

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Plenur 400 mg comprimidos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de carbonato de litio, equivalente a 10,8 milimoles de litio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación modificada.

Comprimidos recubiertos de color blanco, biconvexos, redondos (12 mm de diámetro) y con ranura en una de sus caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Plenur está indicado en:

- Tratamiento y prevención de los episodios maniacodepresivos en el trastorno bipolar.
- Tratamiento adicional en la depresión mayor resistente en pacientes que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento antidepresivo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El carbonato de litio tiene un margen terapéutico estrecho. La dosis requerida varía de un paciente a otro y se ajustará en función de la respuesta del paciente y de los valores de litemia. Las dosis habituales están entre 1 y 4 comprimidos al día, lo que proporciona unas litemias de entre 0,7 y 1,2 mEq/l. La litemia mínima eficaz recomendada oscila de 0,5 a 0,8 mEq/l. El rango terapéutico se establece entre 0,5 – 1,2 mEq/l. Los síntomas de intoxicación se asocian generalmente a valores por encima de 1,5 mEq/l. Por lo que la litemia no debe sobrepasar los 1,5 mEq/l. En caso de toxicidad, se debe retirar el litio inmediatamente.

Los niveles séricos de litio se determinarán 1 o 2 veces por semana al inicio del tratamiento hasta que se establezca el estado clínico del paciente y las concentraciones séricas de litio. Posteriormente, en ausencia de complicaciones, las litemias se determinarán cada 1-2 meses. La muestra de sangre para la determinación de la litemia se realizará inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis, habitualmente 12 horas después de la última toma, en función de la pauta posológica establecida.

Si cambia de una formulación de litio a otra, deberán controlarse los niveles séricos de litio y solo entonces se iniciará el tratamiento con litio a una dosis diaria lo más cercana posible a la dosis de la formulación inicial de litio. Como la biodisponibilidad varía de un producto a otro (especialmente si se trata de formas de liberación retardada o prolongada), el cambio de producto debe considerarse como el inicio de un nuevo tratamiento.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tratados con litio, se deben monitorizar estrechamente los niveles séricos de litio y ajustar adecuadamente la dosis según los niveles de mantenimiento séricos dentro del intervalo recomendado (ver sección 4.4).

No se debe utilizar litio en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

El litio no tiene metabolismo hepático ni vía de eliminación hepático/biliar por lo que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población de edad avanzada

Los estudios clínicos con comprimidos de carbonato de litio no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes, aunque se sugiere que las personas de edad avanzada requieren dosis más bajas de litio para alcanzar concentraciones séricas similares a las de los adultos más jóvenes debido a los cambios fisiológicos, en concreto, la disminución del agua corporal total. En general, la selección de la dosis para pacientes de edad avanzada se debe realizar con cuidado, generalmente empezando con la dosis más baja del intervalo de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos.

Se sabe que el litio se excreta a través de los riñones y, por ello, el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco es mayor en pacientes con la función renal alterada. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener precaución en la selección de la dosis, y se debería de monitorizar la función renal.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños (ver sección 4.4.)

Retirada medicación

Si se debe de discontinuar el tratamiento con litio por otros motivos, particularmente en los casos de toma de altas dosis, la dosis se debería ir reduciendo de forma gradual durante un periodo de tiempo razonable para evitar el riesgo de recaída.

Forma de administración

Vía oral

Plenur se elabora con unos excipientes que confieren a los comprimidos la capacidad de liberar el principio activo lentamente en el tracto gastrointestinal. Por ello, para mantener las características de la forma farmacéutica, los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticarse ni triturarse, pudiendo ayudar su ingestión con agua u otro líquido no alcohólico. Es aconsejable tomar el medicamento junto con las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia renal grave
- Enfermedad cardiovascular grave
- Enfermedad cardíaca asociada con arritmia
- Debilitación, deshidratación o depleción de sodio severas, dietas bajas en sodio o enfermedad de Addison
- Pacientes con síndrome de Brugada o con antecedentes familiares de síndrome de Brugada
- Hipotiroidismo no tratado o intratable

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

El carbonato de litio tiene un margen terapéutico estrecho. La dosis requerida para el tratamiento debe ser ajustada en base a la monitorización regular de los niveles plasmáticos de litio. Cuando se considere la terapia con Plenur, se debe confirmar que los pacientes no están recibiendo litio en cualquier otra forma. Si es así, se deben comprobar los niveles séricos antes de iniciar el tratamiento con Plenur.

