

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NÖROFREN® 2 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Pimozid 2 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz 108 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı renkli, çentikli tabletler

Tabletlerde iki eşit parçaya bölünmesi amacıyla çentik bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

NÖROFREN esas olarak, nöroleptiklerin spesifik antipsikotik etkilerine cevap veren kronik şizofreni hastalarında, sosyal entegrasyonu teşvik etmek, düzeltmek veya korumak amacıyla yapılan uzun süreli idame tedavisinde ana ilaç olarak kullanılır.

NÖROFREN, psikomotor ajitasyon, saldırganlık veya ağır anksiyetenin baskın semptomlar arasında yer almaması kaydıyla, ayaktan tedavi gören hastalar ile hastaneye yeni veya tekrar başvuran hastaların başlangıç tedavisinde de kullanılır.

Tourette bozukluğu olan ve standart tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastaların motor veya vokal tiklerinin baskılanmasında da endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

NÖROFREN tablet yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda oral yoldan günde bir defa kullanılır.

Antipsikotik ilaçlara bireysel cevap farklı olabileceği için doz hastaya uygun olarak düzenlenmeli ve hekim tarafından yakın denetim altında doz ayarlanmalıdır.

Başlangıç dozu tayin edilirken, hastanın yaşı, semptomların şiddeti ve başka nöroleptiklere hastanın göstermiş olduğu tepki dikkate alınmalıdır.

Erişkinler:

Kronik şizofreni hastalarında önerilen başlangıç dozu günde bir kez 2-4 mg'dır. Daha sonra doz, istenen terapötik etki elde edilinceye veya hastanın tolere edebileceği doza kadar artırılır. Dozun artırılması birer haftalık aralarla olmalı ve günlük artış 2-4 mg'ı geçmemelidir. Ortalama idame dozu 6 mg/gün olmak üzere, olağan doz aralığı 2-12 mg/gün'dür. Maksimum günlük doz 20 mg'dır.

Minimum etkili dozun uygulanmasını sağlamak üzere hastalar düzenli olarak kontrol altında tutulmalıdır.

Diğer psikozlar (paranoid durumlar ve monosemptomatik hipokondriak psikozda) doz: Günlük başlangıç dozu 4 mg olup, gerektiğinde derece derece, cevaba göre, maksimum günlük doz 16 mg'a çıkarılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Oral yoldan sabahları günde bir defa kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve Karaciğer yetmezliği:

Pimozid karaciğerde metabolize olduğundan ve böbreklerden itrah edildiğinden dolayı, karaciğer ve böbrek hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda kullanımı ilgili yeterli etkililik ve güvenlilik çalışması yoktur, bu yaş grubunda kullanılması önerilmez.

12 yaşın üzerindeki çocuklarda tedaviye bir defada uygulanmak üzere 0,05 mg/kg'lık dozla başlanmalıdır. Doz, en fazla 0,2 mg/kg olacak şekilde, üç günlük aralarla artırılabilir. Maksimum günlük doz 10 mg'ı aşmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda idame dozu erişkinlerdekiyle aynıdır, ancak tedaviye erişkin başlangıç dozunun yarısı ile başlanması önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NÖROFREN, ağır santral sinir sistemi depresyonu olanlarda, komadaki hastalarda, pimozid veya ilaç içindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık hikayesi bulunanlarda kontrendikedir. Depresif bozukluklarda veya Parkinson sendromunda da kullanılmamalıdır.

Tourette bozukluğundaki tikler dışındaki tiklerin tedavisinde kullanılmamalıdır.

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların birlikte kullanımı (bkz. Bölüm 4.5) gibi, sonradan edinilmiş QT aralığı uzamasında, hipokalemi, hipomagnezemi veya klinik olarak anlamlı kardiyak bozukluklar (örneğin kısa süre önce geçirilmiş akut miyokard enfarktüsü, dekompanse kalp yetmezliği, Sınıf IA ve III antiaritmik ilaçlarla tedavi edilen aritmiler) veya klinik olarak anlamlı bradikardi olduğu bilinen hastalarda pimozid kullanılmamalıdır.

