos mais jovens porque a taxa de depuração renal e volume de distribuição são reduzidos. O lítio é mais tóxico para o sistema nervoso central (SNC) de pessoas idosas e estas são, possivelmente, mais propensas a desenvolver bócio lítio-induzido e hipotireoidismo clínico. Sede excessiva e poliúria como efeitos colaterais precoces da terapia de lítio podem ser mais frequentes nos idosos

Uso em crianças: A eficácia e segurança do carbonato de lítio em crianças abaixo de 12 anos não foram estabelecidas e o seu uso não é recomendado.

Carbolitium CR® - Atenção: Contém LACTOSE. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Carbolitium CR® - Atenção: Contém o corante óxido de ferro amarelo, que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

O lítio pode interferir na capacidade mental e / ou física. Os pacientes devem ser advertidos sobre as atividades que exigem vigilância (por exemplo, veículos ou máquinas).

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

À semelhança de outros fármacos utilizados para esta especialidade, o Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) pode sofrer interação adversa com outros medicamentos em alguns pacientes.

Haloperidol: A síndrome encefalopática é uma síndrome cerebral caracterizada por cansaço, letargia, febre, tremores, confusão mental, sintomas extrapiramidais, leucocitose, elevação de enzimas séricas seguida de danos cerebrais irreversíveis podem ocorrer em alguns pacientes que utilizam haloperidol em associação com o lítio. Existe uma possível relação causal entre estes eventos e a administração concomitante de lítio e neurolépticos. Estes pacientes devem ser monitorados e evidências de toxicidade neurológica devem levar à interrupção do tratamento assim que esses sinais forem identificados.

A possibilidade de interações adversas semelhantes é relatada com outros medicamentos neurolépticos.

Carbamazepina: A administração concomitante de carbamazepina e lítio podem aumentar o risco de efeitos neurotóxicos.

Bloqueadores de canal de cálcio: O uso concomitante de bloqueadores canais de cálcio agentes com lítio pode aumentar o risco de neurotoxicidade na forma de ataxia, tremores, náuseas, vômitos, diarreia e / ou zumbido.

Metronidazol: O uso concomitante de metronidazol com lítio pode provocar toxicidade do lítio, devido à depuração renal reduzida. Estes pacientes devem ser monitorados.

Fluoxetina: O uso concomitante de fluoxetina com lítio pode aumentar ou diminuir as concentrações séricas de lítio. Estes pacientes devem ser monitorados.

Bloqueadores neuromusculares: o Carbolitium®/Carbolitium CR® (carbonato de lítio) pode prolongar os efeitos de bloqueadores neuromusculares e devem ser administrados cuidadosamente a pacientes em uso de lítio.

Anti-inflamatórios não hormonais: Os níveis de lítio devem ser cuidadosamente monitorizados quando pacientes iniciarem ou interromperem o uso de AINEs. A indometacina e piroxicam podem levar a um aumento significativo dos níveis plasmáticos do lítio. Em alguns casos a toxicidade do lítio pode estar relacionada a este tipo de interação. Existe também evidência de que outros anti-inflamatórios não hormonais, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX2), tenham o mesmo efeito.

Outros: Cuidados devem ser tomados quando da associação do lítio com fenilbutazona, diuréticos como hidroclorotiazida, ou inibidores da ECA, pois a perda de sódio pode diminuir a depuração renal do lítio, aumentando a sua concentração plasmática a níveis tóxicos. Quando houver estas associações, as doses de lítio devem ser diminuídas e seus níveis séricos determinados com maior frequência. A administração do Lítio concomitante à outras drogas de ação serotoninérgica pode levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Os comprimidos de Carbolitium® (carbonato de lítio) 300 mg podem ser partidos para ajuste da dose. Após partição, podem ser armazenados por até 36 horas, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidos da umidade. Depois desse período as metades dos comprimidos devem ser descartadas, não podendo mais serem ingeridas.

Desde que observados os devidos cuidados de conservação o prazo de validade de Carbolitium® - 300 mg (carbonato de lítio) é de 36 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

Desde que observados os devidos cuidados de conservação o prazo de validade de Carbolitium CR® - 450 mg (carbonato de lítio) é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Carbolitium® - 300 mg (carbonato de lítio) é um comprimido revestido, circular, branco, biconvexo, com vinco em uma das faces.

Carbolitium CR® - 450 mg (carbonato de lítio) comprimido de liberação prolongada é oblongo, de coloração amarela, sem vinco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSTRUÇÕES DE USO

Para PARTIR os comprimidos de Carbolitium® 300 mg, coloque-os sobre uma superfície lisa e seca, com a face do vinco direcionada para cima, e aplique força horizontalmente para promover a quebra, conforme ilustração ao lado.



