KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
LARGACTİL 100 mg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 100 mg klorpromazin'e eşdeğer 111,52 mg klorpromazin klorhidrat içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz (susuz) (inek kaynaklı)	20,48 mg
Sukroz	97,00 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet.
Oral kullanıma uygun şekilde beyaz renkte, bir yüzü yıldız şeklinde çizgili, diğer yüzü "LARG" yazılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Yetişkinler
- Akut psikotik bozukluklar
- Kronik psikotik bozukluklar (şizofreni, şizofrenik olmayan kronik deliryum, paranoid deliryum, kronik delüzyonel durum)

6 yaş üstü çocuklar
- Ajitasyon ve agresiflik ile birlikte şiddetli davranış bozuklukları

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinlerde ve 6 yaşından büyük çocuklarda kullanıma mahsustur.

Her zaman minimum etkili doz amaçlanmalıdır. Hastanın klinik durumu izin veriyorsa, tedavi düşük dozla başlanır, sonra kademeli olarak artırılır.

Günlük doz 2 veya 3 defada alınacak şekilde bölünmelidir.

Yetişkinler:
Doz 25-300 mg/gündür.

İstisnai durumlarda, doz maksimum 600 mg/gün'e yükseltilebilir.

6 yaşından büyük çocuklar:
Doz 1 ila 5 mg/kg/gün'dür.
6 yaş altındaki çocuklarda tablet formu önerilmemektedir. Ayrıca, bu tıbbi ürün, fenotiyazin kullanımı ile ani bebek ölümü sendromu arasındaki olası bağlantı nedeniyle 1 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir.

Uygulama şekli:
Oral yoldan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Kanda ilaç birikimine yol açabileceğinden şiddetli böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastaların yakın takibi önerilir.

Pediyatrik popülasyon:
İlacın tablet formu 6 yaşın altındaki çocuklarda önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve ekstrapiramidal etkilere karşı yüksek duyarlılık, kronik kabızlık (paralitik ileus riski) ve potansiyel prostat hipertrofisi ile başvuran yaşlı hastalar LARGACTİL uygulamasından sonra yakından izlenmelidir.

Diğer:
Bu ilaç sınıfı kinidin benzeri etkilere sahip olduğundan ve taşikardi ve hipotansiyona neden olabileceğinden, belirli kardiyovasküler hastalık formları ile başvuran hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

LARGACTİL, nöbet eşiğini düşürebildiğinden epileptik hastalarda nöbetler meydana gelirse tedavi kesilmeli ve hasta yakından takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

LARGACTİL, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Klorpromazine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1)
- Kemik iliği depresyonu
- Dar açılı glokom riski
- Üretroprostatik hastalıklar ile ilişkili üriner retansiyon riski
- Agranülositoz öyküsü
- Aşağıdakilerle kombine kullanım (Bkz. Bölüm 4.5):
    - Antiparkinson olmayan dopamin agonistleri (kabergolin, kinagolit)
    - Sitalopram

    - Essitalopram
- Fenotiyazin kullanımı ile ani bebek ölümü sendromu arasındaki olası bağlantı nedeniyle 1 yaşın altındaki çocuklarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm hastalar, ateş, boğaz ağrısı veya başkabir enfeksiyon yaşarlarsa derhal doktorlarını bilgilendirmeleri ve tam kan sayımı yaptırmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar. Kan sayımında herhangi bir belirgin değişiklik (hiperlökositoz, granülositopeni) gözlenirse tedavi kesilmelidir.

Nöroleptik malign sendrom:
Açıklanamayan hiperpireksi durumunda tedavi kesilmelidir, çünkü bu nöroleptik malign sendromun (solgunluk, hipertermi, otonomik fonksiyon bozuklukları, bilinç değişikliği, kas rijiditesi) belirtilerinden biri olabilir. Hipertermi başlamadan önce hiperhidrozis ve düzensiz kan basıncı gibi otonomik instabilite belirtileri görülebilir ve bunlar bu sendromun uyarıcı işaretlerini oluşturabilir. Bu nöroleptik ilişkili etki, idiyosenkratik kökenli olabilecekken, dehidrasyon ve beyin hasarı gibi bazı risk faktörlerinin de yatkınlığa işaret ettiği görülmüştür.