Azol antimikotikleri, antiviral proteaz inhibitörleri, makrolid antibiyotikleri ve nefazodon gibi CYP 3A4 inhibe edici ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Kinidin gibi CYP 2D6 inhibe edici ilaçlarla birlikte kullanımı da kontrendikedir. Her bir veya her iki sitokrom P450 sisteminin inhibisyonu, kandaki pimozid konsantrasyonunu artırabilir ve QT aralığını uzatabilir.

Pimozidin sertralin, paroksetin, sitalopram ve essitalopram gibi SSRI'lar ile birlikte kullanımı da CYP 2D6 inhibisyonu nedeniyle kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Kardiyak takip:

Pimozid ile terapötik dozda ve doz aşımında, QT uzaması için risk faktörü taşımayan hastalarda QT uzaması, ventriküler aritmiler ve Torsades de Pointes çok seyrek olarak rapor edilmiştir. Çok nadir olarak bildirilen ani ölüm ve kalp durması vakalarının yanı sıra, ventriküler taşikardi ve bazı vakalarda ölümlerle sonlanabilen ventriküler fibrilasyon da bildirilmiştir.

Diğer nöroleptiklerde olduğu gibi pimozid ile önerilen dozlarda ve doz aşımında ani beklenmedik ölüm vakaları bildirilmiştir. Pimozid ile tedavinin öncelikle başlangıcında olmak üzere, tedavi süresinde EKG periyodik olarak uygulanmalıdır. Eğer repolarizasyon değişiklikleri (QT aralığında uzama, T-dalgası değişiklikleri veya U-dalgası-gelişimi) belirirse veya aritmiler ortaya çıkarsa, bu hastaların pimozid tedavisine olan ihtiyacı yeniden değerlendirilmelidir. Bu hastalar yakından denetlenmeli ve pimozid dozu bu kişilerde tercihen azaltılmalı veya kesilmelidir. Eğer QT ve OTc 500 ms'nin üzerinde ise, pimozid kesilmelidir.

Diğer nöroleptiklerde olduğu gibi, kardiyovasküler bozukluğu ve ailesinde QT uzaması hikayesi olan hastalara dikkatli olunması gerektiği tavsiye edilmelidir. Hipotansiyon çok seyrek olarak meydana gelebilir.

Elektrolit dengesizliği risk faktörü olarak değerlendirilmelidir ve periyodik elektrolit kontrolü tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Uzun süreli pimozid alan hastalara, elektrolit dengesizliğine neden olan ilaçlar tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Venöz tromboembolizm (VTE):

Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolizm (VTE) vakaları rapor edilmiştir. Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalar, VTE için edinilmiş risk faktörlerine sıklıkla sahip olduklarından, pimozid ile tedavi öncesinde ve tedavi süresince VTE için bütün risk faktörleri belirlenmelidir ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Karaciğer hastalığı:

Pimozid karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tedavi cevabı ve tedavinin kesilmesi ile ilgili özellikler:

Şizofrenide antipsikotik ilaç tedavisine cevap gecikebilir. Eğer ilaç kesilirse semptomlar birkaç hafta hatta birkaç ay ortaya çıkmayabilir.

Yüksek dozda uygulanan antipsikotik ilaçların birdenbire kesilmesini takiben, bulantı, kusma, geçici diskinetik belirtiler ve uykusuzluk gibi akut kesilme semptomları, nadir olarak bildirilmiştir. İlacın kademeli olarak kesilmesi tavsiye edilir.

Ekstrapiramidal semptomlar:

Bütün nöroleptiklerde olduğu gibi, ekstrapiramidal semptomlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Antikolinergik tipteki antiparkinson ilaçları bu durumu azaltmak için

reçetelenebilir ancak koruyucu önlem için rutin olarak reçetelendirilmemelidir (Bkz. tardif diskinezi).

Tardif diskinezi

Tüm antipsikotiklerde olduğu gibi, uzun süreli tedavi gören hastalarda veya tedavinin kesilmesini takiben, tardif diskinezi ortaya çıkabilir. Sendromun en belirgin özelliği, dil, yüz, ağız veya çenede istemsiz ritmik hareketlerdir. Bunlar bazı hastalarda kalıcı olabilir. Yeniden tedaviye başlandığında, doz yükseltildiğinde veya başka bir antipsikotik ilaca geçildiğinde, sendrom maskelenebilir. Mümkün olan en kısa sürede tedaviye son verilmelidir.

Tardif diskinezi için bilinen bir tedavi yoktur. Antikolinergikler tardif diskineziye yatkınlık oluşturmamalarına rağmen, tardif diskinezinin erken belirtilerini maskeleyebileceğinden antipsikotik ilaçlar Parkinson etkilerini maskelemede rutin olarak kullanılmamalıdır.

Nöroleptik malign sendrom:

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, pimozidle ilişkili nöroleptik malign sendrom bildirilmiştir. Bu sendrom, hipertermi, yaygın kas sertliği, otonomik dengesizlik (düzensiz nabız veya kan basıncı, taşikardi, terleme ve kardiyak aritmiler), ve bilinç bozukluğu ile karakterize, idiyosenkratik bir reaksiyondur. Hipertermi sıklıkla bu sendromun erken belirtilerinden biridir.

Antipsikotik ilaç tedavisi hemen durdurulmalı, uygun destek tedavisine başlanmalı ve hasta yakın takibe alınmalıdır.

Nöbetler:

Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, nöbet hikayesi veya nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren durumlardaki hastalarda pimozid dikkatli kullanılmalıdır (ör. alkol kesilmesi veya beyin hasarı). Ayrıca pimozid ile ilişkili olarak grand-mal konvülziyonlar bildirilmiştir.

Vücut sıcaklığının düzenlenmesi:

Antipsikotik ajanların, vücut sıcaklığını azaltma yeteneğinin bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ağır egzersiz, aşırı ısıya maruz kalma, pimozidle birlikte antikolinergik etkili ilaç kullanımı veya dehidratasyon gibi, vücut sıcaklığında artışa yol açabilen durumlarla karşı karşıya kalan hastalara pimozid reçete edilirken, dikkatli olunması tavsiye edilmelidir.

Endokrin etkiler:

Antipsikotik nöroleptik ilaçların hormonal etkileri; amenore, galaktore, jinekomasti, oligomenore ve erektil disfonksiyona yol açabilen hiperprolaktinemidir.

Pimozid, tirotoksikozu olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer:

Böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı ve feokromasitoması olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Diğer nöroleptiklerle pimozidin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tüm nöroleptiklerde olduğu gibi pimozyd, alkol, hipnotikler, sedatifler ve kuvvetli analjezikler gibi diğer santral sinir sistemi (SSS) depresyonu yapan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, SSS depresyonu artabilir.

Pimozyd, dozla ilişkili olarak levodopanin antiparkinson etkisini bozabilir. Düşük nöbet eşiği dikkate alınarak antikonvülzanların dozunun artırılması gerekebilir.

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Örneğin: Bazı Sınıf IA (kinidin, dizopiramid ve prokainamid gibi) ve Sınıf III (amiodaron ve sotalol gibi) grubu antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar (amitriptilin gibi), bazı tetrasiklik antidepresanlar (maprotilin gibi), diğer bazı antipsikotik ilaçlar (fenotiazinler ve sertindol), bazı antihistaminikler (terfenadin gibi), sisaprid, bretilyum ve kinin ve meflokin gibi bazı antimalaryal ilaçlar.

Metoklopramid gibi antiemetiklerle birlikte kullanıldığında ekstrapiramidal yan etki riski artar.

SSS toksisitesi riski arttığından, sibutraminle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Kalsiyum kanal blokörleri ile birlikte kullanım, artmış hipotansif etki ile sonuçlanabilir.

