

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ORAP 1 mg

Tabletten

ORAP forte 4 mg

Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ORAP 1 mg:

1 Tablette enthält 1 mg Pimozid.

ORAP forte 4 mg:

1 Tablette enthält 4 mg Pimozid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

ORAP 1 mg, Tablette:

Orange, runde, bikonvexe Tablette mit dem Aufdruck 'ORAP 1' auf einer Seite.

ORAP forte 4 mg, Tablette:

Grüne, runde, bikonvexe Tablette mit einseitigem Aufdruck 'ORAP 4' und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erhaltungstherapie bei chronischen Psychosen des schizophrenen Formenkreises.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme soll nach Anweisung des Arztes erfolgen.

Dosierung

Erwachsene:

Soweit nicht anders verordnet, ist die Dosierung zu Beginn der Behandlung pro Tag 2 - 4 mg einmal täglich.

Eine Steigerung der täglichen Dosis um 2 - 4 mg sollte in mindestens einwöchigen Intervallen erfolgen. Die durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis beträgt 6 mg mit einem üblichen Bereich von 2 - 12 mg pro Tag. Die Maximaldosis beträgt 16 mg pro Tag.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es wird empfohlen, bei Beginn der Therapie von älteren Patienten mit der Hälfte der Erwachsenenendosis zu beginnen; die Erhaltungsdosis entspricht derjenigen der üblichen Erwachsenenendosis. Bei älteren Patienten empfiehlt sich die Anwendung von ORAP 1 mg.

Kinder und Jugendliche:

Die empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte die Hälfte der Dosis für

erwachsene Patienten nicht überschreiten. Erfahrungen bei Kindern unter 3 Jahren sind sehr begrenzt. Bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt sich die Anwendung von ORAP 1 mg.

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

- Erwachsene und ältere Patienten
Es wird empfohlen, eine CYP2D6-Genotypisierung durchzuführen bei Dosierungen von 4 mg/Tag oder darüber. Bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern wird empfohlen, eine Dosis von 4 mg/Tag nicht zu überschreiten und Dosiserhöhungen frühestens alle 14 Tage vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4 CYP2D6-Genotypisierung).

- Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, eine CYP2D6-Genotypisierung durchzuführen bei Dosierungen von 0,05 mg/kg/Tag oder darüber. Bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern wird empfohlen, eine Dosis von 0,05 mg/kg/Tag (mit einem Maximum von 4 mg/Tag) nicht zu überschreiten und Dosiserhöhungen frühestens alle 14 Tage vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4, CYP2D6-Genotypisierung).

Die Patienten sollen regelmäßig untersucht werden um sicherzustellen, dass die minimale wirksame Dosis angewendet wird.

Art der Anwendung

Für alle Patienten wird eine Einzeldosis am Morgen empfohlen.

ORAP 1 mg:

Die entsprechende Anzahl Tabletten wird einmal täglich eingenommen.

ORAP forte 4 mg:

Die entsprechende Anzahl Tabletten wird einmal täglich eingenommen.

Bei höherer Dosierung kann die Dosis auf zwei Einnahmen pro Tag verteilt werden.

Absetzen der Behandlung

Ein allmähliches Ausschleichen der Behandlung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Ansprechen auf das Arzneimittel / Absetzerscheinungen*).

4.3 Gegenanzeigen

ORAP Tabletten dürfen nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Gelborange S (E110) (nur ORAP 1 mg).
- bei Zuständen, die mit einer schweren Dämpfung des zentralen Nervensystems einhergehen (z. B. Koma, akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika-, Psychopharmaka-Intoxikationen).
- bei Morbus Parkinson und depressiven Störungen.
- bei Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, auch in der Familienanamnese, oder mit

Herzrhythmusstörungen oder Torsades de Pointes in der Anamnese. Zum Ausschluss solcher Störungen sollte vor der Behandlung mit ORAP Tabletten ein EKG abgeleitet werden; unter der Behandlung mit ORAP sind regelmäßige EKG-Kontrollen durchzuführen.