QT uzaması:
LARGACTİL, QT aralığını doza bağlı bir şekilde uzatır. Özellikle potansiyel olarak ölümcül *torsade de pointes* (ani ölüm) olmak üzere ciddi ventriküler aritmi gelişme riskini artırdığı bilinen bu etki, bradikardi, hipokalemi ve konjenital ya da kazanılmış uzun QT sendromu varlığında (QT aralığını uzatan ilaçların eş zamanlı uygulanması) artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8).

Klinik açıdan mümkünse, uygulamadan önce ventriküler aritmi başlangıcını kolaylaştıran herhangi bir faktörün ortadan kaldırılması sağlanmalıdır:

- Dakikada 55 atımdan az bradikardi,
- Hipokalemi,
- Konjenital uzun QT aralığı,
- Belirgin bradikardi (dakikada 55 atımdan az), hipokalemi, intrakardiyak iletim depresyonu veya QT uzamasına neden olduğu bilinen herhangi bir ilaçla devam eden tedavi (Bkz. Bölüm 4.5).

Acil durumlar haricinde, nöroleptik bir ilaç kullanan hastaların ilk tetkikinde EKG yapılması tavsiye edilir.

İnme:
Bazı atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demanslı yaşlı hasta popülasyonunda gerçekleştirilen plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalarda serebrovasküler olay riskinde 3 kat artış görülmüştür. Bu tip bir risk artışına neden olan mekanizma bilinmemektedir. Diğer antipsikotik ilaçlar veya diğer hasta popülasyonları ile risk artışı dışlanamaz. LARGACTİL, inmeye ilişkin risk faktörleri taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Demanslı yaşlı hastalar:
Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen ve demans ile ilişkili psikozu olan yaşlı hastalar artmış ölüm riski taşımaktadır. Çoğunlukla atipik antipsikotik ilaçlar alan hastalarda yapılmış plasebo kontrollü 17 çalışmanın analizi (10 haftalık tipik süre), ilaç uygulanan hastalardaki ölüm riskinin plasebo uygulanan hastalarda görülen ölüm riskinden 1,6 ila 1,7 kat fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ortalama 10 haftalık bir tedavi periyodundan sonra, ilaçla tedavi edilmiş hastalarda ölüm oranı yaklaşık %4,5, plasebo grubunda ise yaklaşık %2,6'dır. Her ne kadar atipik antipsikotiklerle yapılan klinik çalışmalarda ölüm nedenleri değişse de ölümlerin çoğunun ya kardiyovasküler (örn. kalp yetmezliği, ani ölüm) ya da enfeksiyöz (örn. pnömoni) kaynaklı olduğu saptanmıştır. Gözlemsel çalışmalar, konvansiyonel antipsikotik ilaçlarla tedavinin atipik antipsikotik ilaçlara benzer olarak mortaliteyi artırabileceğini ileri sürmüştür. Gözlemsel çalışmalarda saptanan mortalite artışı yönündeki bulguların, hastaların bazı özellikleri yerine antipsikotik ilaçlarla ne kadar bağlantılı olduğu bilinmemektedir.

Aşağıdaki durumlarda tedavi derhal kesilmeli ve başka bir antipsikotik ilaç alternatif olarak düşünülmelidir:

Şiddetli karaciğer toksisitesi:
LARGACTİL kullanımıyla bazen ölümle sonuçlanan ciddi karaciğer toksisitesi bildirilmiştir. Hastalara veya bakım verenlere asteni, anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı veya sarılık gibi belirti veya semptomları derhal bir doktora bildirmeleri söylenmelidir. Karaciğer fonksiyonunun klinik muayenesini ve değerlendirmesini içeren incelemeler derhal yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm:
Antipsikotik ilaçlarla bazen ölümcül olan venöz tromboembolizm (VTE) vakaları bildirilmiştir. Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalar genellikle VTE yönünden risk faktörlerine sahip olduğundan, VTE için olası risk faktörleri LARGACTİL ile tedavi öncesi ve sırasında saptanmalı ve önleyici tedbirler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Eozinofili:
Eozinofili varlığı, LARGACTİL'e karşı alerjik bir reaksiyona işaret edebilir. Eozinofili varlığını doğrulamak için kapsamlı bir klinik muayene ve diferansiyel sayımla tekrar tam kan sayımı yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu:
LARGACTİL tedavisi ile ilişkili olarak yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu (DRESS) bildirilmiştir.
Reçete anında hastalara belirti ve semptomlar hakkında bilgi verilmeli ve hastalar cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir.
Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, LARGACTİL derhal kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır.