Nöroleptikler pimozidin kardiyotoksik etkilerini artırabileceğinden, nöroleptiklerin eş zamanlı kullanımı minimum düzeyde olmalıdır. Depo nöroleptik kullanan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir. Klorpromazin ve tiyoridazin gibi düşük potens nöroleptikler, pimozyd ile birlikte kullanılmamalıdır.

Pimozyd esas olarak sitokrom P450 enzim sisteminin 3A4 alt tipi (CYP 3A4), az miktarda da CYP 2D6 aracılığıyla metabolize olur. Pimozidin CYP 3A4 ya da CYP 2D6 inhibitörü olduğu bilinen ilaçlarla eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

In vitro veriler, azol antimikotikler, antiviral proteaz inhibitörleri, makrolid antibiyotikler ve nefazodon gibi potent CYP3A4 enzim sistemi inhibitörlerinin, pimozyd metabolizmasını inhibe edeceğini, bunun sonucunda da pimozidin plazma düzeylerinin belirgin derecede artacağını göstermektedir.

In vitro verilere göre ayrıca, kinidin de pimozidin CYP 2D6'ya bağımlı metabolizmasını azaltır.

Yüksek pimozyd düzeyleri, QT uzaması riskini artırabilir.

Greyfurt suyunun, CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların metabolizmasını inhibe ettiği bilindiğinden, pimozyd ile birlikte greyfurt suyu kullanılmamalıdır.

Pimozidin kararlı düzeydeki sertraline ek olarak kullanıldığı *in vivo* bir çalışmada, pimozidin EAA ve C_{maks} değerlerinde %40 oranında bir artış kaydedilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Pimozidin sitalopram ile kombine olarak kullanıldığı diğer bir *in vivo* çalışmada, QT değerlerinde yaklaşık 10 milisaniyelik bir uzama gözlenmiştir. Sitalopram pimozidin EAA ve C_{maks} değerlerini etkilememiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Pimozid (2 mg'lık tek doz) ve paroksetinin (günde 60 mg) birlikte uygulandığı bir *in vivo* çalışmada, pimozidin EAA değerinde ortalama %151, C_{maks} değerinde %62 oranında bir artış kaydedilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

CYP1A2 de pimozid metabolizmasında rol oynayabileceğinden, reçete yazılırken, bu enzim sisteminin inhibitörleri ile teorik bir ilaç etkileşimi potansiyeli bulunduğu dikkate alınmalıdır.

Pimozidin, elektrolit dengesizliğine neden olan ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmez. Diüretiklerle (özellikle de hipokalemiye neden olanlarla) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak, gerekli olduğu takdirde, potasyum tutucu diüretikler tercih edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Pimozidin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelikte pimozidin güvenliliği kanıtlanmamıştır. Hayvanlarda yürütölen çalışmalarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

Pimozidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve- veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkileri bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NÖROFREN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebeliđin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara (pimozid dahil) maruz kalan yenidoğanlar şiddeti ve doğumdan sonra ortaya çıkma süresi değişen ekstrapiramidal ve/veya geri çekilme semptomlarını içeren advers etki riskine sahiptir. Ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum sıkıntısı ya da beslenme bozukluğu da bildirilmiştir. Sonuç olarak yenidoğanlar yakından izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Pimozid anne sütüne geçebilir. **Mutlaka** kullanılması gerekiyorsa, emzirmeye son verilmelidir.

Pimozid gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi (fertilite)

Pimozidin üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pimozid, özellikle tedavinin başlangıcında, dikkati bozabilir. Bu etki alkol ile daha da artabilir. Hastalar sedasyon riski konusunda uyarılmalı, araba ve dikkat isteyen makinaları kullanmamaları bildirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların sıklığı aşığıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Endokrin hastalıklar

Antipsikotik nöroleptik ilaçların hormonal etkileri, galaktore, jinekomasti ve oligo veya amenore ve empotansa neden olabilen hiperprolaktinemidir.

Çok seyrek: Uygunsuz ADH Salgısı Sendromuna veya psikojenik polidipsiye bağlı hiponatremi vakaları bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Hiperglisemi (önceden diyabet hastalığı olan hastalarda), kan prolaktin seviyesinde artış

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, uykusuzluk, ajitasyon, huzursuzluk

Bilinmiyor: Libido azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, uyku hali

Yaygın: Ekstrapiramidal bozukluk, akatizi, baş ağrısı, tremor, letarji, kas rijiditesi

Yaygın olmayan: Bradikinezi, dişli çark (cog-wheel) rijiditesi, diskinezi, distoni, dizartri

Bilinmiyor: Nöroleptik malign sendrom, grand mal konvülziyon, tardif diskinezi, boyun rijiditesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme,

Yaygın olmayan: Okülojirik kriz

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Hipotansiyon

Özellikle yüksek dozlarda ve predispozisyonu bulunan hastalarda, QT-aralığında uzama ve/veya ventriküler aritmiler bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Torsades de Pointes, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, ağız kuruluğu, kusma, tükürük salgısında artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Hiperhidroz

Yaygın: Yağ bezi aktivitesinde artış

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Bilinmiyor: Ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları; bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas spazmları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Gece idrara çıkma

Yaygın: İdrara sık çıkma
Bilinmiyor: İdrarda **glukoz** bulunması

Gebelik, pueperiyum ve perinatal hastalıklar

Bilinmiyor: Yenidoğanda ilaç geri çekilme sendromu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile disfonksiyon
Yaygın olmayan: Amenore
Bilinmiyor: Galaktore, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Çok yorgun hissetme
Yaygın olmayan: Yüzde ödem
Bilinmiyor: Vücut sıcaklığında düzensizlik, hipotermi

Araştırmalar:

Yaygın: Kilo artışı
Bilinmiyor: Elektrokardiyogram QT aralığında uzama, elektroensefalogram anormalliği

Pimozid kullanımı ile yukarıdaki yan etkilere ek olarak, kalp durmasına ve açıklanamayan ani ölüme neden olabildiği bildirilmiştir. Bu vakalarda, D2, dopamin-reseptör antagonist nöroleptikler ile ilişkili advers ilaç etkileri de dikkate alınmalıdır.

Pulmoner embolizm ve derin ven trombozu da içeren venöz tromboembolizm vakaları antipsikotik ilaçlar ile rapor edilmiştir (sıklık bilinmemektedir).

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 bildirilmesi 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

Semptomlar:

Genelde NÖROFREN'in doz aşımı belirtileri, bilinen farmakolojik etkilerinin abartılmış şeklindedir. Bunların en belirginini, ekstrapiramidal semptomlar, hipotansiyon ve sedasyondur. QT uzamasına ve Torsades de Pointes'i de içeren ventriküler **aritmie** bağlı kardiyak aritmi riski göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır aritmilere, hipotansiyon ve dolaşım kollapsı eşlik edebilir. Sedasyon görülür. Hasta solunum baskılaması ve şok benzeri tabloya yol açacak derecede hipotansiyon nedeniyle komaya girebilir.

Tedavi:

Pimozidin belirli bir antidotu yoktur. Mide lavajı, hava yolu açılması ve gerekliyse solunumun mekanik olarak desteklenmesi önerilir. QT aralığı uzaması ve Torsades de Pointes'i de içeren ventriküler aritmiler riski sebebi ile derhal elektrokardiyografik kontrol başlatılmalı ve EKG normale dönüncüye kadar kontrole devam edilmelidir. Ağır aritmilerin, uygun antiaritmik ilaçlarla tedavi edilmesi gereklidir. Eşlik eden hipotansiyon ve dolaşım

kollapsının giderilmesi için, intravenöz sıvılar, plazma veya konsantre albümin gibi destekleyici tedavi ve dopamin veya dobutamin gibi vazopresör ajanlar uygulanabilir.

Adrenalin kullanılmamalıdır.

Şiddetli ekstrapiramidal semptomlar görülürse antiparkinson ilaç kullanılmalıdır.

