

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orap tabletten 1 mg;

Orap tabletten 4 mg.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Orap tabletten bevatten als werkzaam bestanddeel respectievelijk 1 mg of 4 mg pimozide.

Hulpstof met bekend effect:

Orap tabletten 1 mg bevatten oranjegeel S (E110) aluminium lak dat allergische reacties kan veroorzaken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

1 mg: lichtoranje, ronde, biconvexe tabletten met inscriptie 'ORAP 1' op een zijde.

4 mg: lichtgroene, ronde, biconvexe tabletten met een breukstreep op de ene zijde en 'ORAP 4' op de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Psychosen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

##### *Volwassenen*

De aanvangsdosis bedraagt 1 à 2 mg en dient geleidelijk verhoogd te worden tot de optimale dosis is bereikt. Het therapeutisch effect van een bepaalde dosering dient hierbij steeds na ten minste twee weken te worden beoordeeld. De maximale dagdosering bedraagt 20 mg.

De gemiddelde dagelijkse onderhoudsdosis varieert van 1 tot 8 mg en ligt gewoonlijk tussen 2 en 6 mg.

Hogere doseringen kunnen echter noodzakelijk zijn. De dosering is in alle gevallen eenmaal daags.

De patiënten dienen regelmatig ter beoordeling te worden gezien, om er zeker van te zijn dat de minimale effectieve dosis wordt gebruikt.

Indien van een andere antipsychotische therapie op Orap wordt overgeschakeld, is het aan te bevelen de vorige medicatie geleidelijk lager te doseren in plaats van er abrupt mee op te houden.

##### Speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

De aanbevolen dosering is de helft van de dosering van die bij de volwassen patiënt. De ervaring met Orap bij kinderen jonger dan drie jaar is zeer beperkt.

### *Ouderen*

Bij oudere patiënten is de onderhoudsdosering gelijk aan die bij volwassenen. Het is echter aan te bevelen met de halve dosering van volwassenen te beginnen.

### *Bij traag CYP2D6-metabolisme*

- Volwassen en oudere patiënten: Bij patiënten met een traag metabolisme via CYP2D6 wordt aanbevolen geen doseringen hoger dan 4 mg/dag te geven en doses niet vaker dan eens per 14 dagen te verhogen (zie rubriek 4.4 – *CYP2D6 genotypering*).
- Pediatriche patiënten: Bij patiënten met een traag metabolisme via CYP2D6 wordt aanbevolen geen doseringen te geven hoger dan 0,05 mg/kg/dag (met een maximum van 4 mg/dag), en doses niet vaker dan eens per 14 dagen te verhogen (zie rubriek 4.4 – *CYP2D6 genotypering*).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Depressie van het centrale zenuwstelsel of comateuze aandoeningen.
- Ziekte van Parkinson.
- Verlenging van het QT-interval is gemeld. Orap mag daarom niet toegediend worden aan patiënten met een reeds bestaande of aangeboren verlenging van het QT-interval of met een familiale voorgeschiedenis van dit syndroom. Tevens mag Orap niet toegediend worden aan patiënten met hartritmestoornissen of torsade de pointes in de anamnese. Daarom is een ECG aanbevolen, voordat met een behandeling met Orap wordt gestart.
- Orap dient niet te worden gebruikt in geval van een verworven verlengd QT-interval, zoals bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5), bekende hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of een klinisch significante bradycardie.
- Het gelijktijdig gebruik van CYP 3A4-remmende middelen zoals azoolantimycotica, antivirale proteaseremmers, macrolideantibiotica en nefazodon.  
Het gelijktijdig gebruik van CYP 2D6-remmende middelen zoals kinidine.  
De remming van één of beide cytochroom P450-systemen kan leiden tot een verhoging van de plasmaspiegels van pimozide en een verhoogde kans op verlenging van het QT.
- Het gelijktijdig gebruik van serotonineheropnameremmers zoals sertraline, citalopram en escitalopram, en paroxetine (zie rubriek 4.5).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Hartmonitoring

Zowel bij therapeutische dosering als bij overdosering van pimozide zijn er zeer zelden meldingen geweest van QT-verlenging, ventriculaire aritmieën en torsade de pointes, bij patiënten zonder risicofactoren voor QT-verlenging. Naast zeer zeldzame gevallen van plotselinge dood en hartstilstand werden eveneens ventriculaire tachycardie en ventrikelfibrilleren (in sommige gevallen met fatale afloop) gerapporteerd.