- bei erworbenem langem QT-Intervall, wie in Verbindung mit der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, für die eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist (siehe Abschnitt 4.5), bekannter Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie oder klinisch relevanter Bradykardie.
- bei gleichzeitiger Anwendung von oralen oder parenteralen Formen von Arzneimitteln, die Cytochrom-P450-3A4 stark hemmen (z. B. Azol-Antimykotika, antivirale Protease-Inhibitoren, Makrolid-Antibiotika und Nefazodon), weil hierdurch der Abbau von ORAP Tabletten verzögert wird. Ebenfalls kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P450-2D6-inhibierenden Arzneimitteln wie Chinidin (siehe auch Abschnitt 4.5). Die Inhibierung nur eines oder auch beider Cytochrom-P450-Systeme kann zu erhöhten Pimozidkonzentrationen im Blut führen und die Wahrscheinlichkeit einer QT-Verlängerung erhöhen.
- bei gemeinsamer Gabe von ORAP Tabletten mit Serotoninwiederaufnahme-Hemmer wie Sertralin, Paroxetin, Citalopram und Escitalopram (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

ORAP Tabletten sind nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass

diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. ORAP Tabletten sollten daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit ORAP Tabletten identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Kardiovaskuläre Effekte (siehe auch Abschnitt 4.3)

Sehr selten wurde über eine Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de Pointes bei Patienten berichtet, die keine Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufwiesen und therapeutische Dosen von Pimozid erhielten sowie bei Überdosierung. Ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern (in manchen Fällen mit tödlichem Ausgang) wurden ebenfalls berichtet, zusätzlich zu sehr seltenen plötzlichen Todesfällen und Asystolie.

Wie bei anderen Antipsychotika wurde bei ORAP Tabletten sowohl unter empfohlenen Dosierungen als auch bei Überdosierungen von plötzlichen und unerwarteten Todesfällen berichtet. Ein EKG sollte vor dem Behandlungsbeginn mit ORAP Tabletten abgeleitet sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.3). Treten im EKG Repolarisationsveränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls, veränderte T-Welle oder neu auftretende U-Welle) oder Arrhythmien auf, sollte die Notwendigkeit einer Behandlung mit ORAP Tabletten überdacht werden. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und die Dosis von ORAP Tabletten reduziert oder abgesetzt werden. Falls das QT- oder das QTc-Intervall 500 ms überschreitet, sollten ORAP Tabletten abgesetzt werden.

Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht angezeigt bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

Malignes Neuroleptisches Syndrom

Unter der Behandlung mit ORAP Tabletten wurde, wie bei anderen Antipsychotika, ein Malignes Neuroleptisches Syndrom beobachtet. Es handelt sich um eine idiosynkratische Reaktion mit Hyperthermie, generalisiertem Rigor, autonomer Instabilität und Bewusstseinsstörung. Häufig ist die Hyperthermie erstes Krankheitszeichen. Die antipsychotische Medikation ist sofort abzu-

brechen. Gleichzeitig sollten eine sorgfältige Überwachung und geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden.

Tardive Dyskinesie

Wie bei allen Antipsychotika kann nach längerer Anwendung oder nach Behandlungsende eine tardive Dyskinesie auftreten. Das Syndrom ist hauptsächlich charakterisiert durch unwillkürliche Bewegungen von Zunge, Mund, Kiefer oder Gesicht. Diese Erscheinungen können bei einigen Patienten dauerhaft sein. Sie können maskiert werden durch Wiederaufnahme der Behandlung, Dosissteigerung oder Wechsel zu einem anderen Antipsychotikum. In jedem Fall sollte die Behandlung so schnell wie möglich beendet werden.

Krampfanfälle

Wie bei allen Antipsychotika sollten ORAP Tabletten bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen oder anderen Bedingungen, die die Krampfschwelle senken können, mit Vorsicht angewandt werden. Zusätzlich wurde über Grand-mal-Anfälle im Zusammenhang mit ORAP Tabletten berichtet.

Extrapyramidale Symptome

Es können die für Antipsychotika typischen extrapyramidalen Begleiterscheinungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Anticholinergika können nach Bedarf verordnet, sollten jedoch nicht routinemäßig prophylaktisch eingesetzt werden.

CYP2D6-Genotypisierung

In einer klinischen Studie zeigten sich bei Personen mit einer genetischen Variation, die sich durch einen verlangsamten CYP2D6-Metabolismus äußert (etwa 5 bis 10% der Bevölkerung), höhere Pimozidkonzentrationen als bei extensiven CYP2D6-Metabolisierern. Die Konzentrationen, die bei verlangsamten CYP2D6-Metabolisierern beobachtet wurden, waren den Konzentrationen ähnlich, die bei starken CYP2D6-Inhibitoren, wie zum Beispiel Paroxetin, gesehen wurden (siehe Abschnitt 4.5). Die Zeit bis zum Erreichen der Steady-State-Konzentration von Pimozid ist bei verlangsamten CYP2D6-Metabolisierern durch die verlängerte Halbwertszeit erwartungsgemäß länger (etwa 2 Wochen). Es wird empfohlen, bei Dosierungen von 4 mg/Tag oder darüber (Erwachsene und ältere Patienten) oder von 0,05 mg/kg/Tag oder darüber (Kinder und Jugendliche) eine CYP2D6-Genotypisierung durchzuführen und bei Patienten, die genetisch langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, eine alternative Dosierungsstrategie in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2, *Langsame CYP2D6-Metabolisierer*).