Siempre se debe utilizar la dosis mínima eficaz de litio (ver sección 4.2). El médico debe advertir a los pacientes en tratamiento a largo plazo con litio y a sus familiares, de los síntomas de una sobredosis inminente (ver sección 4.9). A la primera señal de toxicidad, el paciente debe consultar a un médico y se deben verificar los niveles de litio.

Recomendaciones de inicio y seguimiento

Antes de iniciar el tratamiento con litio, se deben evaluar las funciones renales, cardíacas y tiroideas. Se debe evaluar también la medicación concomitante y, si la paciente es una mujer en edad fértil, se debe considerar el estado y el potencial de embarazo.

En general, se recomienda que los pacientes ingieran una cantidad adecuada de líquidos y fluidos durante el tratamiento y evitar situaciones que puedan producir deshidratación. Asimismo, se deberá realizar un seguimiento clínico y una monitorización de los niveles séricos de litio adecuados (ver sección 4.2).

Enfermedad renal grave, enfermedad cardiovascular grave, deshidratación grave, y en pacientes tratados con diuréticos

En estos casos, el litio se utilizará bajo extrema vigilancia y precaución y solo en caso de que el balance riesgo-beneficio sea favorable y de que otras alternativas terapéuticas estén contraindicadas o sean ineficaces. En situaciones de sudoración excesiva, de diarrea o de infecciones con fiebre elevada deberá reducirse o interrumpir temporalmente el tratamiento con litio.

Enfermedades tiroideas

El litio se concentra dentro de la tiroides y puede inhibir la síntesis y liberación tiroidea, lo que puede provocar hipotiroidismo. Cuando existe hipotiroidismo, el control cuidadoso de la función tiroidea durante la estabilización y el mantenimiento con litio, permite la corrección de los parámetros tiroideos cambiantes, si los hubiere.

Cuando ocurra hipotiroidismo durante la estabilización y el mantenimiento con litio, se puede usar un tratamiento tiroideo complementario.

Paradójicamente, se han informado algunos casos de hipertiroidismo, incluida la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y la tiroiditis silenciosa.

Equilibrio electrolítico/fluido

Si se producen episodios de náuseas, vómitos, diarrea, sudoración excesiva y otras afecciones que conducen al agotamiento de la sal / agua (incluida la dieta severa o ingesta de diuréticos), la dosis de litio debe controlarse cuidadosamente y se deben realizar ajustes de dosis si es necesario.

Se deben tomar precauciones para garantizar que la dieta y la ingesta de líquidos sean normales para mantener un equilibrio electrolítico estable. Las enfermedades infecciosas como los resfriados, la gripe, la gastroenteritis y las infecciones urinarias pueden alterar el equilibrio electrolítico y, en consecuencia, los niveles séricos de litio. En el caso de infecciones intercurrentes se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Riesgo de convulsiones

El riesgo de convulsiones puede aumentar si se utiliza la coadministración de litio con medicamentos conocidos por reducir el umbral convulsivo o en pacientes epilépticos (ver secciones 4.5 y 4.8).

Tumores renales

Se han notificado casos de microquistes, oncocitomas y carcinomas de los túbulos colectores renales en pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron litio durante más de 10 años (ver sección 4.8).

Síndrome serotoninérgico

El litio puede precipitar el síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal. El riesgo aumenta con uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, serotonina y inhibidores de la recaptación de norepinefrina, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, tramadol, triptófano, buspirona y St. John's Wort) y con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO (ver sección 4.5).

Se deberá vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas del síndrome serotoninérgico. Se deberá suspender el tratamiento con litio y cualquier agente serotoninérgico concomitante inmediatamente si se presentan dichos signos o síntomas, e iniciar tratamiento sintomático de apoyo.

Si el uso concomitante de litio con otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se deberá informar a los pacientes del mayor riesgo de síndrome serotoninérgico y controlar los síntomas.

Pacientes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos y litio

No se recomienda el uso de antipsicóticos típicos y atípicos mientras esté usando Plenur. Se deben vigilar las reacciones adversas neurológicas en pacientes tratados concomitantemente con antipsicóticos típicos/atípicos y litio.

