

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

100 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml (= 30 gocce) di soluzione orale contiene:

Principio attivo:

clotiapina 100 mg

Eccipienti: alcool etilico

40 mg compresse

1 compressa contiene:

Principio attivo:

clotiapina 40 mg

Eccipienti: lattosio monoidrato

40 mg/ml soluzione iniettabile

1 ml di soluzione iniettabile contiene:

Principio attivo:

clotiapina 10 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Gocce orali, soluzione

Compresse

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare o endovenoso

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **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.

4.2 **Posologia e modo 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.

4.3 **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. (alcol, 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.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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, poiché la sedazione e l'immobilizzazione del paziente causate da ENTUMIN possono aumentare il rischio di fenomeni tromboembolici, a causa della possibile azione anticolinergica.

Si raccomanda particolare cautela nel trattamento di pazienti con ipertrofia prostatica, glaucoma ad angolo chiuso, ileo paralitico, epilessia o stati post-encefalici. Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni e stati postencefalitici, perchè la clotiapina abbassa la soglia convulsiva. Identica cautela deve essere prestata anche nei soggetti epilettici che sono in trattamento anticonvulsivante (vedere paragrafo 4.5).

Tachicardia e ipotensione sono riportati come effetti indesiderati. Per il trattamento di episodi ipotensivi vedere i paragrafi "Interazioni" e "Sovradosaggio".

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.

Dosi protratte nel tempo determinano un aumento del livello plasmatico della prolattina, pertanto l'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 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ENTUMIN 40 mg compresse contiene *lattosio*: I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

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

Deve essere quindi esercitata 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.

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, stipsi, ritenzione urinaria, secchezza delle fauci, etc. e possibile aumento della pressione endoculare.

L'associazione con Levodopa è da evitare. In caso di trattamento di sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.8) non utilizzare Levodopa.

Per il trattamento dell'ipotensione non usare adrenalina poiché il suo uso in pazienti con un blocco adrenergico parziale può abbassare ulteriormente la pressione.

Per il noto effetto della clotiapina sulla soglia convulsiva nei soggetti

epilettici può essere necessario un aggiustamento della terapia specifica.

ENTUMIN 40 mg compresse contiene *lattosio*, non è quindi adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

4.6 **Gravidanza e allattamento**

In gravidanza e durante l'allattamento il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di assoluta necessità e sotto il diretto controllo del medico (vedi "Controindicazioni").

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso ENTUMIN durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

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

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

4.8 **Effetti indesiderati**

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.

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

cl clinicamente possibile, può aiutare a riconoscere precocemente l'insorgenza di discinesia tardiva.

Altri possibili effetti indesiderati: galattorrea, amenorrea, ginecomastia, 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 (S.N.M.) 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.

4.9 **Sovradosaggio**

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 ENTUMIN potrebbe bloccare la sua azione ipertensiva e si potrebbe verificare un ulteriore abbassamento della pressione.

Per le convulsioni: benzodiazepine.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici-Antipsicotici. Codice ATC: N05AX09

La clotiapina fa parte del gruppo delle dibenzapine, una delle 5 classi più importanti di composti chimici con proprietà neurolettiche - essendo le altre fenotiazine, butirofenoni, tioxanteni e benzamidi. Innanzitutto ha effetto sedativo, riduce il livello di attività psicomotoria e regola il sonno. Di conseguenza allevia l'ansietà e il senso di tensione, esercita un buon effetto antipsicotico e aiuta il paziente a ristabilire il contatto con l'ambiente. Il suo principale vantaggio consiste nella buona tollerabilità endovenosa e nell'assenza di tossicità d'organo (fegato, occhi, cute).

ENTUMIN non influenza il sistema nervoso autonomo, come viene dimostrato dalla sostanziale invariabilità dei parametri esaminati

quali il diametro della pupilla, la salivazione, la frequenza cardiaca e la funzionalità intestinale.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Sperimentazioni con composto marcato somministrato per os ed e.v. in topi e ratti hanno evidenziato che clotiapina viene assorbita velocemente e in misura notevole dal tratto gastrointestinale. Altrettanto velocemente viene escreta: l'80 - 90% della dose somministrata è stato infatti riscontrato nelle feci e nelle urine dopo 24 ore dalla somministrazione. L'escrezione avviene prevalentemente per via fecale.

Nel topo studi di distribuzione nell'organismo con clotiapina marcata dimostrano un rapido trasferimento dal compartimento plasmatico: entro 24 ore dalla somministrazione orale e dopo 5 minuti da quella endovenosa tutti gli organi esaminati presentano un'attività specifica superiore a quella del sangue.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

La DL₅₀ per os nel topo, ratto e cavia è risultata rispettivamente di 272 - 480 - 154 mg/kg.

Studi di tossicità subacuta hanno dimostrato che ENTUMIN, anche a dosi notevolmente superiori a quella massima terapeutica umana, non ha indotto modificazioni degne di nota dei parametri esaminati. ENTUMIN non è teratogeno, nè ha mostrato di influenzare la fertilità.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti:**

100 mg/ml gocce orali, soluzione

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

40 mg compresse

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

40 mg/4 ml soluzione iniettabile

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

6.2 **Incompatibilità**

Nessuna.

6.3 **Periodo di validità**

100 mg/ml gocce orali, soluzione:...2 anni

40 mg compresse:.....5 anni

40 mg/4 ml soluzione iniettabile:...4 anni

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

"100 mg/ml gocce orali, soluzione"

1 flacone di vetro da 10 ml

"40 mg compresse"

Blister PVC opaco contenente 30 compresse

"40 mg/4 ml soluzione iniettabile"

10 fiale di vetro da 4 ml

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Gocce orali, soluzione

Il flacone è dotato di chiusura di sicurezza.

Per l'apertura del flacone attenersi alle istruzioni riportate nel foglio illustrativo.

Soluzione iniettabile

Trattasi di fiala con sistema di prerottura OPC (One Point Cut).

Per eseguire correttamente l'apertura della fiala, è necessario attenersi alle istruzioni riportate nel foglio illustrativo.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne - Francia
info@juvise.com

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"100 mg/ml gocce orali, soluzione"

A.I.C. n. 021553021

"40 mg compresse"

A.I.C. n. 021553019

"40 mg/4 ml soluzione iniettabile"

A.I.C. n. 021553033

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

"100 mg/ml gocce orali, soluzione"

Autorizzazione: 03.02.1970

Rinnovo: 01.06.2010

"40 mg compresse"

Autorizzazione: 03.02.1970

Rinnovo:

01.06.2010

"40 mg/4 ml soluzione iniettabile"

Autorizzazione: 05.12.1970

Rinnovo: 01.06.2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2012