

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORAP 1 mg tabletten
ORAP FORTE 4 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet Orap bevat 1 mg pimozide.
Eén tablet Orap forte bevat 4 mg pimozide.

Orap bevat oranjegeel S (E110) aluminium lak wat kan allergische reacties veroorzaken.
Orap forte bevat indigotine (E132) aluminium lak wat kan allergische reacties veroorzaken.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

1 mg: Lichtoranje, ronde, biconvexe tablet met inscriptie 'JANSSEN' aan één zijde en 'O 1' aan de andere zijde.

4 mg: Groene, ronde, biconvexe tablet met inscriptie 'JANSSEN' aan één zijde en een kruis aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orap (forte) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische schizofrenie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dagelijkse dosis wordt in éénmaal 's morgens ingenomen.

Bij een onderhoudsbehandeling dient men te streven naar de minimale effectieve dosering door middel van regelmatige dosisaanpassingen.

Volwassenen:

Bij volwassen patiënten bedraagt de begintosis 2 tot 4 mg per dag, afhankelijk van het lichaamsgewicht en de ernst van de symptomen.

Vervolgens moet men de dosis individueel aanpassen als volgt: men geeft supplementaire dosissen van 2 tot 4 mg per dag tot een optimaal antipsychotisch effect wordt bereikt met een minimum aan bijwerkingen. Tussen 2 aanpassingen moet men een periode van minstens 1 week respecteren.

De maximale dosis voor volwassenen bedraagt 20 mg pimozide per dag. De onderhoudsdosis schommelt gewoonlijk tussen 2 en 12 mg per dag met een gemiddelde van 6 mg. Het verlagen van een hoge dosis die gedurende een zekere tijd zou zijn toegediend (bv. meer dan 1 maand), gebeurt het best op een geleidelijke manier.

Ouderen:

Oudere personen zijn gevoeliger voor de activiteit van antipsychotica. Bij oudere patiënten is de onderhoudsdosering gelijk aan die bij de volwassen patiënt. Het is echter aan te bevelen met de halve dosering van de volwassen patiënt te beginnen.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Orap (forte) voor de behandeling van chronische schizofrenie bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Bij traag CYP2D6-metabolisme

Volwassenen en ouderen. Het wordt aanbevolen om bij doseringen van 4 mg/dag of hoger genotypering van CYP2D6 uit te voeren. Bij patiënten met een traag CYP2D6-metabolisme wordt aanbevolen geen doseringen hoger dan 4 mg/dag te geven en doses niet vaker dan eens om de 14 dagen te verhogen (zie rubriek 4.4 *CYP2D6-genotypering*).

Wijze van toediening

Orap (forte) is enkel bestemd voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere difenylbutylpiperidines of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- De ziekte van Parkinson.
Aangezien de ziekte van Parkinson het gevolg is van een onvoldoende secretie of activiteit van dopamine, zal een antipsychoticum die toestand nog verergeren.
- Gekend congenitaal lang QT-interval of familiale voorgeschiedenis van dit syndroom.
Cardiale aritmieën of torsades de pointes in de anamnese. Daarom is een ECG aanbevolen vooraleer een behandeling met Orap (forte) te starten. De behandeling met pimozide mag niet gestart worden in geval van een QT-interval hoger dan 450 msec (bij mannen) of 470 msec (bij vrouwen).
- Verworven lang QT-interval, zoals bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan gekend is dat zij QT-verlenging kunnen geven (zie ook rubriek 4.5), gekende hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, of klinisch significante bradycardie.
- Comateuze toestanden, onderdrukking van het centraal zenuwstelsel.
- Orap (forte) in monotherapie is eveneens tegenaangewezen bij depressieve patiënten.
- Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhiberende geneesmiddelen zoals orale of parenterale antimycotische azoles (bv. ketoconazole, fluconazole, miconazole, itraconazole en amfotericine B), antivirale protease-inhibitoren (bv. ritonavir, indinavir, saquinavir en nelfinavir), macrolide antibiotica (bv. erytromycine, claritromycine) en nefazodone is tegenaangewezen. Gelijktijdig gebruik van CYP2D6-inhiberende geneesmiddelen, zoals kinidine, is eveneens tegenaangewezen. De inhibitie van één of beide cytochrom P450-systemen kan resulteren in verhoogde pimozide plasmaspiegels en het risico op QT-verlenging verhogen.
- Gelijktijdig gebruik van inhibitoren van de heropname van serotonine zoals sertraline, paroxetine, citalopram en escitalopram (zie rubriek 4.5) is tegenaangewezen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartmonitoring (zie ook rubriek 4.3. Contra-indicaties)

