

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etumina 40 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de clotiapina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

165 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido ranurado.

Comprimidos redondos, planos, con borde biselado, de color blanco a amarillento y con una marca en una de las caras.

Cada comprimido se puede dividir en partes iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Tratamiento inicial: de 3 a 5 comprimidos al día (120-200 mg repartidos en 2-3 tomas).

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. Como dosis de mantenimiento se recomienda de 20 a 160 mg diarios (de medio comprimido a 4 comprimidos) repartidos en 2-3 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 (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

Se recomienda administrar una dosis inicial más baja e incrementarla gradualmente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.1).

Pacientes de bajo peso

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

Forma de administración

Los comprimidos de Etumina deben tomarse por vía oral con un vaso de agua. El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales a partir de la línea de división.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estados comatosos o de depresión grave del sistema nervioso central.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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. Se ha de tener, por tanto, precaución al tratar con clotiapina a pacientes de edad avanzada con demencia.

Tromboembolismo

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, tratarles inmediatamente. Pacientes con neutropenia grave (recuento de neutrófilos absolutos $< 1000/\text{mm}^3$) 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 (rabdomiolisis) 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sistema Nervioso Central: el uso concomitante de clotiapina puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso del alcohol, sedantes, narcóticos, analgésicos, hipnóticos, inhibidores de la MAO y antihistamínicos.

Medicamentos antihipertensivos: la clotiapina puede incrementar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos.

Litio: El uso simultáneo de clotiapina puede potenciar la toxicidad del litio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Como otros antipsicóticos, se ha de prestar especial precaución cuando se prescriba Etumina con medicamentos que prolonguen el intervalo QT o que provoquen un desequilibrio electrolítico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los efectos de clotiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. En estudios realizados en ratas machos con clotiapina, se observó una disminución de las tasas de fertilidad, del número de crías por camada y del peso de los fetos (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se puede descartar el riesgo potencial que clotiapina podría tener en la fertilidad humana.

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 (ver sección 5.3). La clotiapina sólo debe administrarse durante el embarazo cuando el beneficio esperado supere los riesgos potenciales para el feto.

Tercer trimestre

Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones extrapiramidales o síntomas de retirada después del parto.

Lactancia

Debido a la falta de datos sólidos sobre su excreción en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Etumina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareo, 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 o utilizar máquinas, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se detallan en la Tabla 1. No es posible estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.

Tabla 1 Tabla resumen de reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos:
Agitación, confusión
Trastornos del sistema nervioso:

Reacciones extrapiramidales, distonía, acatisia, Parkinson, disquinesia tardía, sedación, síndrome neuroléptico maligno
Trastornos oculares:
Visión borrosa
Trastornos vasculares:
Hipotensión ortostática
Trastornos gastrointestinales:
Boca seca, estreñimiento

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:

<https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas: somnolencia, hipotensión, taquicardia, arritmia, depresión respiratoria, síntomas extrapiramidales, convulsiones, coma.

Tratamiento: No existe antídoto específico contra la clotiapina. Debe realizarse un tratamiento sintomático con lavado gástrico y administración de carbon activado.

La diálisis peritoneal y la hemodialisis no han demostrado eficacia. Se debe monitorizar la función cardíaca y respiratoria.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicótico, código ATC: N05AH06.

La clotiapina pertenece al grupo de dibenzotiazepinas, que presenta actividad neuroléptica. Sus propiedades farmacodinámicas generales se asemejan a las de las fenotiazepinas. Presenta una alta afinidad por los receptores D2 y 5-HT2 y también posee actividad adrenolítica, anticolinérgica y antihistamínica. Inicialmente, la clotiapina produce sedación, reduce el nivel de la actividad psicomotora y regula el sueño; consecuentemente, alivia la ansiedad y la tensión, ejerce efectos antipsicóticos y ayuda al paciente a reestablecer contacto con su entorno.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Un estudio determinó la farmacocinética y la biodisponibilidad de clotapina 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 $C_{\max} = 42,49 \pm 22,74 \mu\text{g/L}$, a un tiempo de $t_{\max} = 1,09 \pm 0,27 \text{ h}$. A partir de los resultados del estudio, se determinó que la biodisponibilidad absoluta de la clotiapina después de la dosificación oral es de $24,90 \pm 12,11\%$. 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 clotapina en hombres sanos se observaron valores de AUC (área bajo la curva concentración de plasma – tiempo) de $261,41 \pm 68,19 \mu\text{g/L/h}$ en la administración intravenosa (15 mg) y de $168,10 \pm 78,09 \mu\text{g/L/h}$ 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 neurolépticos.

Eliminación

El tiempo de semivida ($t_{1/2}$) de la clotiapina fue de $4,25 \pm 0,68 \text{ h}$ y $7,05 \pm 3,79 \text{ h}$, intravenosa vs oral.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No existen estudios de farmacocinética con clotiapina en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, dado que clotiapina sufre un intenso metabolismo, su aclaramiento puede verse reducido en pacientes con disfunción hepática. No puede descartarse un riesgo aumentado de efectos secundarios.

Insuficiencia renal

No existen estudios de farmacocinética con clotiapina en pacientes con insuficiencia renal. Los metabolitos se excretan por la orina por lo que no puede excluirse un incremento del riesgo de efectos secundarios debido a la acumulación de metabolitos en pacientes con insuficiencia renal grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad con clotiapina.

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico de clotiapina no ha sido suficientemente investigado. Se observó una mayor incidencia de tumores, en un estudio de 1,5 años de duración, realizado en ratones a los que se administró clotiapina en la dieta. Estos tumores incluyeron adenomas de las glándulas mamarias en las hembras. El riesgo potencial de carcinogenicidad no puede ser excluido debido a que estos tumores se observaron a dosis clínicamente relevantes.

Reprotoxicidad

La administración oral de clotiapina a ratas macho provocó disminución de las tasas de fertilidad, del número de crías por camada y del peso de los fetos. Estos efectos se observaron a dosis muy por debajo de la dosis máxima recomendada en humanos.

Los estudios de toxicidad de la reproducción en ratón, rata, conejo y cobaya no indicaron potencial teratogénico. Sin embargo, no se probaron dosis con suficiente margen de seguridad y, por lo tanto, no se puede descartar riesgo potencial en humanos. Se observó una menor proliferación de las glándulas mamarias en las ratas madres con la administración intramuscular de clotiapina.

Clotiapina no evidenció efecto alguno sobre el desarrollo peri- y postnatal en cobayas tratadas con dosis orales diarias de hasta 15 mg/kg. Sin embargo, estas dosis no presentan suficiente margen de seguridad y, por lo tanto, el riesgo de potenciales efectos adversos en humanos no puede ser excluido. Se observó un incremento de la actividad epitelial en las glándulas mamarias, el útero y en la corteza adrenal en ratas hembra juveniles, a las que se les administró clotiapina vía intramuscular, a dosis clínicamente relevantes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Sílice coloidal anhidra
- Almidón de maíz
- Celulosa microcristalina
- Estearato de magnesio

- Gelatina
- Lactosa monohidrato
- Parafina líquida
- Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón que contiene blísteres de PVC-PVDC-Aluminio.

Envases de 30 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

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Stalingrad
69100 Villeurbanne
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

46.584

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

23.09.1968 / 31.03.2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2018