Lebererkrankungen

Vorsicht ist bei Patienten mit Lebererkrankungen angeraten, da Pimozid in der Leber metabolisiert wird.

Ansprechen auf das Arzneimittel / Absetzerscheinungen

Patienten mit einer Schizophrenie sprechen möglicherweise verzögert auf die antipsychotische Behandlung an. Nach Absetzen können mehrere Wochen bis Monate bis zum Wiederauftreten von Krankheitserscheinungen vergehen. Akute Absetzerscheinungen, z. B. Übelkeit, Erbrechen, vorübergehende Dyskinesien und Schlaflosigkeit wurden nach plötzlichem Absetzen hoher Dosen von Antipsychotika beobachtet. Um Absetzerscheinungen zu vermeiden, wird ein allmähliches Ausschleichen empfohlen.

Körpertemperatur

Antipsychotika werden mit einer Störung der Regulation, die Körpertemperatur abzusinken, in Verbindung gebracht. Vorsicht ist bei der Anwendung von ORAP Tabletten angezeigt, wenn Patienten Umständen ausgesetzt sind, die die Körpertemperatur erhöhen können, z. B. anstrengende körperliche Betätigung, extreme Hitze, Begleitmedikation mit anticholinergen Eigenschaften oder Dehydratation.

Gesteigerte psychomotorische Aktivität

Klinische Studien mit Pimozid zeigten keine oder nur eine geringe Wirksamkeit bei der Behandlung von Unruhe, Erregung und schweren Angstzuständen.

Endokrine Effekte

Antipsychotika können eine Hyperprolaktinämie hervorrufen, die Galaktorrhö, Gynäkomastie, Oligo- oder Amenorrhö und erektile Dysfunktion verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8). Antipsychotika können eine Störung des Wasserhaushaltes hervorrufen (Hyponatriämie bei SIADH (Syndrom der inadäquaten Sekretion von ADH)).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aus grundsätzlichen Erwägungen sind Wechselwirkungen mit allen Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem einwirken, anzunehmen.

Insbesondere wird die Wirkung von Barbituraten oder Opioiden auf das Atemzentrum bei gleichzeitiger Anwendung von ORAP Tabletten verstärkt.

Gleichzeitiger Alkoholgenuß verstärkt die Verminderung des Reaktionsvermögens.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antihypertonika ist zu beachten, dass deren blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden kann.

Bei Epileptikern darf die antiepileptische Behandlung nicht unterbrochen werden, da wie bei allen Neuroleptika eine Senkung der Krampfschwelle nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Kombination mit Substanzen, die die Krampfschwelle des Gehirns herabsetzen, sollte vermieden werden.

Die Kombination mit Dopamin-Agonisten (z. B. Levodopa) vermindert deren Wirkung. ORAP Tabletten können dosisabhängig die Wirkung von Levodopa in der Behandlung eines Morbus Parkinson beeinflussen.

Pimozid wird hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 und Cytochrom-P450-2D6, in geringerem Maße über Cytochrom-P450-1A2 metabolisiert. In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass insbesondere potente Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Enzymsystems (z. B. Azol-Antimykotika, antivirale Protease-Inhibitoren, Makrolid-Antibiotika und Nefazodon) den Abbau von Pimozid hemmen. Dies führt zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln von Pimozid. In-vitro-Daten deuten weiter darauf hin, dass Chinidin den Cytochrom-P450-2D6-abhängigen Abbau von Pimozid verringert. Erhöhte Pimozidspiegel können das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Pimozid mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4 oder des Cytochrom-P450-2D6 sind, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA oder III, bestimmte Makrolid-Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika und Antidepressiva), zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder den hepatischen Abbau von Pimozid hemmen können (s.o.), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Diese Aufzählung ist beispielhaft und nicht abschließend.

ORAP darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Elektrolytveränderungen hervorrufen können. Eine gemeinsame Gabe mit Diuretika sollte vermieden werden, insbesondere mit solchen, die eine Hypokaliämie verursachen können.