Er zijn zeer zelden rapporteringen geweest van QT-verlenging, ventriculaire aritmieën, en torsades de pointes bij patiënten zonder risicofactoren voor QT-verlenging bij therapeutische en overdoseringen van pimozide. Ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie (in sommige gevallen met fatale afloop) werden eveneens gerapporteerd bovenop zeer zeldzame gevallen van plotselinge dood en hartstilstand.

Zoals met andere neuroleptica werden bij zowel therapeutische als overdoseringen van pimozide gevallen van plotseling overlijden gerapporteerd. Vooraleer de behandeling op te starten en periodiek tijdens de behandeling dient een ECG genomen te worden. Indien wijzigingen optreden van de herpolarisatie (verlenging QT-interval, T-golf veranderingen of U-golf ontwikkeling) of aritmieën ontwikkelen, dient de noodzaak van behandeling met pimozide bij deze patiënten te worden beoordeeld. Ze dienen van dichtbij opgevolgd te worden en hun dosis dient te worden verlaagd of de behandeling stopgezet. Indien QT of QTc de 500 msec overschrijdt, dient de behandeling met pimozide te worden gestopt. De electrolyten dienen periodiek gecontroleerd te worden.

Zoals met andere neuroleptica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening. Gelijktijdig gebruik van andere neuroleptica dient vermeden te worden.

Epilepsie

Bij patiënten met epilepsie of een anamnese van in het verleden doorgemaakte aanvallen zal, wegens de eventuele verlaging van de convulsiedrempel, een aanpassing of instelling van preventieve anti-epileptische medicaties moeten worden overwogen. Grand mal convulsies werden gerapporteerd in combinatie met Orap (forte).

Tardieve dyskinesie

Zoals met alle antipsychotische stoffen, kan tardieve dyskinesie optreden bij sommige patiënten bij langdurige therapie of na stopzetting. Het syndroom wordt voornamelijk gekarakteriseerd door ritmische onvrijwillige bewegingen van de tong, gezicht, mond of kaak. Deze kenmerken kunnen zich definitief manifesteren bij sommige patiënten. Het syndroom kan gemaskeerd worden als de behandeling wordt heropgestart, als de dosis wordt verhoogd of indien wordt overgeschakeld op een ander antipsychotisch geneesmiddel. De behandeling dient zo spoedig mogelijk te worden stopgezet.

Maligne Neuroleptica Syndroom

Evenals met andere antipsychotica dient men bij Orap (forte) bedacht te zijn op het optreden van het zogenaamde Maligne Neuroleptica Syndroom, waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit en een autonome instabiliteit. Koorts is vaak een vroeg teken van dit syndroom. Verder kunnen zich voordoen: verhoging van het serumcreatinefosfokinase-gehalte, leukocytose, tachypnoe, bewustzijnsveranderingen en profuus zweten. Levensbedreigend is meestal de rhabdomyolyse en een daarmee samenhangende nierinsufficiëntie.

Behalve onmiddellijke stopzetting van de behandeling met antipsychotica en algemeen ondersteunende maatregelen kan verdere interventie nodig zijn ter beoordeling door de arts.