Pimozidin yarı ömrü çok uzun olduğu için, aşırı doz alan kişiler en az 4 gün boyunca izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Difenilbutilpiperidin türevleri

ATC kodu: N05AG02

Pimozid, kronik şizofreni hastalarının tedavisinde yarar sağlayan nöroleptik özelliklere sahip bir difenilbutilpiperidin türevidir. Görece nonsedatif bir ilaç olup, günde tek doz olarak uygulanabilir.

Pimozid algı ve düşünce bozuklukları üzerinde seçici etki gösterir. Sosyal ilişkileri, ilgiyi, girişkenliği ve iç görüyü artırır.

Duygusal dengesizlik gösteren kişiler üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, pimozidin duygusal dengeyi düzelttiği, motivasyon, başarı ve mutluluk hissini artırdığı gösterilmiştir.

Pimozidin temel etki mekanizmasının santral aminojik reseptörler üzerindeki etkisine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Santral dopaminojik reseptörleri seçici olarak bloke ettiği, noradrenalin döngüsü üzerinde ise, ancak daha yüksek dozlarda etki gösterdiği düşünülmektedir. Diğer nöroleptik ajanlarla da tipik olarak görülen ekstrapiramidal etkiler pimozid ile de ortaya çıkar, ancak ilacın otonomik etkileri daha zayıftır. Diğer nöroleptiklerle olduğu gibi, pimozid ile de, endokrin etkiler ve EKG değişiklikleri bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Oral uygulama sonrasında pimozid dozunun %50'sinden fazlası emilir. Doruk serum düzeylerine, genellikle uygulamayı takiben 6-8 saat içinde (bu süre 4-12 saat arasında değişir) ulaşılır.

Dağılım: Pimozidin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 99 'dur.

Biyotransformasyon: Karaciğerden ilk geçişte anlamlı düzeyde eliminasyona uğrar. Pimozid, esas olarak N-dealkilasyon yoluyla olmak üzere, karaciğerde büyük oranda metabolize edilir. İki majör metaboliti belirlenmiştir: 1-(4-piperidil)-2-benzimidazolinon ve 4,4-bis(4-florfenil) bütirik asit. Bu metabolitlerin antipsikotik etkinliği yoktur. Pimozidin yalnızca küçük bir bölümü idrarla değişmeden atılır. Metabolitlerin başlıca eliminasyonu böbrekler yoluyla olur.

Eliminasyon: Besinlerin ve eşlik eden hastalıkların pimozidin emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyonu üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Ancak besinlerle birlikte alımda ilk geçiş eliminasyonu azalacağından, kan düzeyinin yükselmesi beklenir.

Şizofrenik hastalarda pimozidin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 55 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: Pimozidin farmakokinetiği doğrusal değildir. Çalışmalarda değerlendirilen hastalarda, bireyler arasında, serum konsantrasyonunun zamana göre eğri altında kalan alan (EAA) değerleri arasında 10 katın üzerinde farklar saptanmış, doruk serum düzeyleri arasında da benzer farklılıklar gözlenmiştir. Plazma düzeyleri ile klinik bulgular arasındaki ilişki zayıf olduğundan, bunun anlamı tam olarak bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pimozidin *in vitro* çalışmalarda izole perfüzyonlu kalplerde kardiyak hERG kanallarını bloke ettiği ve aksiyon potansiyel süresini uzattığı gösterilmiştir. hERG kanalları üzerindeki bu etki pimozidin kalpteki kalsiyum L kanallarını bloke edici etkisi ile azalabilir. Birkaç *in vivo* hayvan çalışmasında intravenöz ya da oral pimozid uygulamasının belirgin derecede QTc uzamasına neden olduğu gösterilmiştir. QTc uzamasına yol açan dozlar aritmiye neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz
Jelatin
Tartrazin
Nişasta
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutuda 2x15 olarak 30 tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda ambalajlanmıştır.

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 Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Caddesi No 193
Levent İSTANBUL
Tel: (212) 339 10 00
Faks: (212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