RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORAP 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:
Principio attivo: Pimozide 4 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

ORAP è particolarmente indicato come farmaco di base nel corso di una terapia antipsicotica di mantenimento di lunga durata in pazienti psicotici cronici ed acuti, sensibili agli effetti antipsicotici specifici dei neurolettici.

ORAP è anche indicato come terapia d'attacco in pazienti ambulatoriali od ospedalizzati da poco tempo o riammessi in clinica purchè l'agitazione psicomotoria, l'aggressività, o stati ansiosi particolarmente gravi non costituiscano i sintomi dominanti del quadro clinico.

ORAP è indicato, infine, nei casi limite tra forme schizofreniche e forme nevrotiche (per es. stati paranoidi e schizoidi) che implicano difficoltà di rapporti sociali.
L'impiego del prodotto ad alte dosi deve essere limitato agli Ospedali e Case di Cura con le indicazioni ridotte al trattamento dei casi resistenti.

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Poiché la risposta individuale ai farmaci antipsicotici è variabile, il dosaggio di pimozide deve essere stabilito caso per caso sotto stretta sorveglianza medica.
La dose iniziale per un soggetto adulto è di 1-2 mg al giorno (secondo il peso corporeo e la gravità dei sintomi). Essa va adattata individualmente fino al raggiungimento della dose quotidiana ottimale. La dose giornaliera dovrebbe essere aumentata di 2-4 mg ad intervalli non inferiori alla settimana. Tale dose ottimale di mantenimento, in genere varia tra 1 e 8 mg al giorno.
All'occorrenza, essa può essere aumentata progressivamente fino ad una dose massima di 20 mg al giorno.
Il paziente deve essere controllato con regolarità, per verificare che sia trattato con la dose minima efficace.
La dose giornaliera va assunta al mattino in una sola somministrazione.
Non assumere succo di pompelmo durante la terapia con ORAP.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Quando da una precedente terapia neurolettica in corso si passa alla somministrazione di Pimozide, è consigliabile ridurre progressivamente le dosi del farmaco precedentemente usato, anzichè interromperlo bruscamente.
Nel trattamento dei pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Metabolizzatori lenti del CYP2D6

Pazienti adulti e anziani – Si raccomanda di effettuare la genotipizzazione del CYP2D6 per trattamenti con dosi pari o superiori a 4 mg/die. Nei soggetti con CYP2D6 metabolizzatore lento si raccomanda che la dose non superi i 4 mg/die e che le dosi non vengano aumentate prima di ogni 14 giorni (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" - Genotipizzazione del CYP2D6).

4.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 4.3
Stati comatosi di qualsiasi origine. Depressione endogena e morbo di Parkinson. Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
Malattie cardiache clinicamente significative (ad es: recente infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca scompensata, aritmie trattate con medicinali antiaritmici appartenenti alle classi Ia e III).
Prolungamento intervallo QTc.
Soggetti con storia famigliare di aritmia o torsione di punta.
Ipopotassemia non corretta.
Concomitante uso di farmaci che prolungano il QTc.

E' controindicato l'uso concomitante di farmaci che inibiscono il sistema enzimatico CYP 3A4 come i derivati azolici antimicotici, antivirali appartenenti agli inibitori della proteasi, antibiotici di tipo macrolidico ed il nefazodone e quello degli inibitori del sistema CYP 2D6 come la chinidina.
L'inibizione di uno o di entrambi i suddetti sistemi del citocromo P450 può causare un aumento dei livelli plasmatici di Pimozide e aumentare la possibilità di un prolungamento del tratto QT.
ORAP è controindicato in caso di uso concomitante di inibitori della ricaptazione della serotonina, quali sertralina, paroxetina, citalopram ed escitalopram (vedere paragrafo 4.5)
La Pimozide non è indicata negli stati di aggressività e di agitazione psicomotoria (vedere paragrafo 4.4).
Il prodotto ad alte dosi non deve essere impiegato nelle astenie e nelle nevrosi.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

<u>Aumento dell'attività psicomotoria</u>
Studi clinici indicano che pimozide non è efficace, o lo è solo scarsamente, nel trattamento dell'agitazione, dell'eccitamento e dell'ansia grave.