POSOLOGIA

Mania Aguda: as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. No tratamento agudo da mania recomenda-se litemias entre 0,8 e 1,4 mEq/L. Para a formulação de liberação imediata (Carbolitium®), estes níveis podem ser atingidos com doses de 600 mg (dois comprimidos de 300 mg) a cada 8 horas. Para a formulação de liberação prolongada (Carbolitium CR®), recomenda-se a dose de 900 mg a 1.800 mg divididos em duas tomadas diárias. A dose única não é recomendada no início do tratamento ou quando são necessárias doses superiores a 1800 mg. Litemias devem ser determinadas 2 vezes por semana na fase aguda do tratamento e até que o quadro clínico do paciente esteja estabilizado.

Fase de Manutenção: para a fase de manutenção os níveis séricos do lítio podem ser reduzidos para uma faixa de 0,6 a 1,2 mEq/L, o que equivale geralmente a doses entre 900 mg e 1.350 mg. Para a formulação de liberação imediata, recomenda-se a dose de 300 mg três a quatro vezes por dia (totalizando 900 a 1.200 mg), e para a formulação de liberação prolongada, 450 mg duas vezes por dia (totalizando 900 mg). Em alguns casos deve-se aumentar a dose para 1.350 mg/dia. Neste caso, pode-se administrar 1 comprimido de 450 mg a cada 8 horas ou 1 comprimido de 450 mg pela manhã e dois comprimidos de 450 mg à noite.

Na transição de um paciente do Carbolitium[®] para o Carbolitium CR[®], deve-se administrar a mesma dose total diária, quando possível. A maioria dos pacientes em terapia de manutenção são estabilizadas em 900 mg por dia, o que não oferece nenhuma dificuldade para a migração para Carbolitium CR[®] (450 mg duas vezes por dia). Contudo, quando a dose anterior de lítio de liberação imediata não for um múltiplo de 450 mg, deve-se utilizar a dose múltipla de 450 mg mais próxima, mas abaixo da dose anterior. Por exemplo, se um paciente em uso de 1.500 mg de Carbolitium[®] ao dia deseja ser transferido para Carbolitium CR[®], a nova dose de lítio deverá ser de 1.350 mg. Quando as duas doses são desiguais, a maior dose deve ser administrada à noite. No exemplo dado, com uma dose diária total de 1.350 mg, recomenda-se 1 comprimido de 450 mg de Carbolitium CR[®] pela manhã e dois comprimidos de 450 mg de Carbolitium CR[®] à noite. Esses pacientes devem ser monitorados a cada 1-2 semanas com ajuste de dose se necessário, até que níveis séricos estáveis e satisfatórios sejam atingidos e o estado clínico esteja adequado.

Pacientes sensíveis ao lítio podem exibir sinais de toxicidade em concentrações entre 1,0 e 1,5 mEq/L. Pacientes idosos geralmente respondem bem a doses mais baixas e podem apresentar toxicidade em doses geralmente bem toleradas por outros pacientes.

As amostras de sangue devem ser colhidas de 8 a 12 horas após a última tomada e antes da seguinte.

Potencializador de Antidepressivos em Episódio Depressivo Unipolar: as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. Recomenda-se litemias entre 0,5 a 1,0 mEq/L, o que equivale a doses aproximadas de 600-900 mg de Carbolitium[®] (em duas a três tomadas diárias) ou 450-900 mg de Carbolitium CR[®] (em uma a duas tomadas diárias).

Descontinuidade do Carbolitium[®]/ Carbolitium CR[®]

Deve-se retirar a medicação lentamente para evitar recaídas (síndrome da retirada). O período de retirada deve ser ao redor de 3 meses e nunca inferior a 1 mês. Diminuir em média 25% da dose por semana.

O medicamento Carbolitium[®] 300 mg não deve ser triturado ou mastigado.

O medicamento Carbolitium CR[®] 450 mg não deve ser partido, triturado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A ocorrência e a gravidade de reações adversas estão diretamente relacionadas às concentrações séricas de lítio e com a resposta individual do paciente. Geralmente ocorrem com mais frequência e com maior gravidade em concentrações mais elevadas. Níveis séricos acima de 1,5 mEq/L representam maiores riscos de toxicidade, embora pacientes sensíveis possam apresentar estes quadros com litemia inferior a 1,5 mEq/L.

Quadros de intoxicação leve ocorre na faixa de 1,5 a 2,5mEq/L com sinais de náuseas, tremores finos e diarreia; intoxicação de leve a moderada ocorre na faixa de 2,5 a 3,5mEq/L, com anorexia, vômito, diarreia, reação distônica, sedação excessiva ataxia, polidipsia e poliúria; finalmente, intoxicação severa a moderada ocorre na faixa de 3 a 4 mEq/L e pode levar a coma e morte.

Tremor fino das mãos, poliúria e sede podem ocorrer durante a terapia inicial da fase maníaca aguda e podem persistir durante todo o tratamento. Náuseas e desconforto geral também podem aparecer durante os primeiros dias de administração de lítio. Os efeitos secundários geralmente desaparecem com a continuação do tratamento ou com a redução temporária ou suspensão da dose. Se forem persistentes, a suspensão da terapia com lítio pode ser necessária. Diarreia, vômitos, sonolência, fraqueza muscular e falta de coordenação podem ser os primeiros sinais de intoxicação de lítio, e podem ocorrer em concentrações de lítio abaixo de 2,0 mEq/L. Em concentrações mais elevadas podem ocorrer vertigem, ataxia, visão turva, zumbido aumento do débito urinário. Concentrações séricas de lítio acima de 3,0 mEq/L podem produzir um quadro clínico complexo, envolvendo múltiplos órgãos e sistemas. Durante a fase aguda de tratamento as concentrações séricas de lítio não devem ultrapassar 2,0 mEq/L.

As principais reações adversas ao tratamento com carbonato de lítio, agrupadas de acordo com a frequência de ocorrência e sistema acometido, são:

Reações comuns (>1/100 e < 1/10)

Musculoesquelético: tremor involuntário dos membros.

Equilíbrio hídrico: polidipsia.

Metabólico: hipotireoidismo; bócio.
Geniturinário: poliúria; incontinência urinária.
Gastrointestinal: diarreia; náusea.

Reações infrequentes (>1/1.000 e < 1/100)

Cardiovascular: palpitações.
Metabólico: ganho de peso.
Pele: acne; “*rash*” cutâneo.
Respiratório: dispneia.
Gastrointestinal: sensação de distensão abdominal.
Sistema nervoso: pré-síncope.
Sangue: leucocitose.

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000)

Musculoesquelético: dores nos dedos e nos pés, dores nas articulações.
Sistema nervoso: depressão; euforia; fadiga; pseudotumor cerebral (aumento da pressão intracraniana e papiledema); neuropatia periférica.
Cardiovascular: prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.
Pele: alopecia; xerodermia, palidez e frio nas extremidades (semelhante ao fenômeno de Raynaud).
Equilíbrio hídrico: retenção de fluidos.
Outros: rouquidão, gosto metálico, alteração do paladar (disgeusia).

Reações de frequência desconhecida

Amnésia, apatia, psoríase.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Níveis tóxicos do lítio (1,5 mEq/L) estão próximos a níveis terapêuticos (0,6-1,2 mEq/L). Os pacientes e seus familiares devem estar atentos a sintomas precoces de intoxicação, interrompendo o uso da droga e informando o médico imediatamente. (ver efeitos colaterais).

Não há antídoto específico para o lítio. Sintomas precoces de intoxicação podem ser tratados com a interrupção do tratamento e sua reintrodução 24 a 48 horas depois com diminuição da dose.

Nos casos mais graves, o tratamento tem como objetivo depurar o organismo do íon, como lavagem gástrica, correção do balanço hidroeletrólítico e regulação da função renal. Ureia, manitol e aminofilina aumentam a excreção do lítio. A diálise é provavelmente o meio mais eficaz de remover-se o íon do organismo e deverá ser levado em conta no caso de superdosagem. A hemodiálise pode ser realizada em pacientes graves. Profilaxia de quadros infecciosos, medidas de suporte e suporte ventilatório são essenciais.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1. 0043. 0518

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/11/2023.

Produzido e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ do titular do registro: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014	0491858144	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP /VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
18/05/2016	1770147163	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Adequação à RDC 47/2009	VP /VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
26/07/2016	2117885162	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Forma farmacêutica	VP /VPS	Comprimido de liberação prolongada 450 mg
03/04/2019	NA	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do Medicamento 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
30/05/2019	0483472/19-1	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Adequação de layout	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
23/04/2021	1555906/21-8	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações Adversas	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
21/01/2022	0270791221	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento Dizeres Legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
20/05/2022	3283077223	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
Não aplicável	Não aplicável	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2022	1663553221	10993 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança maior de excipient e para formas farmacêuticas sólidas	05/06/2023	Composição 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento Dizeres legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg