

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

Profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares. Depresión mayor recurrente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis 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 entre 0,7 y 1,2 mEq/l. La litemia mínima eficaz recomendada oscila de 0,5 a 0,8 mEq/l. La litemia no debe sobrepasar los 2 mEq/l.

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.

No hay experiencia en niños (ver sección 4.4.)

Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticarlos ni triturarlos, pudiendo ayudar su ingestión con agua u otro líquido no alcohólico. Es aconsejable tomar el medicamento junto con las comidas.

Advertencias sobre los excipientes: 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 no deben masticarse o triturarse ya que se alterarían las características de la forma farmacéutica.

4.3. Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia renal grave
- Enfermedad cardiovascular grave
- Debilitación, deshidratación o depleción de sodio severas.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En los pacientes tratados con litio deberá realizarse un seguimiento clínico y una monitorización de los niveles séricos de fármaco adecuados (véase apartado 4.2. Posología y forma de administración). Deberá informarse a los pacientes y a sus familiares acerca de la necesidad de interrumpir el tratamiento con litio y consultar con el médico en caso de que aparezcan síntomas de intoxicación incipiente tales como diarrea, vómitos, somnolencia o debilidad muscular (véase apartado 4.9. Sobredosificación).

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.

En presencia de enfermedad renal grave, enfermedad cardiovascular grave, deshidratación grave, y en pacientes tratados con diuréticos 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. Las enfermedades tiroideas no constituyen una contraindicación formal al tratamiento con litio, sin embargo, en presencia de hipotiroidismo, deberá vigilarse estrechamente la función tiroidea y utilizar tratamiento tiroideo suplementario en caso necesario.

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).

Uso en 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.

Uso en ancianos: Los ancianos generalmente precisan dosis menores de litio. Debe adaptarse la dosificación a sus necesidades y efectuar controles más frecuentes de la litemia. Los ancianos son más susceptibles a los efectos adversos del litio (ej. trastornos del sistema nervioso y neuromusculares) y a desarrollar bocio inducido por litio e hipotiroidismo.

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

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos: La administración concomitante de diuréticos 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 apartado 4.4 Advertencias).

Psicofármacos: Se ha descrito la aparición de un síndrome encefalopático seguido de lesión cerebral irreversible en casos aislados con la utilización conjunta de litio y haloperidol. El síndrome encefalopático se caracteriza por debilidad, letargia, fiebre, temblor y confusión, síntomas extrapiramidales, leucocitosis, aumento de enzimas hepáticas, BUN y glucosa. Aunque no se ha establecido una relación causal entre este síndrome y la administración concomitante de litio y haloperidol y la mayoría de los pacientes reciben el tratamiento conjunto sin presentar efectos adversos, se recomienda una estrecha monitorización con objeto de poder retirar el tratamiento si aparecen signos de toxicidad neurológica. Existe la posibilidad de interacciones similares con otros fármacos antipsicóticos.

El uso concomitante de litio y fluoxetina puede producir aumento o disminución de los niveles plasmáticos de litio y efectos adversos neuromusculares.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) : 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.

Anticonvulsivantes

Se ha descrito la aparición de efectos adversos neurológicos en pacientes que reciben conjuntamente litio y carbamacepina o fenitoína.

Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina

La administración concomitante de litio y de un inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina tales como captopril y enalapril debe realizarse con precaución ya que la pérdida de sodio puede disminuir el aclaramiento plasmático de litio, aumentar sus niveles plasmáticos con riesgo de intoxicación por litio. Su utilización conjunta puede requerir un reajuste de la dosis de litio en función de sus niveles séricos.

Antagonistas del calcio

Las concentraciones plasmáticas de litio pueden disminuir tras iniciar tratamiento con verapamil en pacientes estabilizados de tratamiento con litio. En caso de requerirse la utilización conjunta, al introducir o al finalizar el tratamiento con verapamil, se realizará una estrecha monitorización del paciente y el reajuste de dosis de litio, si procede. Los agentes antagonistas del calcio pueden asimismo potenciar los efectos tóxicos del litio (neurotóxicos, gastrointestinales y bradicardia).

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.

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 apartado 4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo)

Otros:

Los siguientes fármacos pueden disminuir los niveles séricos de litio por aumento de su excreción urinaria: acetazolamida, urea, xantinas, agentes alcalinizantes tales como el bicarbonato sódico. Pueden necesitarse dosis superiores de litio en pacientes que reciban estos fármacos concomitantemente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en el embarazo: 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.

Uso durante la lactancia: El litio difunde a la leche materna. En caso necesario y debido a la posibilidad de efectos adversos graves en el lactante, se aconseja suspender la lactancia materna.

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

La aparición de reacciones adversas y la gravedad de las mismas suelen estar directamente relacionadas con las concentraciones plasmáticas de litio y con la sensibilidad individual del paciente al litio. Por lo general son dosis-dependientes y pueden ocurrir incluso con concentraciones terapéuticas (ver apartado 4.2. Posología y forma de administración).

Las reacciones adversas al litio son fundamentalmente del 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.

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, utilizando la convención siguiente: 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.

Trastornos endocrinos:

Frecuentes: Hipotiroidismo. Bocio.