Pacientes sometidos a cirugía bariátrica

En los pacientes sometidos a cirugía bariátrica puede ser necesaria una disminución de la dosis de mantenimiento de litio debido a la disminución de la filtración glomerular tras una marcada pérdida de peso. Por lo tanto, los niveles del medicamento deben vigilarse estrechamente debido a la posibilidad de que aumenten los niveles plasmáticos y el riesgo de toxicidad del litio.

Síndrome Brugada

El litio puede desenmascarar o agravar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria del canal cardíaco de sodio con alteraciones características del ECG (bloqueo de la rama derecha del haz de His y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas), que pueden provocar parada cardíaca o muerte súbita. El litio no se recomienda en pacientes con síndrome de Brugada conocido o antecedentes familiares de síndrome de Brugada. Se debe proceder con precaución en pacientes con antecedentes familiares de parada cardíaca o muerte súbita.

Pacientes sometidos a dietas hiposódicas

La eliminación de litio disminuye y los niveles plasmáticos del mismo aumentan, por lo cual estos pacientes deberán controlarse estrechamente.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado casos de hipertensión intracraneal benigna (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser alertados para reportar dolor de cabeza y/o alteraciones visuales persistentes.

Prolongación del intervalo QT

Como medida preventiva, se debe evitar el litio en pacientes con síndrome congénito de QT largo y en pacientes con administración concomitante de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver secciones 4.5 y 4.8). Se debe tener cuidado en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT (p. ej., enfermedad cardíaca, bradicardia, enfermedad tiroidea, hipopotasemia no corregida, hipomagnesemia, hipocalcemia, edad avanzada y sexo femenino).

Insuficiencia renal

En casos de insuficiencia renal, se reduce la eliminación de litio y aumenta el riesgo de toxicidad por litio. El litio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Si los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, están siendo tratados con litio, los niveles séricos de litio deberán estar estrechamente monitorizados y se ajustará la dosis según los niveles de mantenimiento séricos dentro del intervalo recomendado litio.

La función renal debe ser monitorizada en pacientes con insuficiencia renal, así como en pacientes con poliuria y polidipsia.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de toxicidad por litio. Hay que usarlo con precaución dado que la excreción renal de litio puede estar reducida. Igualmente pueden presentar reacciones adversas con niveles plasmáticos generalmente tolerados en pacientes jóvenes (ver sección 4.2).

Uso en niños

No hay estudios adecuados de uso del litio en niños por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Monitoreo de los niveles de litio en sangre

La concentración sérica de litio debe medirse en una muestra tomada justo antes del momento en el que se debe tomar una dosis de litio (es decir, a nivel mínimo, 12 horas después de la última dosis).

Los efectos tóxicos pueden esperarse a concentraciones séricas de litio de aproximadamente 1,5 mEq/l, aunque pueden aparecer a concentraciones más bajas. Estos efectos exigen la retirada inmediata del tratamiento y deben considerarse siempre muy seriamente.

La concentración sérica del litio debe medirse cada 5 a 7 días desde el inicio del tratamiento hasta conseguir la estabilización y a intervalos regulares mientras dure el tratamiento.

La concentración sérica de litio debe medirse con mayor frecuencia (pasando a monitorización semanal) en las siguientes circunstancias:

- *Alteración de la dosis o cambio en la formulación de litio (la biodisponibilidad puede diferir)*
- *Enfermedad concomitante significativa*
- *Infección concomitante*
- *Cambio significativo de la ingesta de sodio*
- *Cambio significativo en la ingesta de líquidos*
- *Tratamiento con fármacos que alteran el aclaramiento renal de litio*
- *Tratamiento con fármacos que pueden alterar el equilibrio electrolítico.*

También se deberá advertir a los pacientes que informen si desarrollan poliuria o polidipsia. También se debe informar de los episodios de náuseas y vómitos o de otras condiciones que conduzcan a un agotamiento de sal/agua (incluida la dieta severa). Se debe advertir a los pacientes que mantengan su ingesta habitual de sal y líquidos.

El litio debe suspenderse 24 horas antes de una cirugía mayor, pero se puede mantener la dosis normal de litio en caso de una cirugía menor si los líquidos y electrolitos están controlados cuidadosamente.

Advertencias que deben darse a los pacientes sobre signos y síntomas de toxicidad:

El médico debe dar instrucciones claras sobre los síntomas de toxicidad inminente a todos los pacientes que reciben tratamiento con litio a largo plazo (ver sección 4.9) y aconsejar sobre la necesidad de urgencia en la búsqueda de asistencia médica si aparecen estos síntomas.