Da Grapefruit-(Pampelmusen-)saft die Metabolisierung von Arzneimitteln, die über Cytochrom-P450-3A4-Enzyme abgebaut werden, hemmen kann, soll eine gleichzeitige Einnahme von ORAP mit Grapefruitsaft vermieden werden.

Die Ergebnisse einer *in vivo* Studie zeigten einen Anstieg der Pimozid AUC und C_{max} um 40%, nachdem Pimozid zusätzlich zu einer dauerhaften Medikation mit Sertralin gegeben worden war (siehe auch Abschnitt 4.3).

In einer *in vivo* Studie führte die gemeinsame Gabe von Pimozid und Citalopram zu einer durchschnittlichen Verlängerung des QTc Intervalls von annähernd 10 Millisekunden. Citalopram änderte nicht die AUC oder C_{max} von Pimozid (siehe auch Abschnitt 4.3).

In einer *in vivo* Studie führte die gemeinsame Gabe von Pimozid (einmalig 2 mg) und Paroxetin (60 mg täglich) zu einem Anstieg der

AUC von Pimozid um 151 % und der C_{max} von Pimozid um 62 % (siehe Abschnitt 4.3).

Da auch Cytochrom-P450-1A2-Enzyme an der Metabolisierung von ORAP beteiligt sein können, sollte berücksichtigt werden, dass theoretisch auch Wechselwirkungen mit Inhibitoren dieses Enzymsystems möglich sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine klinischen Daten über den Gebrauch von Pimozid während der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Deshalb sollte Pimozid bei Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere während des ersten Trimesters der Schwangerschaft, nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen des Arzneimittels für die Patientin überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Tierexperimentelle Studien haben eine Embryotoxizität in einer Dosierung vergleichbar mit maximalen humantherapeutischen Dosierungen gezeigt. Eine Retardierung des Fetalwachstums und eine Fetotoxizität wurden unter Dosierungen beobachtet, die annähernd 6-mal höher lagen als maximale therapeutische Dosierungen bei Menschen auf einer mg/kgKG-Basis. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Pimozid) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Pimozid wird in die Muttermilch ausgeschieden und kann dort höhere Konzentrationen als im Plasma erreichen. Deshalb soll unter der Behandlung mit ORAP Tabletten nicht weiter gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch vor allem zu Beginn der Behandlung das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Patienten sollten vor

dem Risiko einer Sedierung gewarnt und darauf hingewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, bis deren Empfindlichkeit bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von ORAP wurde bei 165 mit Pimozid behandelten Patienten untersucht, die an 7 Placebo-kontrollierten Studien teilnahmen. Die Patienten litten an Schizophrenie, Angststörungen oder Verhaltensstörungen. Des Weiteren wurde die Sicherheit von Orap bei 303 mit Pimozid behandelten Patienten untersucht, die an 11 aktiven kontrollierten Vergleichsstudien teilnahmen. Die Patienten litten an Schizophrenie (10 Studien, einschließlich chronischer Schizophrenie) oder erhöhter psychischer Erschöpfbarkeit (1 Studie). Basierend auf gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten (≥ 9 % Inzidenz) genannten Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel (11 %) und Somnolenz (11 %), Extrapyramidale Störungen (9 %), Muskelrigidität (9 %), Hyperhidrose (13 %) und Nykturie (12 %).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nachstehend findet sich eine Auflistung der in klinischen Studien und nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen (einschließlich der oben genannten Nebenwirkungen) nach Anwendung von ORAP.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsychotika über kardiale Effekte wie Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Kammerflimmern, ventrikulärer Tachykardie und Herzstillstand berichtet. Weiter traten ungeklärte plötzliche Todesfälle auf.

Antipsychotika werden mit einer Störung der Regulation, die Körpertemperatur absenken, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Absetzerscheinungen, z. B. Übelkeit, Erbrechen, vorübergehende Dyskinesie und Schlaflosigkeit wurden sehr selten nach dem plötzlichen Absetzen hoher Dosen von Antipsychotika beobachtet.