Genotipizzazione del CYP2D6
In uno studio clinico, gli individui con mutazioni genetiche del CYP2D6 risultanti nel metabolismo lento (approssimativamente dal 5 al 10% della popolazione) mostravano concentrazioni di pimozide più elevate rispetto a individui con metabolismo veloce attraverso il CYP2D6 . Le concentrazioni osservate nei metabolizzatori lenti sono state simili a quelle osservate con potenti inibitori del CYP2D6 come paroxetina (vedere "*Interazion con altri*

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

medicinalii"). Il tempo per raggiungere le concentrazioni di pimozide allo *steady state* dovrebbe essere più lungo (circa 2 settimane) nei metabolizzatori lenti, a causa della lunga emivita. Si raccomanda che la genotipizzazione del CYP2D6 sia effettuata per trattamenti a dosi pari o superiori a 4 mg/giorno (pazienti adulti e anziani) e sono raccomandate strategie di dosaggio alternative nei pazienti che presentano CYP2D6 nella forma polimorfica lenta (vedere "Posologia e modi di somministrazione" – Metabilizzatori lenti del CYP2D6).

Malattie epatiche
Si raccomanda cautela nei pazienti con malattie epatiche, poiché la pimozide viene metabolizzata nel fegato.

Monitoraggio cardiaco (Vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni)
Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia famigliare di prolungamento QT.
Effettuare un ECG di base prima di iniziare il trattamento (vedi paragrafo 4.3).
Effettuare un monitoraggio dell'ECG nel corso della terapia, sulla base delle condizioni cliniche del paziente.
Nel corso della terapia, ridurre il dosaggio se si osserva un prolungamento del QT e interrompere se il QTc è >500ms.
Si raccomanda un controllo periodico degli elettroliti.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Cinetica di risposta/sospensione
Nella schizofrenia, la risposta ai trattamenti con farmaci antipsicotici può essere ritardata. Se la terapia farmacologica viene interrotta, i sintomi della schizofrenia possono non riapparire per diverse settimane o mesi. Dopo l'interruzione improvvisa dell'assunzione di alte dosi di farmaci antipsicotici, sono stati descritti molto raramente sintomi acuti da sospensione, quali: nausea, vomito, segni transitori di discinesia ed insonnia. E' consigliabile, pertanto, una sospensione graduale della terapia.

Sintomi extrapiramidali
Come con tutti gli altri neurolettici, possono comparire sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.8). E' possibile prescrivere al bisogno farmaci antiparkinson di tipo anticolinergico, ma questi non possono essere prescritti abitualmente come misura preventiva.

Discinesia tardiva
Come con tutti gli antipsicotici, può comparire discinesia tardiva in alcuni pazienti in terapia a lungo termine o dopo interruzione del farmaco. La sindrome è caratterizzata prevalentemente da movimenti ritmici involontari della lingua, della faccia, della bocca o della mandibola. Le manifestazioni possono essere permanenti in alcuni pazienti. La sindrome può essere mascherata quando si riprende il trattamento, quando il dosaggio viene aumentato o in caso di switch ad un diverso antipsicotico. Il trattamento deve essere interrotto prima possibile.

Sindrome Neurolettica Maligna
Come con altri farmaci antipsicotici, ORAP è stato associato a un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. L'ipertermia è spesso un segno precoce di questa sindrome. Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Crisi epilettiche
Come altri antipsicotici, ORAP deve essere usato con cautela in pazienti con una storia di crisi epilettiche o altre condizioni potenzialmente in grado di abbassare la soglia convulsiva. Inoltre, sono state riportate in associazione ad ORAP convulsioni di tipo grande male.

Regolazione della temperatura corporea
Agli agenti antipsicotici è stato attribuito l'annullamento della capacità dell'organismo di ridurre la temperatura corporea. E' opportuno prestare attenzione nei casi in cui la pimozide venga prescritta a pazienti che potranno essere sottoposti a condizioni che contribuiscono ad innalzare la temperatura corporea, ad esempio allenamenti intensi, esposizione a calore elevato, concomitante somministrazione di farmaci ad azione anticolinergica, o tendenza alla disidratazione.