Interferencias analíticas

El carbonato de litio puede alterar los valores de diversas determinaciones analíticas, como la glucosa en sangre, yodo unido a proteínas (PBI) y ácido úrico.

Plenur 400 mg comprimidos de liberación modificada contiene sodio (procedente de la carmelosa sódica)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones se pueden dar como resultado del aumento o la disminución de los niveles de litio, o pueden darse por otros mecanismos, siendo el más importante la neurotoxicidad que se puede dar con niveles terapéuticos cuando se administra conjuntamente con otros medicamentos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC).

Interacciones medicamentosas:

Interacciones que aumentan los niveles de litio

La administración conjunta de los siguientes medicamentos puede ocasionar un aumento de los niveles de litio y un riesgo de toxicidad.

En general, cualquier fármaco que pueda causar insuficiencia renal tiene el potencial de provocar un aumento de los niveles de litio, causando con ello toxicidad. Si no se puede evitar el uso de estos medicamentos, se deben de vigilar estrechamente los niveles sanguíneos de litio y ajustar la dosis según proceda.

- *Antibióticos* (nitroimidazoles (ej. Metronidazol)): el uso concomitante puede aumentar las concentraciones séricas de litio debido a la reducción del aclaramiento renal. En caso de que se deban asociar ambos medicamentos se recomienda una monitorización más frecuente de los niveles séricos de litio y disminuir la dosis en caso necesario. *Tetraciclinas, cotrimoxazol, trimetoprim*: los síntomas de toxicidad pueden producirse igualmente con niveles bajos o normales de litio cuando se usa en combinación con cotrimoxazol o trimetoprim. También se han descrito casos aislados de toxicidad en pacientes que tomaban espectinomina.
- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX)*: la indometacina, el ácido mefenámico, la fenilbutazona, el piroxicam y el ibuprofeno se ha descrito que aumentan los niveles plasmáticos de litio dando lugar a toxicidad por litio en algunos casos. En caso de que se deban asociar AINEs y litio se recomienda una monitorización más frecuente de los niveles séricos de litio y disminuir la dosis en caso necesario.
- Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECAs, antagonistas del receptor de angiotensina II). *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*: la administración concomitante de litio y de un inhibidor de la *enzima convertidora de angiotensina* como captopril y enalapril debe realizarse con precaución ya que la pérdida de sodio puede disminuir el aclaramiento plasmático de litio y aumentar sus niveles plasmáticos con riesgo de intoxicación por litio. En caso de que se deba asociar el litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se recomienda una monitorización más frecuente de los niveles séricos de litio y disminuir la dosis en caso necesario.
- *Diuréticos (incluidos los preparados de hierbas)*: la administración concomitante de diuréticos **tiazídicos** y litio ejerce un efecto antidiurético paradójico, por lo que los diuréticos se deben utilizar con precaución en estos pacientes. Los diuréticos tiazídicos disminuyen el aclaramiento renal de litio, con lo que aumentan los niveles séricos y pueden causar intoxicación por litio. En pacientes tratados de forma concomitante con tiazidas y litio deberá disminuirse la dosis de este último al objeto de mantener la litemia dentro de los niveles terapéuticos. Si bien, en caso de ser necesaria la administración concomitante de diuréticos y litio, se recomienda disminuir la dosis de litio y utilizar preferentemente diuréticos de asa como furosemida y bumetanida (ver sección 4.4).
- *Otros fármacos que alteren el balance hidroeléctrico, p.e. corticoides, pueden alterar la excreción de litio y se deberían evitar.*

Interacciones que disminuyen los niveles de litio

La administración conjunta de los siguientes medicamentos puede llevar a concentraciones reducidas de litio y un riesgo de falta de eficacia:

- Empagliflozina
- Dapagliflozina

Los siguientes fármacos pueden disminuir los niveles séricos de litio por aumento de su excreción urinaria:

- acetazolamida, urea, xantinas (p.e. cafeína, teofilina), agentes alcalinizantes tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica o productos con gran contenido en sodio como el bicarbonato sódico. En caso de que se deban asociar ambos medicamentos, se recomienda una monitorización más frecuente de los niveles séricos de litio y aumentar la dosis en caso necesario.