ORAP 1 mg:

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

<i>Endokrine Erkrankungen</i>	nicht bekannt: Hyperglykämie (bei Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes), Hyperprolaktinämie, erhöhter Prolaktinspiegel im Blut
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	häufig: Anorexie nicht bekannt: Hyponatriämie (einschließlich Hyponatriämie assoziiert mit SIADH (Syndrom der inadäquaten Sekretion von ADH) und psychogener Polydipsie)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	häufig: Schlaflosigkeit, Depression, Agitation, Ruhelosigkeit gelegentlich: Angst
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	sehr häufig: Schwindel, Somnolenz häufig: Kopfschmerzen, Tremor, Lethargie, extrapyramidale Störungen, Akathisie gelegentlich: Bradykinesie, Zahnradphänomen, Dyskinesie, Dystonie, Dysarthrie nicht bekannt: Malignes Neuroleptisches Syndrom, Grand-mal-Anfall, tardive Dyskinesie
<i>Augenerkrankungen</i>	häufig: verschwommenes Sehen gelegentlich: Oculogyration sehr selten: Blickkrampf
<i>Herzerkrankungen</i>	nicht bekannt: Torsades de Pointes, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	nicht bekannt: Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	häufig: Obstipation, Mundtrockenheit, Erbrechen, vermehrter Speichelfluss sehr selten: Übelkeit
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	sehr häufig: Hyperhidrose häufig: Überfunktion der Talgdrüsen gelegentlich: Pruritus, Hautausschlag nicht bekannt: Urtikaria
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	häufig: Muskelsteifigkeit gelegentlich: Muskelkrämpfe nicht bekannt: Nackensteifigkeit
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	sehr häufig: Nykturie häufig: Pollakisurie nicht bekannt: Glykosurie
<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>	nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	häufig: Erektile Dysfunktion gelegentlich: Amenorrhö sehr selten: Oligomenorrhö nicht bekannt: verminderte Libido, Galaktorrhö, Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	häufig: Erschöpfung gelegentlich: Gesichtssödem nicht bekannt: Hypothermie
<i>Untersuchungen</i>	häufig: Gewichtszunahme nicht bekannt: verlängertes QT-Intervall im EKG, anomales EEG

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung

des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel

und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Im Allgemeinen zeigen sich Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit ORAP Tabletten durch übermäßige bekannte pharmakologische Wirkungen, wobei extrapyramidale Symptome zu den häufigsten gehören. Bei Überdosierung kann es u. a. zu folgenden Symptomen kommen: Benommenheit, motorische Erregungszustände, extrapyramidale Dyskinesien, Bewusstlosigkeit, Blutdruckabfall, Atemdepression, generalisierte Krampfanfälle, EKG-Veränderungen (insbesondere QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsades de Pointes).

Im Falle einer Überdosierung sollte besonders auf ventrikuläre Arrhythmien geachtet werden, bis sich das EKG normalisiert hat (kardiales Monitoring).

Treten solche Arrhythmien auf, können sie mit Hypotension und Kreislaufstillstand einhergehen.

Maßnahmen:

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Pimozid. Gabe von Aktivkohle; symptomatische Therapie; Stabilisierung und Verlaufskontrolle von Atmung und Kreislauf; sofortige kontinuierliche EKG-Monitorierung aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls und ventrikulärer Arrhythmien einschließlich Torsades de Pointes bis zur Normalisierung; Antiparkinsonmittel; bei generalisierten Krampfanfällen Diazepam. Schwere Arrhythmien sollten mit einem geeigneten Antiarrhythmikum behandelt werden. Einer einhergehenden Hypotonie und einem Kreislaufkollaps kann durch unterstützende Maßnahmen wie z. B. Gabe von intravenösen Flüssigkeiten, Plasma oder Albuminkonzentrat und Vasopressoren wie z. B. Dopamin oder Dobutamin, entgegengewirkt werden.

In Fällen von schweren extrapyramidalen Symptomen sollte ein Antiparkinsonmittel gegeben werden.

Wegen der relativ langen Halbwertszeit von Pimozid sollten Patienten nach Einnahme einer Überdosis mindestens 4 Tage beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika, Diphenylbutylpiperidin-Derivate
ATC-Code: N05AG02

Wirkmechanismus

Pimozid ist ein Antipsychotikum aus der Substanzklasse der Diphenylbutylpiperidine. Als

Wirkmechanismus wird eine geringe postsynaptische Dopaminrezeptorbesetzung diskutiert. Hierdurch wird ein Signal erzeugt, wodurch das präsynaptische Neuron zu einer erhöhten Dopaminfreisetzung stimuliert wird. Diese erhöhte Dopaminfreisetzung ist offenbar stärker als die geringe Rezeptorbesetzung, so dass es zu einer Aktivierung der postsynaptischen Rezeptoren kommt.

Adrenalin, Noradrenalin werden kaum, Serotonin gar nicht beeinflusst.