Evenals met andere neuroleptica werden bij zowel therapeutische als overdoseringen van pimozide gevallen van plotseling onverwacht overlijden gerapporteerd. Een ECG dient gemaakt te worden voor de behandeling met pimozide gestart wordt en periodiek tijdens de behandeling. Ook dienen regelmatig de elektrolyten gecontroleerd te worden. Indien wijzigingen in de repolarisatie optreden (verlenging QT-interval, veranderingen T-golf of ontwikkeling U-golf) of zich aritmieën ontwikkelen, dient de noodzaak van behandeling met pimozide bij deze patiënten opnieuw te worden bezien. De patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd en hun dosis dient te worden verlaagd of de behandeling dient te worden stopgezet. Indien QT of QTc de 500 msec overschrijdt, dient de behandeling met pimozide te worden gestopt.

Evenals met andere neuroleptica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening, patiënten met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij patiënten die andere QT-verlengende geneesmiddelen gebruiken.

Hypotensie kan zeer zelden optreden.

Patiënten die ingesteld zijn op anti-aritmica (klasse Ia, Ic en III van Vaughan-Williams) dienen regelmatig gecontroleerd te worden met ECG's. Dit geldt eveneens voor antipsychotica en antidepressiva die invloed op het hart hebben.

Verstoringen in de elektrolytenbalans met name hypokaliëmie, kunnen eveneens een risicofactor zijn.

#### Toegenomen psychomotorische activiteit

Klinische studies met pimozide geven aan dat het niet of slechts beperkt werkzaam is bij de behandeling van agitatie, opwinding en ernstige angsttoestanden.

#### Leverziekten

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient voorzichtig gedoseerd te worden omdat pimozide in de lever gemetaboliseerd wordt.

#### Kinetiek van respons/ontwenning

Bij schizofrenie kan de reactie op de behandeling met een antipsychoticum vertraagd optreden. Bij stopzetten van de medicatie treden de symptomen soms pas na weken tot maanden weer op. Bij het abrupt stoppen van hoge dosissen werden nausea, voorbijgaande dyskinetische symptomen, braken en insomnie zeer zelden gemeld. Het geleidelijk afbouwen van de dosis is aangewezen.

#### Extrapiramidale symptomen

Zoals met alle neuroleptica, kunnen bij het gebruik van Orap extrapiramidale symptomen optreden (zie rubriek 4.8). Anticholinerge middelen die gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson kunnen dan indien nodig worden voorgeschreven, maar dienen niet routinematig te worden voorgeschreven als preventieve maatregel.

#### Tardieve dyskinesie

Bij langdurige behandeling met antipsychotica kan tardieve dyskinesie voorkomen. Het syndroom wordt voornamelijk gekenmerkt door ritmische onvrijwillige bewegingen van de tong, het gezicht, de mond of de kaak. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs nog ontstaan na het staken van de behandeling. Het syndroom kan gemaskeerd worden als de behandeling opnieuw gestart wordt, als de dosis wordt verhoogd of indien wordt overgeschakeld op een ander antipsychoticum. De behandeling dient dan zo spoedig mogelijk te worden stopgezet. Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging. Het verdient aanbeveling de patiënten vanaf 3-6 maanden na de start van de therapie periodiek hierop te controleren en tevens de patiënten van tevoren over dit risico te informeren.

#### Maligne neurolepticasyndroom

Evenals met andere antipsychotica dient men bij Orap bedacht te zijn op het optreden van het zogenaamde maligne neurolepticasyndroom, waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit en een autonome instabiliteit. Verder kunnen zich voordoen: verhoging van het serumcreatinefosfokinasegehalte, leukocytose, tachypnoe, bewustzijnsveranderingen en profuus zweten.

Levensbedreigend is meestal de rhabdomyolyse en een daarmee samenhangende nierinsufficiëntie.

Behalve algemeen ondersteunende maatregelen (externe afkoeling en rehydratie) worden vaak eerst anticholinergica en benzodiazepinen gegeven. In ernstige gevallen zijn deze farmaca onvoldoende effectief en dienen dantroleen en/of dopamine-agonisten te worden gegeven. Bij niet aanslaan van deze therapie of in een uiterst levensbedreigende situatie kan elektroconvulsiotherapie levensreddend zijn.

