

CARBORON RETARD

ESTABILIZADOR DEL ÁNIMO

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación prolongada contiene: Carbonato de Litio 400 mg. Excipientes c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El mecanismo de acción preciso en los trastornos del estado de ánimo es desconocido. Tradicionalmente se piensa que el litio altera el transporte de cationes a través de las membranas celulares en las células nerviosas y musculares; influye en la recaptación de serotonina y / o norepinefrina e inhibe los sistemas de segundo mensajero que involucra el ciclo de fosfatidilinositol. El litio puede también proporcionar efectos neuroprotectores aumentando el aclaramiento de glutamato, inhibiendo la actividad de la quinasa glicógeno sintasa apoptótica, aumentando los niveles de proteína antiapoptótica Bcl-2 y aumentando la expresión de factores neurotróficos, incluyendo el factor neurotrófico derivado del cerebro.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Rápida y completa, alcanzando una biodisponibilidad del 80% a 100%. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es de 2 a 6 horas.

Distribución: Vd: Inicial: 0,307 L/kg; Vdss: 0,7 a 1 L/kg; Disminuye en pacientes de edad avanzada.

Unión a proteínas: no se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: No se metaboliza.

Excreción: se excreta en la orina, principalmente como droga inalterada. También puede excretarse en el sudor, saliva y heces, pero en cantidades insignificantes.

Vida media de eliminación:

Pacientes pediátricos de 7 a 17 años: $t_{1/2}$: 27 horas.

Adultos: 18 a 36 horas; es más prolongada en pacientes de edad avanzada (~ 28,5 horas).

Clearance: el 80% del litio filtrado es reabsorbido en los túbulos contorneados proximales; Esta disminuido en pacientes ancianos debido a disminuciones de la función renal relacionadas con la edad.

INDICACIONES

Tratamiento y terapia de mantención de los episodios maníacos de la enfermedad bipolar tipo I y II, en pacientes mayores de 12 años. Profilaxis del trastorno bipolar recurrente.

CONTRAINDICACIONES

No usar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al litio, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular o hipotiroidismo no tratado. No debe administrarse litio a pacientes con niveles corporales bajos de sodio, incluyendo, por ejemplo pacientes deshidratados, aquellos con dieta con bajo contenido de sodio y aquellos con Enfermedad de Addison.

EFFECTOS ADVERSOS

Por lo general, la ocurrencia y la severidad de los efectos adversos se relacionan directamente con las concentraciones séricas de litio, así como con la sensibilidad individual de cada paciente al mismo; ocurriendo con mayor frecuencia y mayor severidad a concentraciones más elevadas. El margen existente entre una dosis terapéutica y una dosis tóxica del litio es estrecho. Terapia inicial: Durante la terapia inicial, podrían presentarse temblores finos de las manos, poliuria, polidipsia, sed y náuseas. Estos efectos suelen desaparecer al continuar la terapia o reducir la dosificación. Las reacciones que se listan a continuación aparentemente se relacionan con las concentraciones séricas de litio dentro del intervalo terapéutico. No es posible estimar con precisión las clasificaciones de frecuencia para estas reacciones adversas a partir de los datos disponibles de estudios clínicos. Trastornos sanguíneos y del Sistema linfático: Leucocitosis. Trastornos endocrinos: Bocio eutiroides, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo. Trastornos metabólicos y nutricionales: Hiperglicemia, hipercalcemia, aumento de peso, anorexia. Trastornos psiquiátricos: Alucinaciones, somnolencia, pérdida de la memoria. Trastornos del sistema nervioso: Temblores, fasciculaciones/tics, movimientos clónicos de las extremidades, ataxia, movimientos coreoateroides, deterioro de la conducción nerviosa, hiperreactividad en reflejos osteotendinosos, síntomas extrapiramidales, convulsiones, balbuceo, mareos, vértigo, nistagmo, estupor, coma, pseudotumor cerebral, cefalea, disgeusia, miastenia gravis. Trastornos oculares: Escotoma, visión borrosa. Trastornos cardíacos: Alteraciones del ritmo cardíaco, siendo la bradicardia ocasionada por disfunción de los ganglios sinusales lo más frecuente. Cambios en el ECG: aplanamiento e inversión reversibles de las ondas T. Trastornos vasculares: Colapso del sistema circulatorio periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud. Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómito, diarrea, gastritis, salivación excesiva, boca seca. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Alopecia, acné, foliculitis, prurito, exacerbación de psoriasis, angioedema, exantema y otros signos de hipersensibilidad cutánea. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia y debilidad muscular. Trastornos renales y urinarios: Síntomas de diabetes nefrogénica insípida, incontinencia urinaria, y cambios histológicos renales (incluyendo nefropatía tubulointersticial) después de una terapia a largo plazo, hasta insuficiencia renal. Trastornos del aparato reproductivo y mamas: Impotencia, disfunción sexual. Trastornos generales: Edema.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Debido a un aumento en el riesgo de toxicidad ocasionada por la administración de litio, en general, no se debe administrar litio a pacientes con enfermedades renales significativas, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo sin tratamiento, desequilibrio sódico que conduce a deshidratación, Enfermedad de Addison y consumo alimenticio bajo en sodio. Sin embargo, si la indicación psiquiátrica es potencialmente mortal, y si alguno de los pacientes no exhibe respuesta alguna a otras medidas, entonces es posible emprender el tratamiento con litio con extrema cautela. En estos casos, se debe hospitalizar al paciente y asimismo, deben determinarse diariamente las concentraciones séricas de litio y sodio.