Effetti endocrini
Gli effetti ormonali dei farmaci antipsicotici neurolettici includono: iperprolattinemia, che può causare galattorrea, ginecomastia, oligomenorrea o amenorrea, e disfunzione erettile.
Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con farmaci antipsicotici.
Spesso i pazienti trattati con farmaci antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per TEV; pertanto devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante la terapia con ORAP e devono essere intraprese misure preventive.

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. ORAP deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Con uguale cautela andrà intrapresa la terapia con ORAP in pazienti anziani, in ragione della maggiore sensibilità al farmaco ed in quelli con insufficienza epatica e/o renale per il rischio di accumulo, e negli individui le cui condizioni possono essere aggravate dall'azione anticolinergica della pimozide.

Aumento della mortalità nelle persone anziane con demenza
Nei pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza trattati con antipsicotici il rischio di morte è aumentato. Dall'analisi di diciassette studi controllati verso placebo (durata modale di 10 settimane), nei pazienti trattati con antipsicotici atipici è stato evidenziato un aumento della mortalità da 1.6 a 1.7 volte rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nel corso di uno studio controllato della durata di 10 settimane, è stata osservata una incidenza della mortalità di circa il 4.5% nei pazienti trattati con il farmaco rispetto al tasso di circa il 2.6% del gruppo placebo. Anche se le cause di morte sono state varie, la maggior parte di queste sono state di natura cardiovascolare (ad esempio insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o di natura infettiva (ad esempio polmonite). Gli studi osservazionali hanno mostrato che, in modo simile agli antipsicotici atipici, il trattamento con antipsicotici convenzionali può aumentare il rischio di morte. Non è chiara la misura in cui l'aumento della mortalità rilevato negli studi osservazionali possa essere attribuito al farmaco antipsicotico piuttosto che ad alcune caratteristiche dei pazienti.

ORAP non è autorizzato per il trattamento dei disturbi del comportamento correlati a demenza.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non somministrare in concomitanza con farmaci che prolungano il QT come ad esempio alcuni antiaritmici della classe Ia (es. chinidina, disopiramide e procainamide) e della classe III (es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, altri antipsicotici e alcuni antimalarici (es. chinina e meflochina) ed inoltre la moxifloxacina.
Questa lista è da considerarsi solo indicativa e non esaustiva.
Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.
Dovrebbe essere evitato l'uso concomitante di diuretici, in particolare di quelli che possono causare ipopotassiemia.

Il metabolismo della pimozide è catalizzato principalmente dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4), CYP2D6 e, in misura inferiore, dal CYP1A2. Dati *in vitro* dimostrano che inibitori altamente potenti del sistema enzimatico del CYP 3A4, come gli antimicotici con struttura azolica, gli antivirali del tipo degli inibitori della proteasi, gli antibiotici macrolidici ed il nefazodone inibiscono il metabolismo della pimozide, aumentandone notevolmente i livelli plasmatici.
I dati *in vitro* indicano inoltre che la chinidina diminuisce il metabolismo attraverso il CYP 2D6 della pimozide. Livelli elevati di pimozide possono aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT.
L'uso di pimozide con altri farmaci inibitori dei citocromi P450 CYP 3A4 o CYP 2D6 è controindicato (vedere paragrafo 4.3)

ORAP può potenziare l'effetto dell'alcool, l'azione degli ipotensivi, degli antiipertensivi e dei deprimenti del S.N.C.

La somministrazione contemporanea di ORAP con succo di pompelmo va evitata, poiché il succo di pompelmo inibisce il metabolismo dei farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4.
Uno studio in vivo, aggiungendo pimozide a sertralina allo steady state, ha rivelato un aumento del 40% di AUC e C_{max} di pimozide (vedereparagrafo 4.3.)
Uno studio in vivo sulla somministrazione contemporanea di pimozide e citalopram ha riportato un aumento medio di circa 10 millisecondi dei valori di QTc.
Citalopram non ha alterato i valori di AUC e C_{max} di pimozide (vedere paragrafo 4.3).

Uno studio *in vivo* nel quale sono state co-somministrate pimozide (dose singola 2 mg) e paroxetina (60 mg al giorno) è stato associato ad aumenti medi del 151% dell'AUC e del 62% della C_{max} di pimozide (vedere paragrafo 4.3).
Poiché anche il CYP1A2 può contribuire al metabolismo di ORAP, è importante, nel prescrivere il farmaco, considerare la possibilità teorica di interazione con gli inibitori di questo sistema enzimatico.