İstisnai durumlar haricinde, bu ilacın Parkinson hastalığı olan hastalara uygulanmaması gerekmektedir.

Potansiyel olarak abdominal şişkinlik ve ağrıyla kendini belli eden paralitik ileus başlangıcı, acil olarak tedavi edilmelidir.

Bu ilacın; alkol, levodopa, lityum, dopaminerjik anti parkinson ajanlar, *torsades de pointes*'i tetiklemesi muhtemel antiparaziter ilaçlar, metadon, diğer nöroleptikler ve *torsades de pointes*'i tetiklemesi muhtemel ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Kognitif fonksiyon üzerinde potansiyel bir etkisi olduğu için, çocukların öğrenme kapasitesini değerlendirmek üzere yılda bir kez klinik muayene yapılmalıdır. Doz, çocuğun klinik durumuna göre düzenli olarak ayarlanmalıdır.

Boğulma riski nedeniyle tabletler 6 yaş altı çocuklarda kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi alan hastaların düzenli oftalmolojik ve hematolojik muayeneleri yapılmalıdır.

Fenotiyazinlerle tedavi edilen hastalarda hiperglisemi veya glukoz intoleransı ve diyabet başlangıcı veya alevlenmesi bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

LARGACTİL dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlarla tedavi gören hastalar, mevcut önerilere uygun olarak klinik ve laboratuvar izlemden geçmelidir. Diabetes mellitus tanısı konulmuş veya diyabet gelişimi için risk faktörleri bulunan hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

LARGACTİL, her bir tablette 20,48 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

LARGACTİL, her bir tablette 97 mg sukroz içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Kullanım önlemleri
Klorpromazin uygulamasından sonra aşağıdaki popülasyonlar yakından izlenmelidir:

- Epilepsi hastaları, çünkü klorpromazin nöbet eşiğini düşürebilir. Eğer nöbetler meydana gelirse tedavi kesilmelidir.
- Aşağıdaki durumları olan yaşlı hastalar:
    - Ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve ekstrapiramidal etkilere karşı artan duyarlılık,
    - Kronik konstipasyon (paralitik ileus riski),
    - Potansiyel prostat hipertrofisi,
- Bu ilaç sınıfı kinidin benzeri etkilere sahip olduğundan ve taşikardi ve hipotansiyona neden olabileceğinden, belirli kardiyovasküler hastalık formları ile başvuran hastalar,
- Birikim riski nedeniyle şiddetli karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalar.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nöbet eşiğini düşürücü ilaçlar:

LARGACTİL'in nöbet tetikleyici ajanlarla veya nöbet eşiğini düşürücü ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması, hasta için yüksek risk nedeniyle dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu ilaçlar arasında çoğu antidepresanlar (imipramin ajanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri), nöroleptikler (fenotiazinler ve bütirofenonlar), meflokin, klorokin, bupropion ve tramadol bulunur.

Atropin benzeri maddeler:
Atropin benzeri maddelerin ilave advers etkilere sahip olabileceği ve üriner retansiyon, akut glokom atakları, konstipasyon ve ağız kuruluğu gibi etkilere yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çeşitli atropin benzeri ilaçlar arasında imipramin, antidepresanlar, çoğu atropin benzeri H1-antihistaminikler, antikolinerjik antiparkinson ilaçlar, atropin benzeri antispazmodikler, dizopramid, fenotiyazin nöroleptikler ve klozapin bulunur.

Sedatifler:
Birçok ilacın veya maddenin merkezi sinir sistemi üzerinde ilave depresan etkileri olabileceği ve uyanıklıkta bir azalmaya katkıda bulunabileceği dikkate alınmalıdır. Bu ilaçlar arasında morfin türevleri (analjezikler, antitusifler ve replasman tedavileri), nöroleptikler, barbituratlar, benzodiazepinler, benzodiazepin olmayan anksiyolitikler (meprobamat gibi), hipnotikler, sedatif antidepresanlar (amitriptilin, doksepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), sedatif H1-antihistaminikler, merkezi etkili antihipertansifler, baklofen ve talidomid bulunmaktadır.

Torsades de pointes'i tetikleme ihtimali olan ilaçlar:
Bu ciddi kalp ritim bozukluğuna, bir dizi antiaritmik ve antiaritmik olmayan ilaç neden olabilir. Hipokalemi (Bkz. "Potasyum azaltan ilaçlar"), bradikardi (Bkz. "Bradikardiye neden olan ilaçlar") veya önceden var olan konjenital veya edinilmiş QT aralığı uzaması gibi teşvik edici bir faktördür. Dahil olan tıbbi ürünler özellikle sınıf Ia ve III antiaritmikler ve bazı nöroleptiklerdir. Bu sınıflara ait olmayan diğer bileşikler de dahil edilir. Dolasetron, eritromisin, spiramisin ve vinkamin için bu etkileşim sadece muhtemelen intravenöz formlarla mümkündür. İki torsadojenik ilacın birlikte uygulanması genellikle kontrendikedir.
Bununla birlikte, metadon ve bazı alt sınıflar istisnadır:

- Antiparaziter (halofantrin, lumefantrin, pentamidin) sadece diğer torsadojenik ilaçlarla kombinasyon halinde önerilmemektedir;
- *Torsades de pointes*'i tetiklemesi muhtemel nöroleptikler diğer torsadojenik ilaçlarla da birlikte önerilmemektedir, ancak kontrendike değildir.

<u>Kontrendike kombinasyonlar (Bkz. Bölüm 4.3):</u>

- Sitalopram ve essitalopram: Başta *torsades de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.
- Antiparkinson olmayan dopamin agonistleri ((kabergolin, kinagolit): Dopamin agonistlerinin ve nöroleptiklerin karşılıklı bir antagonizması vardır.

<u>Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar (Bkz. Bölüm 4.4):</u>

- *Torsades de pointes*'i tetikleme ihtimali olan diğer ilaçlar: Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, dizopramid) ve sınıf III antiaritmikler (amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) ve arsenik bileşikleri, bepridil, sisaprid, difemanil, intravenöz dolasetron, domperidon, intravenöz eritromisin, levofloksasin, mekuizatin, mizolastin,

prukaloprid, intravenöz vinkamin, moksifloksasin, intravenöz spiramisin, toremifen, vandetanib gibi diğer ilaçlar:
Başta *torsade de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.

- *Torsades de pointes*'i tetikleme olasılığı bulunan diğer nöroleptikler (amisülpirid, siyamemazin, droperidol, flupentiksol, flufenazin, properisiyazin, haloperidol, levomepromazin, pimozid, pipamperon, pipotiazin, sertindol, sülpirid, sultoprid, tiaprid, zuklopentiksol):
  Başta *torsade de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.

- *Torsades de pointes*'i tetikleme olasılığı olan antiparaziter ilaçlar (halofantrin, lumefantrin, pentamidin):
  Başta *torsades de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.

  Mümkünse, iki tedaviden birinin kesilmesi gerekir.

  Birlikte uygulamadan kaçınılması mümkün değilse, tedaviden önce QT aralığı kontrol edilmeli ve EKG izlenmelidir.

- Dopaminerjik antiparkinson ajanlar (amantadin, apomorfin, bromokriptin, entakapon, lisurid, pergolit, piribedil, pramipeksol, rasajilin, ropinirol, rotigotin, selejilin):
  Dopamin agonistleri ve nöroleptiklerin karşılıklı bir antagonizması vardır.

  Dopamin agonistleri psikotik bozukluklara neden olabilir veya daha da kötüleştirebilir. Eğer dopamin agonistleriyle tedavi edilen Parkinson hastalığında nöroleptiklerle tedavi gerekliyse, dopamin ajanları yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir (aniden kesilmesi hastayı nöroleptik malign sendrom riskine maruz bırakır).

