

ETUMINA® 40MG

CLOTIAPINA

Comprimidos

Venta bajo receta archivada - Psicotrópico Lista IV - Industria Francesa

FORMULA

Cada comprimido de Etumina contiene:

Clotiapina base 40mg
Excipientes: Estearato de magnesio, talco, vaselina líquida, sílice coloidal, gelatina, celulosa microcristalina, almidón de maíz, lactosa

Cada ampolla de Etumina contiene:

Clotiapina base 40mg
Excipientes: Ácido clorhídrico normal, propilenglicol, agua destilada csp 4,0 ml

ACCION TERAPEUTICA

Psicolectico, antipsicótico. Código ATC: N05AH06

INDICACIONES

Etumina está indicado para el tratamiento agudo o crónico de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos. DSM IV

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Etumina es un neuroleptico del grupo de las dibenzodiazepinas que actúa por inhibición de los receptores dopaminérgicos centrales. Presenta una alta afinidad por los receptores D2 y 5-HT2 y también posee actividad adrenolítica, anticolinérgica y antihistamínica.

Su acción se manifiesta en tres fases:

- Un efecto sintomático rápido que puede aparecer desde el primer día y se relaciona con la ansiedad.
- Una acción de sedación progresiva predominante sobre la actividad psicomotora y la vigilancia.
- Una acción antipsicótica que se instala más lentamente, por etapas; las mejoras no implican reacciones depresivas secundarias, inclusive después de tratamientos de duración prolongada.

Propiedades farmacocinéticas

A raíz de dificultades que dependen del método, la farmacocinética y el metabolismo solo se conocen de manera imperfecta.

Absorción

En animales, la **absorción** de la clotiapina marcada en forma radioactiva (con tritio) es buena y rápida y según las especies, su eliminación se hace dentro del espacio de 24 a 140 horas, a razón de 65 a 80% por vía urinaria y a través de las heces.

En el hombre, la **absorción** de la clotiapina después de la administración *por sí misma* es buena y su metabolización es casi completa.

Los metabolitos, en su gran mayoría, son glucurónidos muy solubles en agua que se eliminan por vía urinaria. El metabolito principal es el N-desmetilsulfóxido. 25 a 40% de la dosis administrada se encuentra en la orina como sustancia inalterada (alrededor del 10%) o como metabolitos conocidos.

Un estudio determinó la farmacocinética y la biodisponibilidad de clotiapina en 16 hombres sanos (rango de edad 20-30 años) tras su administración oral (un comprimido de 40 mg) o intravenosa (15 mg). Tras la administración oral, tras un lapso de tiempo corto en la mayoría de voluntarios, la absorción fue rápida, alcanzando una Cmax = 42,49 ± 22,74 µg/L, a un tiempo de tmax = 1,09 ± 0,27 h. A partir de los resultados del estudio, se determinó que la biodisponibilidad absoluta de la clotiapina después de la dosificación oral es de 24,90 ± 12,11%. El cálculo de la biodisponibilidad absoluta necesitó la asunción de proporcionalidad de dosis en la farmacocinética de la clotiapina, teniendo en cuenta que las dosis intravenosa y oral fueron 15 mg y 40 mg, respectivamente.

En el estudio de farmacocinética de clotiapina en hombres sanos se observaron valores de AUC (área bajo la curva concentración de plasma - tiempo) de 261,41 ± 68,19 µg/L/h en la administración intravenosa (15 mg) y de 168,10 ± 78,09 µg/L/h en la administración oral (40 mg).

Distribución

La clotiapina presenta una distribución extensa en los tejidos y una unión a proteínas plasmáticas significativa.

Biotransformación

La clotiapina sufre un metabolismo intenso. Se han identificado nueve metabolitos en la orina humana, siendo los más abundantes: N-desmetilclotiapina, clotiapina sulfóxido, N-desmetilsulfóxido y derivados N-óxidosulfóxido. Ninguno de los metabolitos principales resultó más tóxico que el compuesto original y todos ellos considerablemente menos activos como neurolepticos.

Eliminación

El tiempo de semivida (t1/2) de la clotiapina fue de 4,25 ± 0,68 h y 7,05 ± 3,79 h, intravenosa vs oral.

Aproximadamente, el 35 % de la dosis administrada se excreta por la orina en forma de metabolitos libres (25 %) y conjugados (10 %).

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Posología

La posología siguiente se informa a título indicativo; es necesario adaptarla en cada caso. Se procurará administrar la dosis mínima efectiva mientras dure el tratamiento tan corto como sea posible.

Tratamiento inicial:

La posología inicial, adaptada individualmente, puede mantenerse durante varias semanas.