Leverlijden

De metabolisatie van Orap (forte) vindt voornamelijk plaats in de lever. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverstoornissen.

Toegenomen psychomotorische activiteit

Klinische studies hebben uitgewezen dat Orap (forte) niet of slechts weinig effectief is in de behandeling van agitatie, opwinding en ernstige angst.

Indien van een antipsychotische therapie op Orap (forte) wordt overgeschakeld, is het aan te bevelen de vorige medicaties, liever dan er abrupt mee op te houden, geleidelijk lager te doseren. Dat is vooral van toepassing indien psychomotorische agitatie in de anamnese voorkomt.

Kinetiek van respons/ontwenning

Bij schizofrenie kan het antipsychotisch effect 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, transiente dyskinetische symptomen, braken en insomnia zeer zelden gemeld. Het geleidelijk afbouwen van de dosis is aangewezen.

Extrapiramidale symptomen

Zoals met alle neuroleptica, kunnen bij het gebruik van Orap (forte) extrapiramidale symptomen optreden (zie rubriek 4.8). Anticholinerge middelen tegen parkinson kunnen worden voorgeschreven indien vereist, maar zouden niet routinematig mogen worden voorgeschreven als preventieve maatregel.

CYP2D6-genotypering

Tijdens een klinische studie vertoonden personen met genetische variaties die leiden tot trage metabolisatie via CYP2D6 (ongeveer 5 tot 10 % van de bevolking) hogere pimozideconcentraties dan diegenen met een snel metabolisme via CYP2D6. De concentraties waargenomen bij de trage CYP2D6-metaboliseerders waren vergelijkbaar met die bij sterke CYP2D6-inhibitoren zoals paroxetine (zie rubriek 4.5).

De tijd om steady-state concentraties van pimozide te bereiken zal bij trage CYP2D6-metaboliseerders langer zijn (ongeveer 2 weken) als gevolg van de langere halfwaardetijd. Het wordt aanbevolen om bij doseringen van 4 mg/dag of hoger (volwassenen en ouderen) genotypering van CYP2D6 uit te voeren. Tevens wordt bij patiënten die genetisch trage CYP2D6-metaboliseerders zijn een ander doseringsschema 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 werd toegeschreven aan antipsychotische geneesmiddelen. Gepaste zorg is aangewezen bij het voorschrijven van Orap (forte) aan patiënten die omstandigheden zullen meemaken die een verhoging van de lichaamstemperatuur met zich meebrengen (bv. zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdige toediening van medicatie 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.

Veneuze trombo-embolie

Enkele gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gemeld na het gebruik van antipsychotica. Vermits patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden geïdentificeerd voor en tijdens de behandeling met Orap (forte) en preventieve maatregelen te worden getroffen.

Verhoogd sterftecijfer bij ouderen met dementie

Oudere patiënten met dementie-gerelateerde psychose die behandeld worden met met antipsychotica (klassieke en atypische) hebben een verhoogd sterfterisico.

Gegevens uit twee grootschalige observationele studies wijzen op een licht verhoogd sterfterisico bij ouderen met dementie die behandeld worden met antipsychotica in vergelijking met ouderen die geen behandeling volgen. Momenteel zijn er onvoldoende gegevens om een nauwkeurige schatting te maken van de precieze omvang van het risico. De oorzaak van het verhoogd risico is nog onbekend (zie rubriek 5.1.).

Orap (forte) is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde gedragsstoornissen.

Hulpstoffen

Enkel voor Orap 1 mg tabletten: bevat oranjegeel S (E110) aluminiumlak. Dit kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan gekend is dat zij QT-verlenging kunnen geven, is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn:

- sommige anti-aritmica, zoals deze van klasse IA (zoals kinidine, disopyramide en procainamide) en klasse III (zoals amiodaron en sotalol);
- tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline);
- sommige tetracyclische antidepressiva (zoals maprotiline);
- sommige antipsychotica (zoals fenothiazinen, sertindol, haloperidol, sulpiride, chloorpromazine en droperidol);
- sommige H₁-antihistaminica (zoals astemizol en terfenadine);
- cisapride;
- bepridil;
- halofantrine;
- sparfloxacin.

Deze lijst is enkel indicatief en niet limitatief.

Dien pimozide niet gelijktijdig toe met geneesmiddelen die wijzigingen veroorzaken in de elektrolyten.

Orap (forte) kan de sedatieve activiteit van andere geneesmiddelen (zoals barbituraten, benzodiazepines, antihistaminica en narcotische analgetica) en alcohol potentiëren en het bloeddrukverlagend effect van antihypertensiva versterken.

Orap (forte) inhibeert de werking van dopamine-agonisten, zoals bromocriptine en lisuride, en van L-dopa.

Antipsychotica verlagen de convulsiedrempel. Voorzichtigheid is aangewezen bij gelijktijdig gebruik met andere stoffen die convulsies kunnen veroorzaken, bv. tramadol.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van lithium.

Orap (forte) kan in een dosis-gerelateerde wijze het antiparkinson-effect van levodopa verzwakken.

Farmacokinetische interacties

Pimozide wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het cytochroom P450 subtype 3A4 (CYP3A4) en in mindere mate via het CYP2D6 subtype. Gelijktijdig gebruik van pimozide met geneesmiddelen die bekend staan als remmers van cytochroom P450 CYP3A4 of CYP2D6 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Verhoogde pimozide plasmaspiegels kunnen het risico op QT-verlenging verhogen. Omdat ook het CYP1A2 enzyme kan bijdragen tot de metabolisatie van Orap (forte) moet men rekening houden met de theoretische mogelijkheid dat er geneesmiddeleninteracties kunnen optreden met inhibitoren van dit enzymstelsel (zoals bv. fluvoxamine) of andere geneesmiddelen die door CYP1A2 worden gemetaboliseerd (bv. paracetamol, theofylline).

CYP3A4-inhibitoren en CYP3A4-inductoren

In vitro gegevens geven aan dat vooral potente inhibitoren van het CYP3A4 enzyme, zoals antimycotische azoles (bv. ketoconazole, fluconazole, miconazole, itraconazole en amfotericine B), antivirale protease-inhibitoren (bv. ritonavir, indinavir, saquinavir en nelfinavir), macrolide antibiotica (bv. erytromycine, claritromycine) en nefazodone, de metabolisatie van pimozide inhiberen, wat resulteert in een sterke stijging van de pimozide plasmaspiegels.

Omdat pompelmoessap de metabolisatie kan vertragen van geneesmiddelen die via het CYP3A4 enzyme worden gemetaboliseerd, moet gelijktijdige toediening van pompelmoessap worden vermeden.

Geneesmiddelen (bv. fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne) en roken, die in de lever metaboliserende enzymen stimuleren, kunnen het metabolisatieproces van de antipsychotica versterken. Dat kan noodzaken tot een aanpassing van de medicatie.

CYP2D6-inhibitoren

In vitro gegevens wijzen er eveneens op dat kinidine de CYP2D6 afhankelijke metabolisatie van pimozide vermindert.

Een *in vivo* studie van gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde stijging van de QTc waarden met ongeveer 10 milliseconden. Citalopram veroorzaakte geen wijzigingen in de AUC en C_{max} van pimozide (zie rubriek 4.3).

De gelijktijdige toediening tijdens een *in vivo* studie van pimozide bij een steady state sertraline therapie resulteerde in een stijging van 40 % van de pimozide AUC en C_{max} (zie rubriek 4.3).