- Alkol (içecek veya yardımcı madde olarak):
  Nöroleptiklerin sedatif etkilerinde artış görülebilir. Uyanık olma halindeki değişiklikler makine ve araç kullanmayı tehlikeli hale getirebilir.

  Alkollü içecekler ve alkol içeren ilaçlardan kaçınılmalıdır.

- Lityum:
  Konfüzyonel sendrom, hipertoni ve hiperrefleksivite, zaman zaman kanda lityum seviyelerinde hızlı bir artış olabilir.

- Levodopa:
  Levodopa ve nöroleptiklerin karşılıklı bir antagonizması vardır.

  Parkinson hastalarında, her iki ilacın minimum etkili dozunun kullanılması önerilmektedir.

- Metadon:
  Başta *torsade de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.

Tedbir gerektiren kombinasyonlar:

- İnsülin:
  Yüksek klorpromazin dozlarının (100 mg/gün) ve insülinin birlikte uygulanması, kan şekeri seviyelerinde bir artışa (insülin salımının azalmasına) neden olabilir. Hasta önceden uyarılmalı ve kan şekeri seviyelerini kendi kendine izlemesi tavsiye edilmelidir. Gerekirse, nöroleptik tedavi sırasında ve kestikten sonra insülin dozu ayarlanmalıdır.

- Sülfonilüreler:
  Yüksek klorpromazin dozlarının (100 mg/gün) ve insülinin birlikte uygulanması, kan şekeri seviyelerinde bir artışa (insülin salımının azalmasına) neden olabilir. Hasta önceden uyarılmalı ve kan şekeri seviyelerini kendi kendine izlemesi tavsiye edilmelidir. Gerekirse, nöroleptik tedavi sırasında ve sonrasında nöroleptik ajan dozu ayarlanmalıdır.

- Bradikardiye neden olan ilaçlar (özellikle sınıf Ia antiaritmikler, beta blokerler, bazı sınıf III antiaritmikler, belirli kalsiyum kanal blokerleri, krizotinib, digital glikozitler, pasireotid, pilokarpin, antikolinesterazlar):
  Başta *torsade de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.

  Klinik ve EKG monitorizasyonu gereklidir.

- Potasyum azaltıcı ilaçlar (potasyum azaltıcı diüretikler, tek başına veya kombinasyon halinde olmak üzere uyarıcı laksatifler, glukokortikoidler, tetrakosaktid ve intravenöz amfoterisin B):
  Başta *torsade de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.

  Var olan herhangi bir hipokalemi uygulamadan önce düzeltilmeli ve klinik, elektrolit ve EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

- Kalp yetmezliğinde beta-blokerler (bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol):
  Başta *torsade de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.

  Klinik ve EKG monitorizasyonu gereklidir.

- Azitromisin, klaritromisin, roksitromisin:
  Başta *torsade de pointes* olmak üzere, ventriküler aritmi riski artmaktadır.

  Eş zamanlı uygulama sırasında klinik ve EKG monitorizasyonu gereklidir.

- Topikal gastrointestinal ajanlar, antasitler ve adsorban ajanlar:
  Fenotiyazin türevi nöroleptiklerin gastrointestinal emiliminde bir azalma vardır.

  Fenotiyazin türevi nöroleptikler, topikal gastrointestinal ajanlar ve antasitler ile aynı anda uygulanmamalıdır (mümkünse 2 saatten fazla aralıklarla uygulanmalıdır).

Dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlar:
  Artmış bir nöbet riski vardır.

- Diğer atropin benzeri ilaçlar:
  Üriner retansiyon, konstipasyon ve ağız kuruluğu gibi atropinle ilişkili advers etkilerin gelişmesi.

- Diğer sedatifler:
  Santral sinir sistemi depresan etkisinde artış meydana gelebilir. Uyanıklıktaki değişiklikler makine ve araç kullanmayı tehlikeli hale getirebilir.

- Antihipertansif ajanlar:
  Artmış bir hipotansiyon özellikle ortostatik hipotansiyon riski vardır.

- Dapoksetin:
  Özellikle baş dönmesi veya senkop gibi advers etkilerin artmış riski vardır.

- Kan basıncı düşürücü ajanlar:
  Artmış bir hipotansiyon özellikle ortostatik hipotansiyon riski vardır.