Interacciones que pueden no estar asociadas con niveles elevados o disminuidos de litio

El uso concomitante de los siguientes medicamentos puede precipitar síntomas de intoxicación en presencia de niveles normales de litio:

- *Antipsicóticos típicos y atípicos*: se han reportado casos de reacciones neurotóxicas en pacientes tratados tanto con litio como con un antipsicótico (risperidona, tioridazina, flufenazina, clorpromazina, perfenazina, olanzapina, clozapina, haloperidol a altas dosis...), que van desde síntomas extrapiramidales hasta el síndrome neuroléptico maligno, así como casos de un síndrome de encefalopatía en pocos pacientes tratados con terapia concomitante. En caso de que se deba asociar el litio con fármacos antipsicóticos, se recomienda una monitorización de efectos adversos neurológicos.
- *Anticonvulsivantes*: se ha descrito la aparición de efectos adversos neurológicos en pacientes que reciben conjuntamente litio y carbamacepina, fenitoína o clonazepam.
- *Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos*
- *Antihipertensivos como metildopa*
- *Agentes bloqueadores de los canales de calcio (ej. diltiazem, nifedipino, verapamilo)*: el uso concomitante de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de reacciones adversas neurológicas en forma de ataxia, temblores, náuseas, vómitos, diarrea y/o tinnitus. En caso de que se deba asociar el litio con agentes bloqueadores de los canales de calcio, se recomienda una monitorización de efectos adversos neurológicos.
- *Agentes bloqueantes neuromusculares*: el litio prolonga el tiempo de bloqueo neuromuscular inducido por la succinilcolina y el pancuronio. Se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con litio 48-72 horas antes de la utilización de estos medicamentos y monitorizar parálisis prolongada.
- *Medicamentos serotoninérgicos*: el uso concomitante de litio y fármacos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (ej. fluoxetina), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), puede provocar el síndrome serotoninérgico. En ese caso, se debe discontinuar el tratamiento con uno o ambos medicamentos.
- *Ioduros*: el uso concomitante de litio y ioduros puede resultar en un efecto hipotiroideo aditivo o sinérgico.
- *Sodio*: el aclaramiento renal de litio puede aumentar o disminuir de un 30 a un 50% con el aumento o la disminución de la ingesta de sodio, respectivamente. Deberá advertirse a los pacientes que eviten cambios importantes en la ingesta de sodio (ver sección 4.4).

- *Fármacos que disminuyen el umbral epileptógeno*: se debe tener precaución cuando se administre litio conjuntamente con fármacos que disminuyen el umbral epileptógeno (ver sección 4.4) como, por ejemplo, antidepresivos, antipsicóticos, anestésicos y teofilina.
- *Fármacos que prolongan el intervalo QT*: el litio puede provocar una prolongación del intervalo QT, particularmente con niveles sanguíneos altos. Por ello, se debería evitar el uso concomitante con fármacos que tienen riesgo de prolongar el intervalo QT (ver sección 4.4) al igual que tener en consideración otros potenciales factores de riesgo como la edad avanzada, sexo femenino, síndrome congénito de QT largo, enfermedad cardíaca o tiroidea, y las siguientes alteraciones metabólicas: hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia.

Los siguientes medicamentos tienen un alto riesgo de causar una prolongación del intervalo QT y torsade de pointes:

- o Antiarrítmicos de clase IA (ajmalina, cibenzolina, disopiramida, hidroquinidina, procainamida, quinidina)
 - o Antiarrítmicos de clase III (amiodarona, azimilida, cibenzolina, dofetilido, ibutilida, sotalol)
 - o Antipsicóticos (amisulprida, haloperidol, droperidol, mesoridazina, pimozida, sertindol, tioridazina y clozaril)
 - o Antibióticos (eritromicina intravenosa, esparfloxacina)
 - o Antagonistas de la serotonina (ketanserina, mesilato de dolasetrón)
 - o Antihistamínicos (astemizol, terfenadina)
 - o Antipalúdicos (derivados de la artemisinina, mefloquina, halofantrina)
 - o Otros: trióxido de arsénico, cisaprida y ranolazina
- El ECG debe realizarse después del inicio del tratamiento y en cualquier momento en el que el paciente se vuelva sintomático o cuando haya cambios en la enfermedad o en el tratamiento que puedan aumentar el riesgo de interacción o arritmia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Plenur no debe administrarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre debido a su posible teratogenicidad. El litio atraviesa la placenta y se han descrito casos de aumento de incidencia de bocio neonatal y malformaciones cardiovasculares congénitas como la anomalía de Ebstein. Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Las mujeres bajo tratamiento con litio deben utilizar métodos anticonceptivos apropiados. En caso de embarazo planificado se recomienda la suspensión de la terapia con litio.

Si se considera esencial mantener el tratamiento con litio durante el embarazo, los niveles séricos de litio deben controlarse cuidadosamente a medida que la función renal cambia gradualmente durante el embarazo y repentinamente en el momento del parto. Se requerirá un ajuste de dosis. Se recomienda que el litio se suspenda cerca del parto y se reinicie unos días después del parto.

Los recién nacidos pueden experimentar síntomas de intoxicación por litio, incluidos músculos flácidos o hipotonía. Se recomienda una observación clínica cuidadosa del recién nacido expuesto al litio durante el embarazo, y puede ser necesario controlar los niveles de litio.

Lactancia

Plenur no debe administrarse durante la lactancia.

El litio se excreta en la leche materna. En caso necesario y debido a la posibilidad de efectos adversos graves en el lactante, debe considerarse entre la interrupción del tratamiento con litio o la interrupción de la lactancia materna, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre y la importancia de la lactancia materna para el bebé.

Fertilidad

No existen datos, o son limitados, sobre el efecto del litio sobre la fertilidad en humanos. Estudios en animales han mostrado alteraciones de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Plenur actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La aparición de reacciones adversas y la gravedad de estas suelen estar directamente relacionadas con las concentraciones plasmáticas de litio y con la sensibilidad individual del paciente al litio y son poco frecuentes en concentraciones inferiores a 1,0 mEq/l. Por lo general son dosis-dependientes y generalmente ceden a una reducción temporal o interrupción del tratamiento con litio (ver sección 4.2).

Las reacciones adversas al litio son fundamentalmente del Sistema Nervioso Central (SNC), gastrointestinales o renales.

Durante los primeros días de tratamiento con litio puede aparecer ligero temblor de manos, sed, poliuria, náuseas y malestar general. Por lo general los síntomas remiten a lo largo del tratamiento, o con la disminución de la dosis o suspensión temporal del mismo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla por sistemas de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han descrito las siguientes reacciones adversas que parecen estar directamente relacionadas con los niveles séricos de litio, incluso dentro del rango terapéutico.

Sistemas de órganos	Frecuencia de acuerdo con la convección MedDRA					
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		leucocitosis reversible con recuentos entre los 10.000-15.000/mm ³				
Trastornos del sistema inmunológico						aumento de anticuerpos antinucleares
Trastornos endocrinos	diabetes insípida nefrogénica	hipotiroidismo, bocio (eutiroideo)	hiperparatiroidismo primario leve			hipertiroidismo, adenoma paratiroideo

	(poliuria y polidipsia)					
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	hipercalcemia	anorexia	pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia transitoria			hipermagnesemia, hiperglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	confusión					delirio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	(*) somnolencia, cansancio, debilidad muscular, hiperirritabilidad muscular (fasciculaciones, mioclonía), temblor, cefalea, disartria, ligera dificultad para concentrarse	síntomas extrapiramidales (rigidez en rueda dentada, hiperreflexia, hipertonia)	hipertensión intracraneal benigna (**), mareo, vértigo, trastornos de la acomodación, pérdida de conciencia transitoria, estupor, coma, intranquilidad, retardo psicomotor, distonía aguda, nistagmo vertical, convulsiones, movimientos coreoatetoides			encefalopatía, síndrome neuroléptico maligno, síndrome cerebeloso, síndrome de neurotoxicidad irreversible efectuada por litio (SILENT), miastenia gravis, síndrome serotoninérgico, parkinsonismo, ataxia, deterioro de la memoria, deterioro cognitivo leve, sensación de aturdimiento
<i>Trastornos oculares</i>			escotomas transitorios, exoftalmos, visión borrosa.			irritación ocular, edema nervio óptico, edema palpebral
<i>Trastornos cardiacos</i>	alteraciones benignas y reversibles de la onda T en el ECG		arritmia cardíaca, bloqueo A-V, disfunción reversible del nodo sinusal que puede producir bradicardia y síncope			paro cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, arritmia ventricular, cardiomiopatía, cambios en el electrocardiograma, prolongación del intervalo QT (Torsade de pointes), síndrome de Brugada (desenmascarami