Een *in vivo* studie van gelijktijdig toegediende pimozide (eenmalige dosis van 2 mg) en paroxetine (60 mg per dag) toonde gemiddelde stijgingen van 151 % voor pimozide AUC en 62 % voor pimozide C_{max} (zie rubriek 4.3).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid van pimozide bij de mens tijdens zwangerschap te beoordelen. Orap (forte) dient derhalve niet aan zwangere vrouwen toegediend te worden, met name gedurende het eerste trimester, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Orap (forte)), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontwenningssverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van pimozide bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pimozide of zijn metabolieten in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet uitgesloten worden. Indien het gebruik van Orap (forte) noodzakelijk wordt geacht, moet borstvoeding gestaakt worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het mogelijk effect van pimozide op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Orap (forte) kan interfereren met activiteiten die waakzaamheid vereisen, voornamelijk bij het begin van de behandeling. Deze effecten kunnen versterkt worden door het gebruik van alcohol. Daarom moet de patiënt worden aangeraden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot zijn individuele gevoeligheid gekend is.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Orap (forte) werd onderzocht in klinische studies bij 165 patiënten met schizofrenie, angststoornis of gedragsstoornissen in 7 placebogecontroleerde studies en bij 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 (forte) 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 (forte) gerapporteerd in klinisch onderzoek en tijdens postmarketing.

systeem/orgaanklasse	zeer vaak	vaak	soms	Niet bekend
Endocriene aandoeningen				hyperglykemie (bij patiënten met reeds bestaande diabetes); hyperprolactinemie (verhoogd prolactine in bloed)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie		hyponatremie
Psychische stoornissen		depressie; insomnie; agitatie; rusteloosheid		verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid; slaperigheid	extrapiramidale stoornis; acathisie; hoofdpijn; tremor; lethargie	bradykinesie; tandradfenomeen; dyskinesie; dystonie; dysartrie	Maligne Neuroleptica Syndroom; grand mal convulsie; tardieve dyskinesie
Oogaandoeningen		vertroebeld zicht	oculogyratie	
Hartaandoeningen				torsade de pointes; ventriculaire tachycardie; ventrikelfibrilleren
Maagdarmsstelselaandoeningen		obstipatie; droge mond; braken; hypersalivatie; misselijkheid		
Huid- en onderhuidaandoeningen	hyperhidrose	overactiviteit van de talgklieren	pruritus; rash	urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		spierstijfheid	spierspasmen	stijve nek
Nier- en urinewegaandoeningen	nocturie	pollakurie		glycosurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		erectiestoornis	amenorroe oligomenorroe	galactorroe; gynecomastie; daling van het libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		uitputting	oedeem in het gelaat	hypothermie
Onderzoeken		gewichtstoename		verlengd QT-interval op ECG; afwijkend EEG
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				Neonataal geneesmiddelontvenningssyndroom (zie rubriek 4.6.)

Veneuze trombo-embolie

Enkele gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder ook gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose, werden gemeld na het gebruik van antipsychotica. Frequentie niet bekend.

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:

Voor België : Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel,
door internet : www.fagg.be of door e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Voor Luxemburg, door internet :

<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Overdosering

De dosis waarbij tekenen van overdosering zullen voorkomen is individueel sterk verschillend. De symptomen van overdosering zijn: oculogyrische crisissen, beven, speekselvloed, spierrigiditeit, akinesie, acathisie, neiging tot slaap e.a. Men moet ook bedacht zijn op het risico van cardiale aritmieën, soms geassocieerd met QT-verlenging en ventriculaire aritmieën inclusief torsades de pointes. Ernstige aritmieën kunnen gepaard gaan met hypotensie en shock.

Behandeling:

Er is geen specifiek antidotum voor pimozide. Maagspoeling, toediening van actieve kool, het verzekeren van een vrije luchtweg en geassisteerde ademhaling (indien noodzakelijk) kunnen aangewezen zijn.

Continue elektrocardiografische controle dient te worden uitgevoerd vanwege het risico op QT-interval verlenging en ventriculaire aritmieën inclusief torsades de pointes tot zolang eventuele stoornissen weer verdwenen zijn.

Anti-aritmica kunnen aangewezen zijn.