#### Epilepsie

Bij patiënten met epilepsie of een anamnese van in het verleden doorgemaakte aanvallen zal, vanwege de eventuele verlaging van de prikkel drempel, een aanpassing of instelling van anti-epileptische medicatie moeten worden overwogen. Grand-malconvulsies werden gemeld in associatie met Orap.

### CYP2D6-genotypering

In een klinisch onderzoek vertoonden personen met genetische variaties die leiden tot trage metabolisatie via CYP2D6 (ongeveer 5 tot 10% van de bevolking) hogere primozideconcentraties dan degenen met een snel metabolisme via CYP2D6. De concentraties die werden gezien bij de trage CYP2D6-metaboliseerders waren vergelijkbaar met die bij sterk CYP2D6-remmende middelen zoals paroxetine (zie rubriek 4.5). De tijd tot het bereiken van een steady-stateconcentratie van pimozide zal bij trage CYP2D6-metaboliseerders langer zijn (ongeveer 2 weken) als gevolg van de langere halfwaardetijd. Aanbevolen wordt om bij doseringen van 4 mg/dag of hoger (volwassen en oudere patiënten) of 0,05 mg/kg/dag of hoger (pediatrische patiënten) de patiënt te monitoren op geleide van klinisch beeld en eventueel pimozide plasmaspiegels te bepalen, dan wel genotypering van CYP2D6 uit te voeren. Tevens wordt bij patiënten die genetisch trage CYP2D6-metaboliseerders zijn een ander doseringsbeleid aanbevolen (zie rubriek 4.2 – *Bij traag CYP2D6-metabolisme*).

### Regeling van de lichaamstemperatuur

Verstoring van het vermogen van het lichaam om de lichaamstemperatuur te verlagen is toegeschreven aan antipsychotische geneesmiddelen. Daarom dient men oplettend te zijn bij het voorschrijven van Orap aan patiënten in omstandigheden die een verhoging van de lichaamstemperatuur met zich meebrengen bijvoorbeeld zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of dehydratie.

### Endocriene effecten

Antipsychotica veroorzaken in de regel een dosisafhankelijke stijging van de prolactineconcentraties. Deze stijging kan aanleiding geven tot galactorroe, gynaecomastie, oligomenorroe of amenorroe en erectiele dysfunctie.

### Depressie

Vitale depressies kunnen door antipsychotica geluxeerd worden en bepaalde symptomen kunnen als gevolg van het gebruik van antipsychotica ten onrechte als depressieve symptomen worden gezien.

### Psycho-organische stoornissen

Bij patiënten met psycho-organische stoornissen dient men rekening te houden met het grotere risico van bijwerkingen.

### Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Orap onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

### Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

Orap is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

### Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met dementie die werden behandeld met bepaalde atypische antipsychotica, werd er een ongeveer drie keer zo hoog risico waargenomen op cerebrovasculaire bijwerkingen. Het mechanisme voor dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet uitgesloten worden voor andere antipsychotica of andere patiëntpopulaties. Pimozide dient met de nodige voorzorg gebruikt te worden bij patiënten die risico lopen op een beroerte.

Orap tabletten 1 mg bevatten oranjegeel S (E110) aluminiumlak dat allergische reacties kan veroorzaken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### *CYP3A4, CYP2D6*

De metabolisatie van pimozide wordt met name gekatalyseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en CYP2D6 en in mindere mate door CYP1A2. In-vitrodata geven aan dat met name krachtige remmers van het CYP3A4-enzymstelsel zoals azoolantimycotica, antivirale proteaseremmers, macrolideantibiotica en nefazodon, de afbraak van pimozide remmen, hetgeen leidt tot verhoogde plasmaspiegels van pimozide. In-vitrodata gaven eveneens aan dat kinidine de CYP2D6-afhankelijke afbraak van pimozide verlaagt. Verhoogde pimozidespiegels kunnen het risico op QT-verlenging doen toenemen.

### *Verlenging QT-interval*

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorbeelden zijn bepaalde anti-aritmica, zoals die van klasse Ia (bijv. kinidine, disopyramide en procaïnamide) en klasse III (bijv. amiodaron en sotalol), tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline), bepaalde tetracyclische antidepressiva (zoals maprotiline), bepaalde andere antipsychotica (zoals fenothiazines en sertindol), bepaalde antihistaminica (zoals astemizol en terfenadine), cisapride, bepridil, halofantrine en sparfloxacine. Deze lijst is alleen indicatief en niet uitputtend.

Niet gelijktijdig toedienen met geneesmiddelen die veranderingen veroorzaken in de elektrolytenbalans. Gelijktijdig gebruik met diuretica, in het bijzonder diuretica die hypokaliëmie veroorzaken, dient te worden vermeden.

### *Grapefruitsap*

Aangezien het bekend is dat grapefruitsap de afbraak van door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen remt, moet gelijktijdig gebruik van grapefruitsap en Orap worden vermeden.

### *Hypnotica, analgetica en alcohol*

Orap potentieert hypnotica en analgetica, zodat ze lager kunnen worden gedoseerd. Orap kan de werking van alcohol versterken en de rijvaardigheid beïnvloeden. Voorzichtigheid is derhalve geboden bij patiënten die gelijktijdig alcohol, barbituraten of andere slaapmiddelen of narcotische analgetica gebruiken.

### *Tardieve dyskinesie*

Het gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica, lithium, antidepressiva, anti-parkinsonmiddelen en farmaca met een centrale anticholinerge werking verhoogt het risico op het ontstaan van tardieve dyskinesie.

### *Grand-malconvulsies*

Tijdens gebruik van Orap (in combinatie met andere antipsychotica) is bij uitzondering melding gemaakt van grand-malconvulsies.

### *Levodopa*

Orap kan dosis-gerelateerd het antiparkinson-effect van levodopa verminderen.

### *Interacties met serotonineheropnameremmers:*

Gelijktijdig gebruik van pimozide (eenmalige dosis, 2 mg) en sertraline (steady state) door gezonde vrijwilligers, leidde tot een verhoging van 40% in de AUC en C<sub>max</sub> van pimozidespiegels (zie ook rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van pimozide (eenmalige dosis, 2 mg) en citalopram (40 mg daags, gedurende 11 dagen), leidde tot een gemiddelde toename van 10 milliseconden van de QT<sub>c</sub>-waarden, terwijl dezelfde dosering pimozide zonder citalopram leidde tot een QT<sub>c</sub>-verlenging van gemiddeld 2 milliseconden. Citalopram veranderde de AUC- en C<sub>max</sub>-waarden van pimozide niet significant (zie rubriek 4.3).

De pimozidespiegels stegen met 151% en de  $C_{max}$  steeg met 62% wanneer pimozide (enkelvoudige dosering, 2 mg) werd toegediend in gezonde vrijwilligers die behandeld waren met 60 mg paroxetine. Er werd in deze studie geen significante toename van het QT<sub>c</sub>-interval gesignaleerd (zie ook rubriek 4.3).

Het is onbekend of de toediening van pimozide effect heeft op de plasmaspiegels van eerder genoemde serotonineheropnameremmers, namelijk sertraline, citalopram en paroxetine.

Daar CYP1A2 ook kan bijdragen tot het metabolisme van Orap, dienen voorschrijvers bedacht te zijn op de theoretische mogelijkheid van geneesmiddeleninteracties met remmers van dit enzymstelsel zoals fluvoxamine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Over het gebruik van pimozide tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Neonaten die gedurende het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder pimozide) lopen na de geboorte het risico op nadelige effecten zoals extrapiramidale symptomen en/of onthoudingsverschijnselen die in ernst en duur kunnen variëren. Deze symptomen bij neonaten kunnen bestaan uit agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood of voedingsstoornissen. Als gevolg dienen pasgeborenen nauwlettend te worden geobserveerd.

Experimenteel onderzoek bij dieren heeft enige embryo-toxiciteit getoond, maar geen teratogeniteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Bij voorkeur dient Orap niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap tenzij het strikt noodzakelijk is.

##### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of pimozide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege potentiële effecten op de zuigeling dient Orap niet te worden gebruikt tijdens borstvoeding.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het reactievermogen bij deelname aan het verkeer of bij het bedienen van gevaarlijke machines kan door pimozide nadelig beïnvloed worden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van Orap werd onderzocht in klinisch onderzoek bij 165 patiënten met schizofrenie, angststoornis of gedragsstoornissen in 7 placebogecontroleerde studies en 303 patiënten in 11 studies met actieve vergelijkingsmedicatie. Dit waren patiënten met schizofrenie (10 studies, inclusief chronische schizofrenie) of psychische vermoeidheid.

Gebaseerd op de samengevoegde gegevens van deze klinische studies, waren de meest gemelde bijwerkingen ( $\geq 9\%$ ): zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid (11%) en slaperigheid (11%), extrapiramidale stoornis (9%); spierrigiditeit (9%); hyperhidrose (13%); nocturie (12%).

In onderstaande tabel staan naast bovengemelde bijwerkingen de bijwerkingen gemeld bij gebruik van Orap in zowel klinische studies als bij postmarketing-gebruik. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklassen en geordend naar frequentie, met de volgende definities:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel: Bijwerkingen van Orap gerapporteerd in klinisch onderzoek en tijdens postmarketing. De bijwerkingen onder ‘zeer vaak’, ‘vaak’ en ‘soms’ zijn ontleend aan klinische studies, de bijwerkingen onder ‘niet bekend’ aan postmarketingmeldingen.

<b>systeem/orgaanklasse</b>	<b>zeer vaak</b>	<b>vaak</b>	<b>soms</b>	<b>niet bekend</b>
Endocriene aandoeningen				hyperglykemie (bij patiënten met reeds bestaande diabetes) hyperprolactinemie verhoogd prolactine in bloed
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie		hyponatriëmie (t.g.v. polydipsia of SIADH)
Psychische stoornissen		depressie insomnia agitatie rusteloosheid		verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid slaperigheid	extrapiramidale stoornis acathisie hoofdpijn tremor lethargie	bradykinesie tandradfenomeen dyskinesie dystonie dysartrie	maligne neurolepticumsyndroom grand mal convulsie tardieve dyskinesie
Oogaandoeningen		vertroebeld zicht	oculogyratie	
Hartaandoeningen				torsade de pointes ventriculaire tachycardie ventrikelfibrilleren
Maagdarmstelselaandoeningen		obstipatie droge mond braken hypersalivatie misselijkheid		
Huid- en onderhuidaandoeningen	hyperhidrose	overactiviteit van de talgklieren		urticaria pruritus rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		spierstijfheid	spierspasmen	stijve nek
Nier- en urinewegaandoeningen	nocturie	pollakurie		glycosurie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				neonataal onttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		erectiestoornis	amenorroe oligomenorroe	galactorroe gynecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		uitputting	oedeem in het gelaat	hypothermie
Onderzoeken				verlengd QT-interval op ECG afwijkend EEG

## Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. Frequentie niet bekend.

## Overig

Plotseling onverklaarbaar overlijden en hartstilstand zijn gerapporteerd bij patiënten die zijn behandeld met pimozide-bevattende producten. Aangezien de informatie uit deze meldingen onvoldoende bewijs leverde om deze gevallen als bijwerking van het medicijn op te nemen, worden deze ongewenste effecten beschouwd als klasse-effect van antipsychotica.

Er zijn gevallen gemeld van hypotensie in associatie met gebeurtenissen die gerelateerd zijn aan verlengde hartrepolarisatie

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Na ingestie van een overdosering staan de extrapiramidale stoornissen op de voorgrond. Verder kunnen optreden: misselijkheid, braken, ataxie, hypotensie en tachycardie.

Men moet ook bedacht zijn op het risico van hartaritmieën, soms geassocieerd met QT-verlenging en ventriculaire aritmieën waaronder torsade de pointes. Ernstige aritmieën kunnen gepaard gaan met hypotensie en shock. Bij een ernstige overdosering kunnen ademhalingsdepressie en coma optreden.

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor pimozide. In geval van intoxicatie kan geactiveerde kool worden toegediend. De werkzaamheid van geactiveerde kool vermindert als de verstreken tijd langer is dan 1 uur na inname. In verband met de kans op aritmieën, mogelijk geassocieerd met verlenging van het QT en ventriculaire aritmieën waaronder torsade de pointes, is voortgezette ECG-controle aan te raden. Ernstige aritmieën dienen met de aangewezen middelen tegen aritmieën behandeld te worden.

Hypotensie en shock kunnen worden behandeld met intraveneuze vochttoediening. Aangewezen vasopressoren kunnen nodig zijn.

De extrapiramidale stoornissen kunnen het best behandeld worden met een anti-parkinsonpreparaat met een anticholinerge werking. Verdere symptomen symptomatisch behandelen. Als gevolg van de lange halfwaardetijd van pimozide moet men bij patiënten met een ernstige intoxicatie rekening houden met een behandel- c.q. observatieperiode van circa 4 dagen. In het algemeen kunnen, een bekende, een grote overdosering of de inname van een onbekende mogelijk grote overdosering, een overweging zijn tot een opname voor een behandeling waar nauwgezet toezicht en snelle interventies mogelijk zijn (b.v. een Intensive Care afdeling). Een verlengde QT-tijd (> 450 msec) of een verbreed QRS-complex (> 100 msec) zijn indicatoren voor het mogelijk ontstaan van ernstige ventriculaire ritmestoornissen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: difenylbutylpiperidine derivaten, ATC-code: N05AG02.

Orap bevat als actieve stof pimozide, een antipsychoticum dat behoort tot de klasse van de difenylbutylpiperidinen. Pimozide oefent zijn werking uit door selectieve blokkade van de centrale dopaminerge receptoren. Eigen aan dopamineblokkerende antipsychotica treden extrapiramidale bijwerkingen ook bij pimozide op. De autonome bijwerkingen zijn met Orap echter minder. Door de lange werkingsduur kan worden volstaan met één enkele toediening per dag.



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Biotransformatie

Pimozide wordt uitgebreid gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door N-dealkylatie in de lever. Deze metabolisatie wordt met name gekatalyseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en CYP2D6 en in mindere mate door CYP1A2 (zie rubriek 4.5).

### Eliminatie

De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van pimozide bij volwassen schizofrene patiënten is ongeveer 55 uur. Er zijn langere plasma-eliminatiehalfwaardetijden waargenomen met een grote spreiding (23-115 uur bij kinderen, 28-214 uur bij volwassenen). De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk, omdat er geen gegevens voorhanden zijn over een correlatie tussen plasmaspiegel en therapeutisch effect. Vanwege de farmacokinetische eigenschappen van pimozide dient men er rekening mee te houden dat een effect van behandeling pas na een week tot een maand na aanvang van de therapie te beoordelen is.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van mutageniciteitsstudies tonen geen gentoxiciteit. Carcinogeniciteitsstudies toonden geen aan de behandeling gerelateerde tumoren aan in ratten of mannelijke muizen, maar bij vrouwelijke muizen werd een gestegen incidentie van adenomen van de hypofyse en borstklier adenocarcinomen vastgesteld. Deze histopathologische veranderingen in de borstklier en hypofyse worden geacht prolactine-gemedieerd te zijn en werden aangetoond in knaagdieren na hyperprolactinemie als gevolg van een variëteit aan neuroleptica. De relevantie hiervan bij mensen is echter twijfelachtig.

### Reproductietoxiciteit

Gegevens bij dieren hebben enige embryo-toxiciteit getoond bij doses die gelijk zijn aan die maximaal bij de mens gebruikt worden. Groeivertraging en toxiciteit bij foetussen werden waargenomen bij doses die ongeveer 6 maal de dosis zijn die maximaal bij de mens gebruikt worden (mg/kg basis). Teratogene effecten werden niet waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

**Tablet 1 mg:** calciummonowaterstoffosfaatdihydraat (E 341), maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E 460), talk (E 553B), povidon K30, gehydrogeneerde katoenzaadolie, geel ijzeroxide (E 172), oranje geel S (E110) aluminium lak.

**Tablet 4 mg:** calciummonowaterstoffosfaatdihydraat(E 341), maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E 460), talk (E 553B), povidon K30, gehydrogeneerde katoenzaadolie, geel ijzeroxide (E 172), indigotinedisulfonaat (E 132) aluminium lak.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kartonnen doos met 75 tabletten à 1 mg pimozone in PVC/aluminium strips.

Kartonnen doos met 50 tabletten (E.A.G.) à 1 mg pimozone in PVC/aluminium strips.

Kartonnen doos met 20 tabletten à 4 mg pimozone in PVC/aluminium strips

Kartonnen doos met 1000 tabletten à 4 mg pimozone in PP tablettenflacon met LDPE dop.

Kartonnen doos met 50 tabletten (E.A.G.) à 4 mg pimozone in PVC/aluminium strips.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eumédica N.V.

Winston Churchilllaan 67

BE-1180 Brussel, België

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tablet à 1 mg: RVG 06149.

Tablet à 4 mg: RVG 06150.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 september 1971

Datum van verlenging van de vergunning: 29 september 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4, 6.5 en 9: 30 oktober 2019