Tratamiento de ataque (preferentemente en ámbito hospitalario):

Se recomienda de 120 a 200 mg (=3 a 5 ampollas); por día, por vía I.M o I.V repartidas en 2 a 3 veces.

El pasaje de la vía parental a la vía oral generalmente se realiza cuando el paciente está lo suficientemente calmado. Una ampolla se reemplaza generalmente por 1 a 1.5 comprimidos.

Vía Oral 3 a 5 comprimidos por día, en 2 o 3 veces, pueden resultar suficientes.

La dosis diaria oral puede incrementarse hasta un máximo de 360 mg al día en dosis divididas, especialmente en casos de excitación/agitación.

Tratamiento de mantenimiento y a largo plazo:

Después de alcanzar el beneficio terapéutico máximo, muchos pacientes pueden mantenerse de modo efectivo con dosis inferiores. Por tanto, se recomienda un ajuste descendente cauteloso.

Reducción de dosis diarias, a razón de 40 mg/semana p. por ejemplo, de acuerdo con las necesidades individuales, hasta una dosis diaria promedio de 20 mg a 160 mg en 1 a 3 tomas.

El tratamiento de mantenimiento puede prolongarse semanas e incluso meses.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de este medicamento en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

Se recomienda administrar una dosis más baja e incrementarla gradualmente.

Insuficiencia hepática

Se recomienda administrar una dosis inicial más baja e incrementarla gradualmente en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Se recomienda administrar una dosis inicial más baja e incrementarla gradualmente en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes de bajo peso

Se recomienda administrar una dosis inicial más baja e incrementarla gradualmente en pacientes con de bajo peso.

Modo de administración:

Etumina 40 mg comprimidos esta destina para la administración oral.

Etumina 40 mg/ml solución inyectable debe inyectarse por vía intramuscular o endovenosa.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Estados comatosos o de depresión grave del sistema nervioso central.

ADVERTANCIAS Y PRECAUCIONES

Debe evitarse estrictamente la inyección intraarterial.

Tener precaución en:

- En las personas de edad avanzada, debido a su importante sensibilidad (sedación e hipotensión);
- En las afecciones cardiovasculares graves debido a modificaciones hemodinámicas, en particular la hipotensión;
- En insuficiencias renales y/o hepáticas, debido al riesgo de sobredosificación;
- En los pacientes con hipertrofia prostática, hipotonía intestinal pronunciada;
- En pacientes parkinsonianos.

Se han informado casos de tromboembolia venosa (TEV) con medicamentos antipsicóticos.

Dado que los pacientes tratados en base a antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgos adquiridos de TEV, todos los factores de riesgo posible de TEV deben identificarse antes y durante un tratamiento con Etumina y deben adoptarse medidas preventivas. En ocasión de cualquier tratamiento neuroleptico, la intensa sedación inicial y la inmovilización de varios días pueden favorecer la formación de trombosis en los pacientes con predisposición.

En caso de hipertermia es imperativo suspender el tratamiento: en efecto, esta hipertermia puede ser uno de los elementos de **síndrome neuroleptico maligno** (palidez, hipertermia, trastornos vegetativos) que se describió con los neurolepticos.

La interrupción del tratamiento debe ser progresiva.

Los medicamentos antiparkinsonianos eventualmente asociados deben administrarse durante más tiempo dado que su vida media plasmática es por lo general más corta.

Como con los demás neurolepticos, la hiperprolactinemia tal como la inducida por la administración de Etumina puede agravar el pronóstico del cáncer de mama sin que se haya establecido un vínculo formal al respecto. Etumina debe administrarse con prudencia en tales situaciones.

Efectos de clase

Actividad anticolinérgica

Debido a su efecto anticolinérgico se debe prestar especial atención en el caso de pacientes que presenten hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo estrecho y atonía intestinal (ileo).

Pacientes con demencia

En pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, se ha observado un riesgo aumentado de efectos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo de este riesgo incrementado. Dicho riesgo no puede descartarse en otros pacientes y con otros antipsicóticos.

Se requiere precaución al administrar Etumina a pacientes que presenten factores de riesgo de sufrir ictus.

No se ha estudiado ni la eficacia ni la seguridad de clotiapina en pacientes ancianos con demencia asociada a psicosis.

Los estudios observacionales sugieren que los pacientes de edad avanzada con demencia relacionada con psicosis en tratamiento con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte.

En los estudios publicados, los factores que podrían predisponer a esta población a un riesgo de muerte mayor bajo tratamiento con antipsicóticos incluyen la sedación, presencia de alteraciones cardíacas (p. ej. arritmias cardíacas) o pulmonares (p. ej. neumonía, con o sin aspiración) e incrementar el riesgo de muerte cuando están en tratamiento con antipsicóticos sedantes.

Etumina no está indicada en pacientes ancianos con síntomas psicóticos asociados a demencia".

Tromboembolism

Se han informado de casos de tromboembolismo venoso (TV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo tromboembólicos, éstos han de identificarse antes y durante el tratamiento con clotiapina, incluidos antecedentes de trombosis e inmovilización prolongada, y aplicar medidas de prevención.

Hipotensión ortostática

Como con otros medicamentos antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Intervalo QT

Como todos los antipsicóticos, se aconseja precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT. Debe vigilarse la administración de clotiapina con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Neutropenia

En los ensayos clínicos y/o experiencia post-comercialización, se ha informado de casos de leucopenia/ neutropenia pasajeras relacionados con el uso de antipsicóticos. También se ha descrito agranulocitosis. Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia son un bajo recuento de leucocitos previo y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos. En pacientes con antecedentes de recuento bajo de leucocitos o leucopenia/neutropenia yatrogénica, debe controlarse el recuento total de células sanguíneas con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento y considerarse la interrupción del tratamiento con clotiapina a la primera señal de una reducción clínicamente significativa de leucocitos en ausencia de otras causas. A los pacientes con neutropenia clínicamente significativa, se les ha de controlar la fiebre y otros signos y síntomas de infección y en caso de que apareciesen dichos signos o síntomas, tratarlos inmediatamente. Pacientes con neutropenia grave (recuento de neutrófilos absolutos < 1000/mm³) deben interrumpir su tratamiento con Etumina y monitorizar el recuento de leucocitos hasta la recuperación.

Convulsiones

Se sabe que los antipsicóticos disminuyen el umbral de convulsiones. Por ello, Etumina debe utilizarse con sumo cuidado en pacientes con antecedentes de epilepsia y/u otros factores de predisposición, tales como lesión cerebral de etiología diversa, uso concomitante de otros antipsicóticos, retirada del alcohol o fármacos con propiedades anticonvulsivas (benzodiazepinas). La manifestación de convulsiones es dosis-dependiente. Por tanto, se recomienda no sobrepasar la dosis diaria máxima.

Hiperglucemia y diabetes

Existe el riesgo de que el equilibrio metabólico resulte alterado provocando un leve desorden de la homeostasis de la glucosa y la posibilidad que se manifieste una condición pre-diabética o que se agrave una diabetes ya existente.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobinuria (rhabdomicolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos.

Hiperprolactinemia

El antagonismo del receptor D2 provoca un aumento de la prolactina durante el periodo de tratamiento. La hiperprolactinemia puede producir galactorrea, amenorrea, ginecomastia, disminución de la libido, impotencia, anorgasmia y cáncer de mama.

Parkinsonismo

Etumina puede potenciar los efectos extrapiramidales. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de galactosa o lactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Etumina puede potenciar:

- Los efectos centrales del alcohol, de los tranquilizantes, de los anestésicos, de los hipnóticos, de los analgésicos, de los IMAO y de los antihistamínicos.
- El efecto hipotensor de los antihipertensivos
- La toxicidad del litio

Como con otros antipsicótico, se recomienda prudencia al prescribir Etumina al mismo tiempo que medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc o por provocar un desequilibrio electrofítico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de información limitada acerca del uso de clotiapina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son limitados y no permiten descartar riesgo potencial para el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, o el desarrollo peri y post-natal.

La clotiapina sólo debe administrarse durante el embarazo cuando el beneficio esperado supere los riesgos potenciales para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicótico (entre ellos, Etumina) durante el tercer trimestre del embarazo, presentan riesgo de reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en términos de severidad y de duración después del parto. Se han informado las reacciones siguientes: agitación, hipertonia, hipotonia, temblores, somnolencia, stress respiratorio, trastornos de la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben controlarse exhaustivamente.

El médico deberá evaluar la relación riesgo beneficio previo al inicio del tratamiento si este fuera necesario.

Los recién nacidos expuestos a antipsicótico (entre ellos, Etumina) durante el tercer trimestre del embarazo, presentan riesgo de reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en términos de severidad y de duración después del parto. Se han informado las reacciones siguientes: agitación, hipertonia, hipotonia, temblores, somnolencia, stress respiratorio, trastornos de la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben controlarse exhaustivamente.

Lactancia

Los metabolitos de Etumina se excretan a través de la leche materna. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o bien de interrumpir/abstenerse del tratamiento con Etumina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño en relación con el beneficio del tratamiento para la mujer. En caso de administración prolongada en la madre, los neurolépticos pueden provocar en el recién nacido trastornos extrapiramidales, hiperreflexia.

Efectos sobre la aptitud de conducir vehículos y la utilización de maquinas

Etumina puede provocar somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento, y así disminuir la capacidad de reacción del paciente.

La sedación aumenta mucho con el uso simultáneo de alcohol u otras sustancias depresoras del SNC (hipnóticos, tranquilizantes, analgésicas, antihistamínicos).

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura

Las siguientes reacciones adversas han sido derivadas de reportes espontáneos de experiencias post marketing con Etumina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia confiablemente por lo tanto se categoriza como desconocida. Se listan las reacciones adversas de acuerdo a la clase de sistemas de órganos en MeDRA.

Desordenes del sistema nervioso central

Frecuencia desconocida: Síndrome maligno neuroléptico.

Vegetativos: especialmente los primeros días de tratamiento,

Hipotensión ortostática puede provocar síncope en personas de edad avanzada. Efectos atropínicos: sequedad bucal, constipación, trastornos de la adecuación.

Neurológicos: los efectos en el SNC, que comprenden sedación, agitación y estado de confusión son raros.

Los trastornos extrapiramidales como distonía, acatisia (**imposibilidad de mantenerse sentado**) y pseudoparkinsonianos son habitualmente poco pronunciados **se tratan con antiparkinsonianos**.

Se pueden observar discinesias tardías, raras, pero a veces irreversibles durante el transcurso de tratamientos prolongados.

Pueden presentarse: síndrome neuroléptico maligno (catatonía, obnubilación, acinesia, rigidez, opistotonos, alteración del sistema nervioso autónomo, hiperpirexia) en los primeros días de tratamiento, cuando se combina con otro medicamento, o cuando se aumenta la dosis.

Oculares:

Vision borrosa (puede ser frecuente).

Diversos:

Se han notificado casos de tromboembolia venosa, incluidos casos de embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda con medicamentos antipsicóticos. Frecuencia desconocida.

Se han observado casos muy raros de prolongación del intervalo QT, que podrían asociarse con *torsade de points*, aunque no se puede demostrar de manera concluyente un vínculo causal con el uso de Etumina. Se han informado casos de leucopenia/neutropenia en relación temporal con antipsicóticos. También se reportaron casos de agranulocitosis.

Hiperquinesia, cambios en el EEG, edema, erupción cutánea, hiperpirexia, sudoración, pancreatitis aguda, trombocitopenia, gastroenteritis, íleo paralítico: se han observado casos aislados posiblemente relacionados con Etumina.

Afecciones gravídicas, puerperales y perinatales:

Frecuencia indeterminada: síndrome de abstinencia medicamentosa neonatal.

Comunicación de efectos adversos

La comunicación de efectos adversos contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento. Esto también se aplica a cualquier efecto adverso que no haya sido mencionado en este prospecto.

Usted puede declarar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de Farmacovigilancia ANMAT, al teléfono del laboratorio y/o la siguiente dirección electrónica PROD_SAFETYARGENTINA@pierre-fabre.com

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACION

El peligro de sobredosificación es mayor en caso de administración simultánea de depresores del SNC.

Síntomas: somnolencia, inconsciencia, coma, agitación, convulsiones, termolabilidad, depresión respiratoria, hipotensión, colapso, taquicardia, arritmias, síndrome parkinsoniano.

Tratamiento: No existe ningún antídoto específico. El tratamiento es sintomático y debe realizarse en un ámbito especializado:

- Lavado gástrico seguido de la administración de carbón absorbente (la diálisis peritoneal y la hemodiálisis no son muy eficaces).
- Monitoreo de las funciones cardíaca y respiratoria en caso de hipotensión: sustitutos del plasma; en caso de ser necesario, administración de un vasopresor (no recurrir a la adrenalina porque tiene un efecto inverso).
- En caso de convulsiones: benzodiazepinas.
- Corrección de los trastornos del metabolismo electrolítico y ácido-básico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011)4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

PRESENTACIONES

Envases con 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Proteger de la humedad.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°33.483.

Elaborado en:

DELPHARM L' AIGLE - Zone Industrielle N°1 Route du crulai 61300 L'Aigle, Francia.

Rovafarm Argentina S.A.

Brig J.M. De Rosas 28385 - Virrey del Pino, Pcia. De Buenos Aires.

Administración: Bouchard 710, piso 11°, C1106ABL - Cuidad de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Dr. Ruben Benelbas, Farmacéutico - Lic. Industria Bioquímicas

Código de impresión: ETU 0047070518 FUR 11-18

Fecha de última revisión Junio 2020