Klinische Wirksamkeit

In niedriger Dosierung unterhalb der neuroleptischen Schwelle löst Pimozid Angst- und Spannungszustände. Pharmakodynamische Untersuchungen mit Butyrophenonen und Diphenylbutylpiperidinen zeigten in niedriger Dosierung eine Verhaltensaktivierung bei Ratten. Pimozid weist neben einer antipsychotischen Wirksamkeit aktivierende Eigenschaften auf. Es besitzt eine gute Wirkung auf Halluzinationen und Wahnideen. Sedierende Eigenschaften sind dagegen praktisch nicht vorhanden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pimozid wird nach oraler Verabreichung über den Magen und vor allem über den oberen Teil des Dünndarms absorbiert.

Verteilung

Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel innerhalb von 4 - 8 Stunden erreicht. Bezüglich der pharmakokinetischen Parameter ist bei den Patienten eine große interindividuelle Variabilität zu beobachten. Die Bedeutung dieser Variabilität ist unklar, da nur eine geringe Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel und den klinischen Wirkungen besteht.

Metabolisierung

Der wesentliche metabolische Abbauweg ist in der Leber die oxidative N-Desalkylierung. Pimozid wird hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 und Cytochrom-P450-2D6, in geringerem Maße über Cytochrom-P450-1A2 metabolisiert (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit wird mit etwa 55 Stunden angegeben. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin in Form pharmakologisch inaktiver Metabolite.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Pimozid zeigte im Tierversuch eine sehr geringe akute Toxizität. Akute toxikologische Wirkungen von Pimozid betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem (siehe Abschnitt 4.9).

Elektrophysiologische In-vitro-Untersuchungen ergeben, dass Pimozid HERG-Ströme,

die den nativen rapid delayed rectifier K⁺-Strömen (I_{Kr}) entsprechen, im therapeutisch wirksamen Konzentrationsbereich blockieren und die Aktionspotentialdauer verlängern. Pimozid kann daher das Auftreten von Torsade de Pointes-Arrhythmien begünstigen, insbesondere beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

In-vitro-Studien zeigten, dass Pimozid kardiale hERG-Kanäle blockiert und die Aktionspotentialdauer in isolierten perfundierten Herzen verlängert. Dieser Effekt auf die hERG-Kanäle könnte durch den blockierenden Effekt von Pimozid auf kardiale L-Typ Kalziumkanäle abgeschwächt werden. In einer Reihe tierexperimenteller Studien konnte bei einer intravenösen oder oralen Verabreichung von Pimozid eine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls gezeigt werden. Die Dosierungen, bei denen das QT-Intervall verlängert war, verursachten keine Arrhythmien.

Chronische Toxizität

Pimozid bewirkt eine erhöhte Prolaktinfreisetzung. Die chronische Hyperprolaktinämie ruft beim Versuchstier funktionelle Störungen hervor und führt zu histopathologischen Veränderungen an Brustdrüse und Hypophyse.

Reproduktionstoxikologie

Studien an Ratten und Kaninchen zeigten, dass Pimozid die Schwangerschaftsrate erniedrigte und zu einer verzögerten, aber normalen Entwicklung des Fetus führte. Es traten keine teratogenen Effekte auf.

Mutagenität

Es ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften von Pimozid.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei der Ratte und der männlichen Maus ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential. In den Untersuchungen an Mäusen wurden in den weiblichen Tieren nach hoher Dosierung vermehrt Hypophysentumore und Adenokarzinome der Brustdrüsen beobachtet, die auf eine permanente Hyperprolaktinämie zurückgeführt werden. Die Relevanz der prolaktinbedingten Tumorgenese beim Menschen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

ORAP 1 mg:

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 30
Talkum
Hydriertes Baumwollsaamenöl
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Gelborange S-Aluminiumsalz (E110)

ORAP forte 4 mg:

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 30
Talkum
Hydriertes Pflanzenöl
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

ORAP 1 mg:

3 Jahre.

ORAP forte 4 mg:

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/Aluminium-Blisterpackungen

ORAP 1 mg:

Packung:
75 Tabletten

ORAP forte 4 mg:

Packungen:
20 Tabletten
50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH,
Im Holzhau 8,
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ORAP 1 mg Tabletten: 64253.00.00
ORAP forte 4 mg Tabletten: 64254.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

ORAP 1 mg Tabletten

14.09.2006/25.06.2013

ORAP forte 4 mg Tabletten

25.09.2006/25.06.2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

ORAP 1 mg/ORAP forte 4 mg

Stand: 05.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig