

ENTUMIN 100 mg/ml gocce orali, soluzione
ENTUMIN 40 mg compresse
ENTUMIN 40 mg/4 ml soluzione iniettabile
clotiapina

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Psicolettico-antipsicotico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Psicosi acute: schizofrenia acuta, episodi deliranti, accessi maniacali, stati confusionali, stati di eccitamento psicomotorio;
- Fasi acute di riesacerbazione in corso di psicosi croniche;
- Psicosi croniche: psicosi paranoidea;
- Sindromi psicoreazionali o nevrotiche, stati d'ansia.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Stati comatosi o depressioni gravi del S.N.C. causate da sostanze ad azione depressiva sul S.N.C. (alcool, barbiturici, oppiacei, etc.). Epilessia non trattata.

In pazienti con tendenza alle convulsioni sono controindicate dosi molto elevate ed improvvisi cambiamenti di posologia.

La sicurezza della clotiapina non è dimostrata nei soggetti al di sotto dei 16 anni; pertanto l'uso di ENTUMIN è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità.

Il rischio di effetti dannosi a carico del feto e/o del lattante a seguito di assunzione di clotiapina non è escluso; pertanto l'uso di ENTUMIN in gravidanza e/o nell'allattamento è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità.

Attenzione: l'iniezione intra-arteriosa deve essere strettamente evitata.

PRECAUZIONI PER L'USO

Attenzione: devono essere assolutamente evitate le iniezioni intrarteriali.

Nei pazienti anziani dovrebbe essere attentamente controllata la pressione arteriosa.

Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di trombosi, poichè la sedazione e l'immobilizzazione del paziente causate da ENTUMIN possono aumentare il rischio di fenomeni tromboembolici.

Si raccomanda particolare cautela nel trattamento di pazienti con ipertrofia prostatica, glaucoma, ileo paralitico, epilessia o stati postencefalitici. Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni e stati postencefalici perchè ENTUMIN potrebbe ingenerare in questi soggetti crisi convulsive.

Identica cautela deve essere prestata anche nei soggetti epilettici che sono in trattamento anticonvulsivante (vedi "Interazioni").

Si raccomanda cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari a causa della possibilità che ENTUMIN aumenti la frequenza cardiaca e/o

determini ipotensione. Per il trattamento di episodi ipotensivi, vedere il paragrafo "Sovradosaggio" e "Interazioni".

Effetti di classe

In una popolazione di pazienti con demenza, trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un incremento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale incremento del rischio non è noto.

Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Entumin deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

In pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza, l'efficacia e la sicurezza di Entumin non sono state studiate. Studi osservazionali suggeriscono che pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza, trattati con antipsicotici, sono a maggior rischio di morte. In letteratura, i fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti al maggior rischio di morte quando trattati con antipsicotici comprendono la sedazione, la presenza di condizioni cardiache (es.: aritmia cardiaca) o condizioni polmonari (es: polmonite da aspirazione e non). Bisogna usare prudenza quando si trattano con Entumin pazienti affetti da demenza.

Con antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso si presentano con fattori di rischio acquisito per TEV, prima e durante il trattamento con Entumin devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV e devono essere intraprese misure preventive.

Come con altri antipsicotici, usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT e quando Entumin è prescritto con farmaci noti per incrementare l'intervallo QTc.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Negli studi clinici e/o nell'esperienza postmarketing sono stati riportati eventi di leucopenia/neutropenia temporalmente correlati ad agenti antipsicotici. E' stata riportata anche agranulocitosi. I possibili fattori di rischio per leucopenia/neutropenia includono la conta leucocitaria (globuli bianchi) bassa (WBC) ed una storia di neutropenia/leucopenia farmaco indotta. In pazienti con una storia clinicamente significativa di WBC bassi o di neutropenia/leucopenia farmaco indotta, l'emocromo completo con formula leucocitaria dovrebbe essere monitorato frequentemente durante i primi mesi di terapia ed al primo segno di un abbassamento clinicamente significativo dei WBC, in assenza di altri fattori causali, deve essere presa in considerazione l'interruzione di Entumin. I pazienti con neutropenia clinicamente significativa dovrebbero essere attentamente monitorati per febbre ed altri sintomi o segni di infezione e trattati prontamente se tali sintomi o segni compaiono. Pazienti con neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili $<1000/\text{mm}^3$) dovrebbero interrompere Entumin e controllare i WBC fino alla guarigione.

ENTUMIN deve essere usato con le opportune attenzioni nelle donne con neoplasie mammarie.

L'effetto antiemetico di ENTUMIN può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di concomitanti affezioni specie del tratto digerente o del S.N.C. come l'ostruzione intestinale, i tumori cerebrali, la sindrome di Reye.

Poiché il rischio di discinesie persistenti tardive (vedi "Effetti indesiderati") è stato correlato con la durata della terapia, il trattamento cronico con ENTUMIN deve essere riservato a quei pazienti con affezioni che rispondono al farmaco e per i quali non è possibile una appropriata terapia alternativa. Le dosi e la durata del trattamento dovrebbero essere quelle minime per ottenere una soddisfacente risposta clinica. Nel caso di trattamenti prolungati non può essere esclusa l'evenienza di tossicità oculare (retinopatia pigmentaria), pertanto è consigliabile programmare un controllo oculistico periodico.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Deve essere quindi usata cautela quando Entumin è prescritto con tali farmaci.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

ENTUMIN può potenziare:

- gli effetti centrali di alcool, sedativi, analgesici, narcotici, ipnotici, MAO-inibitori ed antistaminici;
- l'azione ipotensiva dei farmaci antipertensivi;
- la tossicità del litio.

Prima di assumere ogni altro farmaco in aggiunta ad ENTUMIN, consultare il proprio medico, in quanto esistono molte medicine che interferiscono con ENTUMIN.

Un farmaco, sia da prescrizione medica che da banco, può richiedere un aggiustamento del dosaggio quando viene somministrato contemporaneamente ad ENTUMIN.

L'associazione della clotiapina con anticolinergici compresi quelli con azione anticolinergica utilizzati nella terapia antiparkinson, richiede cautela poiché può essere favorita la comparsa di caratteristici effetti indesiderati quali: turbe della visione (visione offuscata, etc.), stitichezza, bocca asciutta, ritenzione urinaria, etc. e possibile aumento della pressione endoculare. L'associazione di ENTUMIN con Levodopa non è consigliabile.

Per il trattamento dell'ipotensione, non usare adrenalina, poiché il suo uso può abbassare ulteriormente la pressione.

Nei soggetti epilettici l'uso della clotiapina può rendere necessario un aggiustamento della terapia specifica.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza ed allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

In corso di terapia si informi il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza. Occorre altresì consultarlo qualora si desideri procedere all'allattamento materno: occorre decidere se rinunciare a nutrire al seno il lattante ed iniziare il trattamento o viceversa proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

I seguenti sintomi sono stati osservati nei neonati di madri che hanno assunto antipsicotici convenzionali o atipici, incluso ENTUMIN, durante l'ultimo trimestre (gli ultimi tre mesi di gravidanza): tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori e difficoltà nell'assunzione di cibo. Se il vostro bambino mostra uno qualsiasi di questi sintomi contattate il vostro medico.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ENTUMIN può compromettere la capacità di guidare veicoli o di manovrare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ENTUMIN 40 mg compresse contiene *lattosio*: in caso di accertata intolleranza agli zuccheri contattare il medico curante prima di assumere il medicinale.

ENTUMIN 100 mg/ml gocce orali, soluzione contiene piccole quantità di *alcool etilico*.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test anti-doping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

DOSE, MODO e TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

La prima fase del trattamento è da attuare, se possibile, in ambiente ospedaliero, e comunque sotto il continuo e rigoroso controllo del medico.

Il prodotto deve essere assunto a stomaco vuoto, per periodi di tempo non lunghi e con larghi intervalli fra detti periodi.

Per la terapia d'attacco delle fasi acute delle psicosi sono consigliabili dosi giornaliere di 100 - 120 mg per via i.m. o e.v., o in alternativa per via orale in dosi refratte, da raggiungere gradualmente nello spazio di 4 - 5 giorni. Tale posologia va mantenuta per diverse settimane, in relazione all'evolversi del quadro clinico. In caso di necessità, soprattutto nei quadri di eccitamento acuto, la dose giornaliera può essere aumentata fino a un massimo di 360 mg al giorno.

Per la terapia di mantenimento nelle psicosi la dose viene ridotta gradualmente a 40 - 60 mg (12-18 gocce) per via orale al giorno. In parecchi casi si rivela efficace per prevenire le recidive anche una posologia di mantenimento inferiore, che si può protrarre per lunghissimo tempo.

Nei quadri clinici di natura nevrotica e psicoreazionale sono sufficienti dosi di 10 - 30 mg (3-9 gocce) al giorno.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

SOVRADOSAGGIO

In caso di assunzione accidentale di una dose eccessiva di ENTUMIN avvertire immediatamente il proprio medico o recarsi al più vicino ospedale.

Sintomi: sonnolenza, ipotensione, tachicardia, aritmia, depressione respiratoria, sintomi extrapiramidali, convulsioni e coma.

Trattamento: lavanda gastrica seguita da somministrazione di carbone attivo.

Per l'ipotensione: plasma expanders. Se si dimostra necessario il trattamento con un vasopressore (es.dopamina), come succede in casi resistenti, si deve monitorare attentamente il paziente, in particolare la funzionalità cardiovascolare. Non usare mai adrenalina poiché si potrebbe verificare un ulteriore abbassamento della pressione.

Per le convulsioni: benzodiazepine.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ENTUMIN può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate in ordine decrescente di frequenza, come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Disturbi psichiatrici	
Non comuni:	Agitazione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	
Non comuni:	sintomi extrapiramidali, distonia, acatisia, parkinsonismo, discinesia tardiva, sedazione
Rari	Ipcinesia, tremori
Patologie dell'occhio	
Non comuni:	Visione offuscata
Patologie vascolari	
Non comuni	Ipotensione ortostatica
Patologie gastrointestinali	

Non comuni: Secchezza delle fauci, stipsi

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Sindrome da astinenza neonatale, frequenza non nota, sintomi extrapiramidali (Vedi sezione 4.6)

Effetti di classe

Sono stati riportati eventi di leucopenia/neutropenia temporalmente correlati ad agenti antipsicotici. E' stata anche riportata agranulocitosi.

Con farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda - Frequenza non nota.

Sono stati osservati con ENTUMIN o altri farmaci della stessa classe casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

Casi molto rari di morte improvvisa.

Come tutti gli altri neurolettici, ENTUMIN può indurre ipotensione posturale, tachicardia, sincope ed effetti anticolinergici, quali ad esempio secchezza delle fauci, disturbi della visione, stipsi, soprattutto all'inizio del trattamento.

Si manifestano raramente effetti sul S.N.C. quali: sedazione, agitazione e stati confusionali, sintomi extrapiramidali, distonia parossistica, ipocinesia, tremore, rigidità o acatisia.

Le distonie e l'acatisia sono più frequenti nei bambini, mentre i segni di parkinsonismo prevalgono negli anziani soprattutto se portatori di lesioni organiche cerebrali. Le distonie comprendono spasmi dei muscoli del collo e del tronco fino al torcicollo e all'opistotono, crisi oculogire, trisma, protrusione della lingua e spasmi carpo-podali. Queste reazioni compaiono molto precocemente e scompaiono entro 24 - 48 ore dalla sospensione della terapia. Molto raramente le distonie possono determinare laringospasmo associato a cianosi e asfissia.

L'acatisia è caratterizzata da irrequietezza motoria e talora da insonnia. Più frequente nei primi giorni di terapia, può comparire anche tardivamente. I disturbi spesso regrediscono spontaneamente, in caso contrario possono essere ben controllati riducendo il dosaggio o associando un anticolinergico antiparkinson. Generalmente la comparsa e la gravità di molti dei sintomi di tipo extrapiramidale (acinesia, rigidità, tremore a riposo, etc.) sono correlati alla dose e richiedono la somministrazione di farmaci antiparkinson. Nei casi persistenti può essere necessaria la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. I farmaci antiparkinsoniani di tipo anticolinergico non dovrebbero essere routinariamente prescritti come misura profilattica, potendo questi ultimi diminuire l'efficacia terapeutica di ENTUMIN.

Le discinesie persistenti tardive si manifestano per lo più durante terapia a lungo termine e con alti dosaggi, anche nel periodo successivo alla sospensione del farmaco. Sono colpiti con maggiore frequenza gli anziani e le donne. Consistono in movimenti ritmici della lingua, delle labbra e del

volto, più raramente delle estremità e sono generalmente precedute da fini movimenti vermicolari della lingua. La sospensione della terapia può impedire lo sviluppo della sintomatologia, della quale non si conosce tuttavia una terapia specifica. La riduzione periodica del dosaggio dei neurolettici, se clinicamente possibile, può aiutare a riconoscere precocemente l'insorgenza di discinesia tardiva.

Altri possibili effetti indesiderati: galattorrea (fuoriuscita spontanea di latte dal seno), amenorrea (interruzione delle mestruazioni) ginecomastia (aumento di volume del seno), iperprolattinemia.

Il prodotto può indurre manifestazioni neurotossiche, a dosi superiori a quelle consigliate, nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti con disturbi del Sistema Nervoso Centrale.

Come con tutti i farmaci antipsicotici, durante l'esperienza post-marketing con Entumin è stata segnalata Sindrome Neurolettica Maligna (SNM) come effetto indesiderato molto raro. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

ENTUMIN 100 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml (= 30 gocce) di soluzione contiene:

Principio attivo:

clotiapina.....
100 mg

Eccipienti:

acido benzoico, saccarina, essenza di limone solubile, **etanolo** 96%, acido tartarico, essenza di pompelmo solubile, glicerolo, glicole propilenico, acqua depurata.

ENTUMIN 40 mg compresse

1 compressa contiene:

Principio attivo:

clotiapina 40
mg

Eccipienti:

amido di mais, **lattosio monoidrato**, paraffina liquida, gelatina, silice colloidale anidra, talco, magnesio stearato.

ENTUMIN 40 mg/4 ml soluzione iniettabile

1 ml di soluzione iniettabile contiene:

Principio attivo:

clotiapina 10
mg

Eccipienti:

acido cloridrico concentrato, glicole propilenico, acqua per preparazioni iniettabili.

FORME FARMACEUTICHE e CONTENUTO

ENTUMIN 100 mg/ml gocce orali, soluzione

1 flacone da 10 ml

ENTUMIN 40 mg compresse

30 compresse da 40 mg

ENTUMIN 40 mg/4 ml soluzione iniettabile

10 fiale di soluzione iniettabile per uso intramuscolare o endovenoso

TITOLARE A.I.C.

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
69100 Villeurbanne - Francia

PRODUTTORE

ENTUMIN 40 mg/4 ml soluzione iniettabile:

Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata - NA

ENTUMIN 40 mg compresse

ENTUMIN 100 mg/ml gocce orali, soluzione

Mipharm S.p.A. - Milano - MI

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

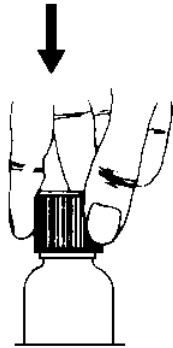
Febbraio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

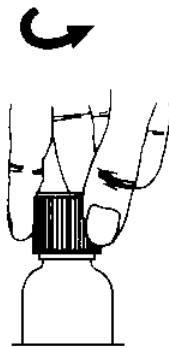
Istruzioni per l'apertura del flacone:

Flacone gocce dotato di chiusura di sicurezza. Istruzioni per l'apertura.

PREMERE



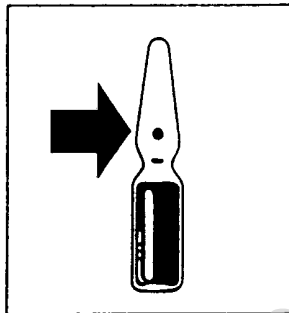
SVITARE



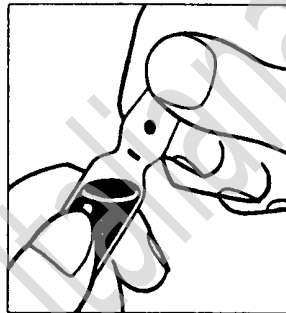
Per chiudere avvitare a fondo la capsula

Istruzioni per l'apertura delle fiale:

Per aprire correttamente le fiale seguire le seguenti istruzioni:



La linea di apertura è sotto il puntino colorato.



Posizionare la fiala come indicato nella figura.



Per aprire le fiale appoggiare il pollice sul puntino colorato e spingere all'indietro.