Efecto sobre los riñones: La terapia crónica con litio podría asociarse con una disminución en la capacidad de concentración renal, la cual en algunas ocasiones se presenta como diabetes insípida nefrógena, con poliuria y polidipsia. Aquellos pacientes que presentan los síntomas mencionados anteriormente deben ser tratados cuidadosamente, con el fin de evitar una deshidratación que conlleve a retención de litio y toxicidad ocasionada por este fármaco. Este trastorno suele ser reversible al suspender la terapia con litio. Después de

administrar un tratamiento con litio a largo plazo, se han reportado cambios histológicos (incluyendo nefropatía tubulointersticial). Estos cambios podrían conducir a un deterioro de la función renal. No es claro si estos cambios son reversibles al momento de interrumpir el tratamiento con litio por lo cual es aconsejable vigilar periódicamente la función renal. Terapia electroconvulsiva: Se han presentado reportes de un incremento en el riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos (por ejemplo: delirio, convulsiones prolongadas y confusión) cuando los pacientes bajo tratamiento con litio reciben terapia electroconvulsiva (ECT). Si se indica clínicamente la combinación de un tratamiento con litio y una ECT, se deberá aplicar con precaución esta última y vigilar estrechamente al paciente. Terapia de combinación: Se deberá vigilar estrechamente a los pacientes que reciban neurolépticos de manera concomitante con litio en busca de indicios tempranos de toxicidad neurológica, y suspender inmediatamente el tratamiento si aparecen síntomas. En ocasiones extremadamente raras, la administración concurrente de litio con neurolépticos podría ocasionar un síndrome encefalopático (caracterizado por delirio, convulsiones o un incremento en la incidencia de síntomas extrapiramidales), los cuales podrían ser similares o iguales a los del síndrome neuroléptico maligno. En algunos casos, el síndrome fue seguido por un daño cerebral irreversible. Durante el tratamiento con litio, sólo se deben emplear diuréticos si se administran con precaución (véase Interacciones). Se deben vigilar frecuentemente las concentraciones de litio, (intervalos de tiempo menores a los usados normalmente), realizando ajustes adecuados en la dosificación.

Toxicidad: La capacidad de tolerancia al litio es mayor durante la fase de manía aguda y disminuye cuando desaparecen los síntomas maníacos. La toxicidad del litio se encuentra estrechamente relacionada con las concentraciones séricas de este fármaco, y podría esperarse a concentraciones séricas de litio iguales o superiores a 1,5 mmol/l, aunque en individuos particularmente sensibles, podría producirse a concentraciones terapéuticas convencionales. El tratamiento debe suspenderse de inmediato ante los primeros signos de toxicidad. Estos incluyen: 1. Eventos cardiovasculares por ejemplo: prolongación QT/QTc. 2. Efectos gastrointestinales por ejemplo: diarrea, vómito y deshidratación. 3. Efectos neurológicos por ejemplo: ataxia, temblores, hipertonia, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, hipoactividad o ausencia de reflejos osteotendinosos, hiperreflexia, trastornos del habla, confusión, somnolencia y nistagmo. 4. En raras ocasiones, se ha comunicado insuficiencia renal aguda con toxicidad ocasionada por la administración de litio. 5. En casos severos, se podrían producir convulsiones, coma y muerte (véase Sobredosis).

Reabsorción de sodio y de potasio: Inicialmente, el litio reduce el grado de reabsorción de sodio y de potasio, a través de los túbulos renales, pudiendo conducir a una pérdida de sodio, a pesar de que el grado de excreción de sodio y de potasio regresa a las concentraciones previas al tratamiento al transcurrir una semana de terapia continua.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios y a sus familiares o cuidadores que, 1. Deben contactar a su médico en forma inmediata, si experimentan los signos clínicos característicos de la toxicidad ocasionada por litio. 2. Acerca de la necesidad de llevar a cabo un consumo adecuado y constante de agua y sales. 3. La medicación debe tomarse a la hora estipulada. Si se omite una dosis, el paciente debe esperarse hasta la siguiente hora de dosificación programada. No se debe tomar alguna dosis doble como reemplazo de la dosis omitida. 4. Los siguientes factores podrían reducir la depuración renal de litio, precipitando una intoxicación: vómito, diarrea, infección intercurrente, deshidratación y uso concomitante de otros medicamentos (véase Interacciones).

Pacientes de Edad Avanzada: El litio debe administrarse con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada, ya que este grupo de edad podría ser especialmente sensible a su toxicidad, debido a la disminución de la función renal y como consecuencia de la eliminación de litio por esta vía. Agravamiento clínico y riesgo de suicidio asociados con depresión o trastorno bipolar: Los pacientes que padecen depresión o trastorno bipolar podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y conductas suicidas, independientemente de encontrarse o no en tratamiento con medicamentos antidepresivos. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos de agravamiento clínico y suicidalidad, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación. Los pacientes de alto riesgo, como aquellos que tienen antecedentes de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, presentan un riesgo aumentado de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento. Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de vigilar cualquier agravamiento de su trastorno y/o el surgimiento de ideación o conductas suicidas y pensamientos de autoagresión.

Embarazo y lactancia

El litio atraviesa la barrera placentaria. Fertilidad: En estudios realizados en animales, se ha informado que el litio interfiere con la fertilidad, la gestación y el desarrollo fetal. Embarazo: Los estudios realizados en seres humanos han identificado la existencia de un riesgo en el desarrollo embrionario en el embarazo humano. Si es posible, se debe evitar la administración de litio durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. El uso del fármaco durante un período cercano al término podría ocasionar toxicidad en el recién nacido, la cual suele ser reversible. Lactancia: No se dispone de datos adecuados concernientes al uso del fármaco durante la lactancia humana. Tampoco se han realizado estudios adecuados de reproducción en animales, por lo que no es recomendable la administración de Litio durante el periodo de lactancia.

Capacidad de desempeñar tareas que requieren discernimiento, habilidades psicomotoras o cognitivas: Dado que la ingesta de litio es capaz de ocasionar trastornos en el sistema nervioso central como por ejemplo: somnolencia, mareos o alucinaciones, se debe advertir a los pacientes de los posibles peligros al conducir u operar maquinaria liviana o pesada.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han comunicado las siguientes interacciones clínicas importantes:

Interacciones que producen un aumento en las concentraciones séricas de litio: Se ha comunicado que los siguientes fármacos aumentan las concentraciones séricas de litio en estado estacionario, lo cual podría ocasionar toxicidad por litio: Metronidazol, AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (por ejemplo: ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib), Inhibidores de la ECA (por ejemplo: enalapril, captopril, ramipril), Antagonistas del receptor de angiotensina II (por ejemplo: losartán, valsartán), restricción de potasio, los diuréticos tipo tiazida elevan los niveles plasmáticos de litio entre un 30% y 50%. Este tipo de diurético actúa a nivel del túbulo contorneado distal produciendo depleción de sodio, lo que disminuye la eliminación de litio. La furosemida, diurético de asa, pareciera no tener un efecto directo sobre el nivel de litio. La amilorida, diurético ahorrador de potasio, no interactúa con el litio de manera importante. Sin embargo, siempre se debe monitorizar la litemia cuando se comienza un tratamiento con un diurético, por el potencial cambio en el líquido corporal total.

Interacciones que producen una disminución en las concentraciones séricas de litio. Es posible observar una disminución en la concentración sérica de litio al administrar este fármaco de manera concomitante con: Urea, Xantinas, Agentes alcalinizantes, como el bicarbonato de sodio, Inhibidores de la anhidrasa carbónica, incluyendo acetazolamida. Por tanto, las concentraciones séricas de litio deben vigilarse con mayor frecuencia si se inicia una terapia concomitante con cualquiera de los fármacos previamente mencionados.

Interacciones que ocasionan neurotoxicidad: Se ha comunicado que el uso concomitante de litio con los siguientes fármacos puede ocasionar neurotoxicidad (definida por eventos como ataxia, temblor, hipertensión, contracciones musculares involuntarias, hiperreflexia, desórdenes del habla, confusión, somnolencia y nistagmo): Metildopa, Bloqueadores del canal de calcio; estos son capaces de aumentar los efectos neurotóxicos del litio, Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo: amitriptilina, imipramina, clomipramina). En cuanto a la combinación de antidepresivos con litio, se ha visto que se produce un efecto antidepresivo sinérgico muy útil en el caso de pacientes con depresión resistente al tratamiento habitual. Además de este efecto, en el caso de los inhibidores de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina, sertralina y fluvoxamina se ha visto que producen un aumento de la litemia con posible neurotoxicidad y síndrome serotoninérgico. Al asociarlo con la carbamazepina y el ácido valproico, se produce un efecto sinérgico en la estabilización del ánimo. A pesar de que en el pasado ha habido informes de que la asociación de litio con neurolépticos (especialmente haloperidol) produciría un aumento de la neurotoxicidad, incluido el síndrome neuroléptico maligno, la mayoría de los investigadores han concluido que es una asociación segura, usando dosis habituales. Y de hecho, ésta es una combinación usada en forma frecuente por la mayoría de los clínicos, sin observarse efectos adversos severos.

POSOLOGÍA

Vía de administración: Oral. Rango y frecuencia: El médico debe indicar la posología y el tipo de tratamiento a su caso particular; no obstante, la dosis usual recomendada es: 900-1800 mg al día. Las dosis posteriores deben ser individualizadas según la respuesta del paciente y según los niveles plasmáticos del medicamento. Consejo de cómo administrarlo: Se recomienda tomar el medicamento después de las comidas para evitar la irritación estomacal. Uso prolongado: Debe usarse durante el tiempo que su médico señale, respetando los horarios y las dosis. Si utiliza por un largo período de tiempo este medicamento, debe visitar periódicamente a su médico.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ya que no existe un antídoto específico para la intoxicación por litio, el tratamiento es de mantención. Se deben medir los electrolitos plasmáticos, evaluar la función renal y la litemia. Para corregir la deshidratación se debe usar la hidratación parenteral. Si la función renal es adecuada la excreción puede acelerarse levemente con diuresis osmótica y bicarbonato de sodio IV. Se debe hacer una monitorización cardíaca para detectar la presencia de arritmias. En caso de hipotensión se puede usar un inótropo como la dopamina. Las convulsiones pueden controlarse con anticonvulsivantes. La diálisis debe considerarse en las intoxicaciones severas. Incluso en el caso de usar diálisis la recuperación es lenta, ya que al parecer el factor más importante en la aparición de intoxicación clínica es la concentración de litio intracelular. La intoxicación accidental puede evitarse siguiendo las pautas de tratamiento; se debe instruir a los pacientes acerca del riesgo de aumentar la dosis por su

cuenta y se debe ayudar a los que presenten algún tipo de incapacidad que no les permita hacerse responsables de su tratamiento.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 y 50 comprimidos de liberación prolongada.