						ento/empeoramie nto).
<i>Trastornos vasculares</i>			hipotensión, colapso circulatorio periférico, edema pretibial		decoloración dolorosa de dedos y talones con frialidad (***)	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento	sequedad de boca, trastornos del gusto (disgeusia)			<i>gastritis, salivación excesiva</i>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			erupción acneiforme y foliculitis (reversibles espontáneamente o al suspender temporalmente el tratamiento)	psoriasis, exacerbación de la psoriasis, alopecia, sequedad y fragilidad capilar, anestesia cutánea, xerodermia, prurito generalizado con o sin erupción cutánea, ulceras cutáneas, dermatitis exfoliativa		erupción alérgica, reacción medicamentosa liquenoide, acné, trastorno papular de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>						debilidad muscular, rabdomiólisis

<i>Trastornos renales y urinarios</i>			glucosuria, albuminuria, disminución del aclaramiento de creatinina, oliguria			deterioro de la función renal, síndrome nefrótico, cambios renales histológicos con fibrosis intersticial (tras tratamiento de larga duración), nefritis tubulointersticial, microquistes, oncocitoma y carcinoma de los túbulo colectores renales (en tratamientos de larga duración)
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			impotencia sexual, disfunción sexual			
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						<i>muerte súbita inexplicable, edema, astenia, letargo, sed, fatiga, malestar general</i>

(*) Todos ellos aparecen al inicio del tratamiento, suelen ser benignos, transitorios y reversibles mientras continúa el tratamiento con litio. El temblor ocurre en las manos, es fino e intencional. Una agravación del temblor o su extensión hacia otras partes del cuerpo pueden indicar intoxicación por litio.

(**) Se han descrito casos aislados de pseudotumor cerebral (aumento de la presión intracraneal y papiledema) en pacientes tratados con litio, que en caso de no detectarse puede resultar en un agrandamiento de la mancha ciega, constricción de las fibras ópticas y eventual ceguera debida a atrofia del nervio óptico. En tales casos, se interrumpirá el tratamiento con litio.

(***) Se ha comunicado un solo caso de decoloración dolorosa de los dedos y de los talones con frialdad de las extremidades un día tras el inicio del tratamiento con un preparado de litio. Se desconoce el mecanismo por el cual aparecen estos síntomas (semejantes al Síndrome de Raynaud). El fenómeno fue reversible tras suspender el fármaco.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Los niveles tóxicos del litio están cercanos a los niveles terapéuticos, por lo que es importante que tanto el paciente como los familiares puedan detectar signos de toxicidad de forma precoz e interrumpir el tratamiento y consultar con el médico inmediatamente en caso de que aparezcan.

La intoxicación por litio puede ocurrir cuando se utilizan dosis elevadas o en tratamientos prolongados. Algunos de los factores contribuyentes más importantes en la aparición de toxicidad por litio son la pérdida de líquidos por fiebre, diuréticos, diarrea, vómitos etc. Los pacientes de edad avanzada tienen más tendencia a padecer intoxicación por litio.

Los niveles séricos de litio entre 1,5-2,5 mEq/L pueden indicar intoxicación leve a moderada. Las concentraciones séricas entre 2,5-3,5 mEq/L suelen indicar una intoxicación grave, mientras que las concentraciones superiores a 3,5 mEq/L a menudo indican una intoxicación potencialmente letal.

Los síntomas iniciales de intoxicación por litio son diarrea, vómitos, cansancio, debilidad muscular, falta de coordinación y disartria. Estos síntomas pueden aparecer con niveles plasmáticos inferiores a 2 mEq/L. Con niveles de litio superiores pueden aparecer ataxia, vértigo, tinnitus, visión borrosa y orina abundante y diluida. Los niveles de litio superiores a 3 mEq/L pueden producir un complejo cuadro clínico multiorgánico o multisistémico. Finalmente puede ocurrir coma, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, colapso circulatorio con oliguria, anuria y muerte. Los niveles séricos de litio no deben superar los 1,5 mEq/L en el tratamiento de la fase aguda.

Tratamiento: no existe un antídoto específico para el litio. Los síntomas de toxicidad inicial pueden tratarse mediante la interrupción temporal del tratamiento con litio y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos. No se deben utilizar diuréticos. El carbón activo no absorbe el litio. El tratamiento de la sobredosis está enfocado a eliminar el ion litio del organismo y consiste en 1) lavado gástrico 2) corrección del balance hidroelectrolítico 3) mantener la función renal. La urea, el manitol y la aminofilina aumentan de forma significativa la excreción de litio. En la intoxicación moderada o grave (litemia entre 2,5 - 3,5 mEq/L), el tratamiento de elección es la diálisis, preferentemente la hemodiálisis, incluso en ausencia de sintomatología. Se tomarán además las medidas necesarias para mantener una respiración adecuada y se controlará la función tiroidea. Los niveles séricos de litio deben controlarse durante al menos otra semana para evitar cualquier posible reacción de rebote en la concentración sérica de litio debido a un retraso en la difusión tisular.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicóticos; código ATC: N05AN01

El litio es un catión monovalente que actúa compitiendo con otros iones monovalentes y divalentes (principalmente con el sodio), a nivel celular y en diversos lugares del organismo, lo cual le confiere una gran multiplicidad de acciones. Las sales de litio han demostrado su eficacia en la profilaxis y tratamiento de diversos trastornos afectivos, como la manía y la depresión. Se hallan indicadas en la profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y en el tratamiento adicional en la depresión mayor resistente en pacientes que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento antidepresivo.

El mecanismo de acción del litio como agente estabilizador del estado de ánimo es desconocido, aunque actualmente existen varias hipótesis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El litio se absorbe de forma rápida y completa en el tracto gastrointestinal.

Distribución

Los comprimidos de Plenur se presentan con una formulación de cesión modificada a fin de retrasar y prolongar la liberación del principio activo. Por ello, los valores de T_{max} (>5 horas) son muy superiores a los de las formas convencionales (30 minutos aproximadamente).

La biodisponibilidad del litio a partir de los comprimidos de Plenur es del 60-90%. No se une a las proteínas plasmáticas. El litio se distribuye por todo el organismo, alcanzando mayor concentración en tiroides, hueso y tejido cerebral. El litio atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

El tiempo preciso para que aparezca inicialmente la acción terapéutica es de unos 5-7 días. La mejoría clínica aparece en un período entre 1 y 3 semanas.

Eliminación

El litio no se metaboliza y es eliminado mayoritariamente de forma inalterada por la orina en un 90-95% y en una pequeña cantidad por las heces y el sudor. Su semivida de eliminación es de 18 a 36 horas.

Poblaciones especiales

La vida media de eliminación puede aumentar en individuos de edad avanzada debido a la disminución de la función renal que puede ocurrir en este grupo de pacientes y también en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

El litio no se metaboliza en el hígado por lo que la farmacocinética del litio en este grupo de pacientes no se verá afectada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen estudios adecuados de genotoxicidad y carcinogenicidad.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas macho, se han observado cambios morfológicos e histológicos en el epitelio del tubo espermático y en los espermatozoides a dosis clínicamente relevantes, así como una reducción del peso testicular y la producción de espermatozoides a dosis superiores a 20 veces la recomendada en humanos.

En estudios de toxicidad y desarrollo embrionario en ratas y ratones, se ha observado en los fetos un aumento de la incidencia de la mortalidad, disminución del peso, aumento de anomalías esqueléticas y paladar hendido (solo en fetos de ratón) con dosis orales de litio que produjeron concentraciones séricas similares al rango terapéutico humano. A dosis tóxicas para la madre, se ha observado un retraso en el desarrollo del esqueleto así como toxicidad renal en recién nacidos. Otros estudios publicados en animales han mostrado efectos adversos sobre la implantación embrionaria en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbómero
Carmelosa sódica
Carbonato de magnesio
Celulosa microcristalina
Glicerol (E-422)
Estearato de magnesio
Macrogol 6000
Dióxido de titanio (E-171)

Copolímero básico de metacrilato de butilo
Talco.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Plenur se presenta envasado en frasco de vidrio topacio, con cierre de polietileno y cápsula metálica de aluminio sistema "pilfer-proof". Cada frasco de vidrio contiene 100 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Faes Farma, S.A.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 48.932

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de marzo de 1970

Fecha de la última renovación: septiembre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <https://www.aemps.gob.es/>.