Poco frecuentes: Hiperparatiroidismo primario leve.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Síntomas de diabetes insípida nefrogénica: poliuria y polidipsia. Hipercalcemia

Poco frecuentes: Pérdida de peso o aumento de peso.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: somnolencia, cansancio, debilidad muscular, hiperirritabilidad muscular (fasciculaciones, movimientos clónicos de las extremidades), temblor, cefalea, confusión, palabra gangosa, ligera dificultad para concentrarse. 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.

Frecuentes: Síntomas extrapiramidales tales como rigidez en “rueda dentada”, hiperreflexia, hipertonia. Poco frecuentes: mareo, vértigo, trastornos de la acomodación, pérdida de conciencia transitoria, estupor, coma, intranquilidad, retardo psicomotor, distonía aguda, nistagmus vertical, convulsiones, movimientos coreoatetoides. 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.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Escotomas transitorios, exoftalmos, visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

Muy frecuentes: Alteraciones benignas y reversibles de la onda T en el ECG.

Poco frecuentes: Arritmia cardíaca, bloqueo A-V. Disfunción reversible del nodo sinusal que puede producir bradicardia y síncope.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Hipotensión, colapso circulatorio periférico, edema pretibial.

Muy raras: 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.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento.

Poco frecuentes: sequedad de boca, trastornos del gusto.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción acneiforme y foliculitis, reversibles espontáneamente o al suspender temporalmente el tratamiento.

Raras: Psoriasis o exacerbación de la misma. Alopecia, sequedad y fragilidad capilar, anestesia cutánea, xerodermia, prurito generalizado con o sin erupción cutánea, úlceras cutáneas, dermatitis exfoliativa.

Frecuencia no conocida: reacción medicamentosa liquenoide.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Glucosuria, albuminuria, disminución del aclaramiento de creatinina, oliguria.

Frecuencia no conocida: Microquistes, oncocitoma y carcinoma de los túbulos colectores renales (en tratamientos de larga duración) (ver sección 4.4).

Trastornos del aparato reproductor:

Poco frecuentes: impotencia/disfunción sexual.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: Leucocitosis reversible con recuentos entre los 10.000-15.000/mm³.

Poco frecuentes: Hiperglicemia transitoria.

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 ancianos 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 2 mEq/L en el tratamiento de la fase aguda.

Tratamiento: Los síntomas de toxicidad inicial pueden tratarse mediante la interrupción temporal del tratamiento con litio y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos. El tratamiento de la sobredosis está enfocado a eliminar el ión 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 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos Código ATC: N05AN

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 especialmente en la profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y en la depresión mayor recidivante.

Su empleo en terapéutica como antimaníaco, está basado en su actividad sobre el SNC inhibiendo la despolarización que provocan las catecolaminas neurotransmisoras, proceso que se cree relacionado con la manía y la depresión. Sin embargo, el mecanismo exacto de su acción como antimaníaco no se halla aún claramente establecido, existiendo diversas hipótesis de trabajo. Una de ellas sugiere que el litio puede disminuir las concentraciones del AMP cíclico lo que puede disminuir la sensibilidad de los receptores de la adenilciclase sensibles a las hormonas. Otra hipótesis es la teoría del “segundo mensajero” según la cual el litio interfiere el metabolismo lipídico del inositol, producto de gran importancia en la regulación de los procesos metabólicos del SNC.

Algunos estudios sugieren que el tratamiento con litio induce una proliferación de los granulocitos, especialmente de los neutrófilos, por lo que podría ser de utilidad para el tratamiento de neutropenias consecutivas a tratamiento con citostáticos, aplasia medular y Síndrome de Felty, aunque actualmente no existen estudios clínicos controlados que avalen esta indicación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El litio se absorbe de forma rápida y completa por vía oral. 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. Atraviesa la barrera placentaria y puede pasar a 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. 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 20 a 24 h en caso de función renal normal; de unas 24 a 48 horas en pacientes sometidos a largas terapias; de unas 36 horas en pacientes geriátricos y de unas 40-50 h. en casos de insuficiencia renal. El litio es eliminable mediante diálisis, tanto hemodiálisis como diálisis peritoneal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los diversos estudios existentes actualmente en animales de laboratorio y en el hombre sobre toxicidad aguda, subaguda y crónica del principio activo, revelan ausencia de alteraciones significativas o limitados efectos adversos a las dosis clínicas habituales. Se ha descrito que en tratamientos largos y a dosis altas pueden aparecer modificaciones histológicas y funcionales del riñón.

No existen referencias sobre la posible aparición de efectos mutagénicos, o carcinogénicos a las dosis habituales. Este hecho viene corroborado porque el litio no se halla relacionado con los productos potencialmente cancerígenos y además se trata de un principio activo ampliamente conocido y utilizado desde hace tiempo en clínica. Por otra parte, diversos estudios en animales de laboratorio han confirmado que el litio es un fármaco potencialmente teratogénico. Se han descrito casos de aumento de incidencia de bocio neonatal y malformaciones cardiovasculares congénitas (malformación de Ebstein). Por ello, no debe administrarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre debido a su posible teratogenicidad. El litio difunde a la leche materna y es potencialmente tóxico para los lactantes. Por ello no debe administrarse a mujeres en período de lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbomer
Carmelosa sódica
Carbonato magnésico
Celulosa microcristalina
Glicerina
Estearato magnésico
Macrogol 6000
Dióxido de titanio (E-171)
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo
Talco.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable. *Ver el apartado 4.5 (Interacciones).*

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.
C/ Máximo Aguirre, 14
48940 – Leioa

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

Septiembre 2020