- Beta blokerler (esmolol ve sotalol hariç) ve kalp yetmezliği için kullanılan beta blokerler:
  Vazodilatör etkisi ve hipotansiyon, özellikle ortostatik hipotansiyon riski (ilave etki) görülebilir.

- Nitrat türevleri ve ilgili maddeler:
  Artmış hipotansiyon, özellikle ortostatik hipotansiyon riski ortaya çıkabilir.

- Ortostatik hipotansiyonu tetikleyen ilaçlar:
  Artmış bir hipotansiyon özellikle ortostatik hipotansiyon riski vardır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyona ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Çocuk doğurma potansiyeli olanlarda kullanımı veya kontrasepsiyon üzerine etkisine ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:
Klorpromazinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan arastırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Dekompensasyonu önlemek için gebelik sırasında mental sağlığın idamesi önemlidir. Annenin mental sağlığını dengede tutmak için tedavi gerekiyorsa, gebelik boyunca etkili dozda tedaviye başlanmalı veya devam edilmelidir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yenidoğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuvar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir.

Bu veriler göz önüne alındığında, önlem olarak, LARGACTİL'in gebelikte kullanılması önerilmemektedir. Gebeliğin sonunda tedavi gören annelerin bebeklerinin yakından izlenmesi gerekmektedir.

Laktasyon dönemi:
Klorpromazin anne sütüne geçtiği için, tedavi sırasında emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Klorpromazin uygulanan dişi hayvanlarda fertilitenin azaldığı görülmüştür.

Erkek hayvanlarda fertiliteyi değerlendirmek için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Klorpromazin, insanlarda dopamin reseptörleri ile etkileşime bağlı olarak, kadınlarda fertilite bozukluğuna yol açan hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Hastalar, özellikle sürücüler veya makine operatörleri, tedavinin başında görülen uykulu olma hali bakımından uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkiler aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Agranülositoz, lökositopeni, eozinofili, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Sistemik Lupus Eritematozus, anti-nükleer antikor pozitifliği

Endokrin hastalıkları:
Yaygın: Hiperprolaktinemi, amenore
Bilinmiyor: Galaktore, jinekomasti, impotens, frijidite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Çok yaygın: Kilo alımı
Yaygın: Glukoz toleransındaki değişiklikler
Bilinmiyor: Hiperglisemi, diyabet, hipertrigliseridemi, hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın: Anksiyete reaksiyonları
Bilinmiyor: İlgisizlik, duygu durum değişikliği, letarji

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok yaygın:
- Düşük dozlarda bile: Sedasyon veya uyku hali, tedavinin başlangıcında daha belirgindir.
- Yüksek dozlarda:
    - Erken başlangıçlı diskinezi,
    - Ekstrapiramidal sendrom:
        - Antikolinerjik antiparkinsonizm ajanlarıyla kısmen çözülen hipertoni olan veya olmayan akinetik semptomlar
        - Hiperkinetohipertonik, uyarıcı motor aktivite
    - Akatizi.
- Tardif diskinezi, özellikle uzun süreli tedavi sırasında ortaya çıkar. Tardif diskinezi, nöroleptik ajan kesildikten sonra ortaya çıkabilir ve tedaviye yeniden başlandıktan sonra veya doz artırıldığında düzelir. Tardif diskinezinin tedavisinde antikolinerjik antiparkinsonizm ajanlarının hiçbir etkisi yoktur, hatta semptomları şiddetlendirir

Yaygın: Konvülziyonlar, hipertoni
Bilinmiyor: Spazmodik tortikolis, okülerjik kriz, trismus, akinezi, hiperkinezi, nöroleptik malign sendrom

Göz hastalıkları:
Bilinmiyor: Akomodasyon bozuklukları, gözün anterior segmentindeki kahverengimsi birikintiler

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın: QT aralığı uzaması
Bilinmiyor: *Torsades de pointes*, ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi

Ek olarak, klorpromazin ile tedavi edilen hastalarda, sıklıkla diğer nöroleptiklerle kombine edildiklerinde, olası kardiyak kökenli veya açıklanamayan ani ölüm vakaları ile ilgili izole raporlar olmuştur.