Hypotensie en shock kunnen worden behandeld met IV vloeistoffen, plasma, geconcentreerd albumine en vasoactieve agentia, zoals dopamine of dobutamine.

Wanneer parkinsonachtige symptomen zich voordoen, kan een anticholinergicum worden toegediend. Omwille van het lange halfleven van pimozide moeten patiënten die een overdosis hebben ingenomen ten minste gedurende 4 dagen worden geobserveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, antipsychotica, difenylbutylpiperidinederivaten
ATC-code: N05AG02

Orap (forte) is een antipsychoticum dat behoort tot de groep van de difenylbutylpiperidines. Door zijn krachtige dopamine-antagonisme is het te rangschikken onder de sterk incisieve antipsychotica.

Minieme antiserotonerge activiteit (op de 5HT₂-receptoren) werd aangetoond. Orap (forte) vertoont geen antihistaminerge, adrenolytische of anticholinergische activiteit.

De directe gevolgen van het dopamineblokkerende effect zijn, wat de hersenen betreft: een incisieve activiteit op waandenkbeelden en hallucinaties (vermoedelijk door een interactie ter hoogte van de mesocorticale en limbische weefsels) en een activiteit ter hoogte van de basale ganglia (nigrostriatale banen). Die laatste werking ligt vermoedelijk aan de basis van de motorische extrapiramidale bijwerkingen (dystonie, acathisie en parkinsonisme). De perifere antidopaminerge effecten zijn onder andere verantwoordelijk voor: de werking tegen misselijkheid en braken (via de chemoreceptor-triggerzone), de relaxatie van de maag- en darmsfincters en de verhoging van de prolactineafscheiding.

Wat dat laatste betreft, is in tegenstelling tot andere antipsychotica met gelijkaardige antidopaminerge effecten de afscheiding van prolactine bijzonder laag. Orap (forte) bezit geen sedatieve eigenschappen. Het elektro-encefalogram na toediening van Orap (forte) vertoont zelfs stimulerende activiteiten. Een en ander maakt dat Orap (forte) effectief is bij de behandeling van de apathische, teruggetrokken en autistische patiënt en de resocialisatie in de hand werkt. Obsessionele, fobische en angstneurotische syndromen werden eveneens gunstig beïnvloed door het toedienen van Orap (forte).

Analyses van zeventien placebogecontroleerde studies (modale duur 10 weken), voornamelijk bij patiënten die atypische antipsychotica gebruikten, lieten een sterfterisico zien dat bij de met medicatie behandelde patiënten 1,6 tot 1,7 maal zo groot was als bij patiënten die werden behandeld met placebo. In de loop van een typische tien weken durende gecontroleerde studie was het percentage overlijdens bij de met medicatie behandelde patiënten ongeveer 4,5 %, tegenover een percentage van ongeveer 2,6 % in de placebogroep. Hoewel de doodsoorzaken uiteenliepen, bleken de meeste overlijdens ofwel cardiovasculair van aard te zijn (bijvoorbeeld hartfalen, plotse dood) ofwel infectieus (bijvoorbeeld pneumonie). Observationele studies, waaronder ook de twee bovenstaande grootschalige studies, suggereren dat, net als met atypische antipsychotica, behandeling met klassieke antipsychotica de mortaliteit kan verhogen. In hoeverre de bevindingen van verhoogde mortaliteit in observationele studies toegeschreven kunnen worden aan het antipsychoticum, in plaats van aan bepaalde eigenschappen van de patiënt, is niet duidelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na de orale inname van Orap (forte) wordt meer dan 50 % van de dosis geresorbeerd en kan men heel snel de substantie terugvinden in het plasma. Na ongeveer 8 uur bereiken de bloedspiegels maximale waarden. De eiwitbinding in het bloed bedraagt 98 %.