Vasküler hastalıklar:
Çok yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Bilinmiyor: Antipsikotik ilaçlarla birlikte pulmoner emboli vakaları (bazen ölümcül) ve derin ven trombozu dahil venöz tromboembolizm vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar:
Çok yaygın: Ağız kuruluğu, konstipasyon
Bilinmiyor: Paralitik ileus, iskemik kolit, intestinal obstrüksiyon, gastrointestinal nekroz, nekrotizan kolit, bağırsak perforasyonu

Hepato-bilier hastalıklar:
Bilinmiyor: Karaciğer hasarı ve kolestatik sarılık (klorpromazin ile tedavi edilen hastalarda bazen ölümle sonuçlanan hepatoselüler, kolestatik ve karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir) (Bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Bilinmiyor: Alerjik cilt reaksiyonları, ışığa duyarlılık reaksiyonu, anjioödem, ürtiker

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar:
Bilinmiyor: Yenidoğan ilaç kesilme sendromu (Bkz. Bölüm 4.6)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Bilinmiyor: Priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Bilinmiyor: Termoregülasyon bozuklukları

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Son derece şiddetli ve ilaca bağlı parkinsonizm, koma ve nöbetler görülebilir. Tedavi, hastanın durumu iyileşene kadar semptomatik tedavi, sürekli solunum ve kardiyak monitorizasyon (uzamış QT aralığı riski) şeklinde olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler, Alifatik yan zincirli fenotiyazinler
ATC kodu: N05AA01

Etki mekanizması

Nöroleptik antipsikotikler, aşağıdakilere yol açan antidopaminerjik özelliklere sahiptir:
- İstenen antipsikotik terapötik etki,
- Yan etkiler (ekstrapiramidal sendrom, diskinezi, hiperprolaktinemi).

Klorpromazin orta düzey antidopaminerjik aktiviteye sahiptir: antipsikotik aktivitesi belirgindir; belirgin ancak orta düzey ekstrapiramidal etkiye sahiptir.

Klorpromazin ayrıca antihistaminik özelliklere de sahiptir (klinikte genel olarak istenen bir etki olan sedasyona neden olur). Belirgin adrenolitik ve antikolinerjik özelliklere sahiptir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Klorpromazin, oral uygulamadan sonra hızla emilir. İlk geçiş etkisi nedeniyle düşük biyoyararlanıma (%10 ila 69) sahiptir. Plazma konsantrasyonları kişiden kişiye büyük oranda değişmektedir.

Dağılım:

Klorpromazin dokularda yaygın olarak dağılmaktadır. Özellikle albümin olmak üzere proteinlere yüksek oranda bağlanmaktadır.

Kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçmekte ve anne sütüne geçmektedir.

Biyotransformasyon:

Klorpromazin, esas olarak karaciğerde hem aktif (hidroksillenmiş, demetillenmiş ve anoksit türevleri) hem de aktif olmayan (sülfokonjüge) metabolitlerin oluşumu ile metabolize edilmektedir.

Bu metabolitler enterohepatik bir döngüye maruz kalabilir.

Eliminasyon:

Klorpromazin başlıca idrar ve safrada atılmaktadır.

Klorpromazinin yaklaşık 30 saatlik plazma yarı ömrü varken, metabolitlerin yarı ömrü daha uzundur (4 hafta veya daha fazla).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmaları oral uygulamadan sonra embriyofetal gelişimsel toksisiteyi ortaya koymuştur (doza bağlı embriyo-fetotoksisite: artmış rezorpsiyonlar ve fetal mortalite). Farelerde, sadece maternal mortaliteyi tetikleyen dozlarda artmış malformasyon insidansı gözlenmiştir.

Dişi hayvanlarda doğurganlıkta azalma gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mısır Nişastası
Laktoz (susuz) (inek kaynaklı)
Sukroz
Levilit
Magnezyum stearat
Polietilen glikol 20000
Hidroksipropil metil selüloz
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25º C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30 film tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Lilyum İlaç ve Kimya Sanayi Ticaret A.Ş.
Ümraniye/İstanbul
0 850 885 21 99 (Pbx)
0 850 885 21 99 (Faks)
info@lilyumilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2026/220

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 30.06.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