Pimozide ondergaat een significante first-passmetabolisatie en wordt in grote mate in de lever gemetaboliseerd door N-dealkylatie. De belangrijkste metaboliëten zijn 1-(4-piperidyl)-2-benzimidazolinone en 4,4-bis(4-fluorphenyl)-boterzuur. De metaboliëten dragen niet bij tot de antipsychotische activiteit van Orap (forte). *In vitro* gegevens wijzen aan dat pimozide voornamelijk wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 subtype 3A4 (CYP3A4) en in mindere mate via het CYP2D6 subtype. De therapeutische plasmaspiegels bedragen gemiddeld 2-3 nanogram per milliliter per milligram orale dagdosis.

De gemiddelde eliminatiewaardetijd van pimozide bij schizofrene patiënten bedraagt ongeveer 55 uur; bij sommige patiënten kan deze tot 150 uur bedragen. De individuele waarden van de oppervlakten onder een concentratietijdcurve in een bepaalde studie verschilden sterk: tot het 13-voudige. De betekenis daarvan is niet duidelijk, vooral daar er geen verband kon worden aangetoond tussen de plasmaspiegels en de klinische bevindingen.

De uitscheiding gebeurt voor 38 % via de nieren. Minder dan 1 % is in onveranderde toestand in de urine terug te vinden. Dit farmacokinetisch profiel maakt dat één enkele orale toediening per 24 uur volstaat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van mutageniciteitsstudies tonen geen genotoxiciteit. 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 wijzigingen in de borstklier en hypofyse worden geacht prolactine-gemedieerd te zijn en werden aangetoond in knaagdieren als gevolg van hyperprolactinemie door een variëteit van neuroleptica. De relevantie hiervan bij mensen is echter twijfelachtig.

Gegevens bij dieren hebben enige embryo-toxiciteit aangetoond bij dosissen die gelijkaardig zijn aan de maximale humane gebruiksniveaus. Foetale groeivertraging en foetale toxiciteit werden waargenomen bij dosissen van ongeveer 6 keer de maximale humane gebruiksniveaus op een mg/kg basis. Teratogene effecten werden niet waargenomen.

In studies *in vitro* bleek pimozone het cardiale hERG-kanaal te blokkeren en de duur van de actiepotentialen in geïsoleerde geperfundeerde harten te verlengen. Dit effect op het hERG-kanaal kan afgezwakt worden door het blokkerende effect van pimozone op het calcium L-kanaal van het hart. In een aantal dierstudies *in vivo* bleek intraveneuze of orale toediening van pimozone significante QTc-verlenging te veroorzaken. De doses die de QTc verlengden, veroorzaakten geen aritmieën.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Orap tabletten: calciumwaterstoffosfaat dihydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, polyvidon K30, talk, gehydrogeneerde katoenzaadolie, geel ijzeroxide (E172) en oranjegeel S (E110) aluminiumlak.

Orap forte tabletten: calciumwaterstoffosfaat dihydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, polyvidon K30, talk, gehydrogeneerde katoenzaadolie, geel ijzeroxide (E172) en indigotine disulfonaat natrium (E132) aluminiumlak.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Orap tabletten: 3 jaar

Orap forte tabletten: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Orap 1 mg tabletten: Bewaren beneden 30°C.

Orap forte 4 mg tabletten: Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Orap: blisterverpakking (PVC- en aluminiumfolie) met 75 of 250 (kliniekverpakking) tabletten à 1 mg.

Orap forte: blisterverpakking (PVC- en aluminiumfolie) met 20 of 240 (kliniekverpakking) kruisgleuf-tabletten à 4 mg.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

EUMEDICA N.V./S.A.
Winston Churchilllaan 67
BE-1180 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orap tabletten: BE000856

Orap forte tabletten: BE000847

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Orap tabletten: 01/10/1968

Orap forte tabletten: 01/05/1970

Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning:

Orap tabletten: 27/10/2010

Orap forte tabletten: 27/10/2010

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de SKP: 07/2014

Datum van goedkeuring van de SKP: 09/2015