ORAP può ridurre l'effetto antiparkinson della levodopa in modo dose-dipendente.

4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

La sicurezza sull'uso di pimozide durante la gravidanza non è stata stabilita. Pertanto, il farmaco non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o presunta ed in particolare durante il primo trimestre di gravidanza, a meno che, a giudizio del medico, il beneficio atteso per la madre superi il potenziale rischio per il feto.
I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso ORAP durante il
terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

ORAP può essere escreto con il latte materno. Pertanto, nei casi in cui il trattamento con il farmaco sia considerato essenziale, è opportuno interrompere l'allattamento.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

ORAP può incidere sulla vigilanza, soprattutto all'inizio della terapia. Questi effetti possono essere potenziati dall'alcool. I pazienti devono essere informati dei rischi di sedazione e deve essere sconsigliato loro di guidare autoveicoli o utilizzare macchinari durante il trattamento, fino a quando non sia nota la sensibilità individuale a tale effetto.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Dati derivanti da Studi Clinici

Studi in doppio cieco controllati verso placebo – Reazioni Avverse al Farmaco riportate con un'incidenza ≥ 2%
La sicurezza di ORAP è stata valutata in 299 soggetti partecipanti a 7 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Le informazioni presentate in questa sezione derivano dai dati aggregati. La popolazione specifica di pazienti nei diversi studi consisteva di pazienti con schizofrenia, pazienti con psicosi borderline o con disturbi del comportamento.
Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) riportate con incidenza ≥ 2% dei soggetti trattati con ORAP in questi studi sono mostrate in Tabella 1.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1. Reazioni Avverse al Farmaco riportate in ≥2% dei soggetti trattati con ORAP in 7 studi clinici di ORAP , in doppio cieco, controllati verso placebo

Classificazione sistemica organica	ORAP (n=165) %	PLACEBO (n=134) %
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Anoressia	6	1
Disturbi Psichiatrici		
Insonnia	7	2
Patologie del sistema nervoso		
Vertigini	11	6
Sonnolenza	11	7
Mal di testa	7	4
Tremore	4	1
Letargia	3	1
Patologie dell'occhio		
Visione offuscata	2	0
Patologie gastrointestinali		
Costipazione	7	1
Secchezza delle fauci	5	2
Vomito	3	1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Iperidrosi	13	7
Iperattività delle ghiandole sebacee	3	1
Patologie renali e urinarie		
Nocturia	12	6
Pollachiuria	7	2
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Disfunzione erettile	2	1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Prostrazione	2	1

Dati ottenuti in studi controllati verso un farmaco di confronto – Reazioni Avverse al Farmaco riportate con incidenza ≥ 2%

La sicurezza di ORAP è stata valutata in 303 pazienti partecipanti a 11 studi di confronto in doppio-cieco. Le informazioni riportate in questa sezione sono state ricavate dai dati aggregati. La popolazione specifica di pazienti nei diversi studi consisteva di pazienti (cronici) con schizofrenia o pazienti con altre psicosi.

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) riportate con incidenza ≥ 2% dei soggetti trattati con ORAP in questi studi e non elencate in Tabella 1 sono mostrate in Tabella 2.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 2. Reazioni Avverse al Farmaco riportate in ≥2% dei soggetti trattati con ORAP in 11 Studi Clinici (studi in doppio cieco di confronto)

Classificazione sistemica organica	ORAP (n=303) %
Disturbi psichiatrici	
Depressione	2
Agitazione	2
Irrequietezza	2
Patologie del sistema nervoso	
Disturbo extrapiramidale	9
Acatisia	3
Patologie gastrointestinali	
Ipersecrezione salivare	7
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Rigidità muscolare	9

Dati ottenuti da studi controllati con placebo e verso un farmaco di confronto

Reazioni Avverse al Farmaco riportate con incidenza < 2%
Ulteriori ADR occorse in meno del 2% dei soggetti trattati con ORAP in entrambi i sopraccitati gruppi di dati, sono elencati nella sottostante Tabella 3.

Tabella 3. Reazioni Avverse al Farmaco riportate in < 2% dei soggetti trattati con ORAP in Studi Clinici (doppio cieco verso placebo e farmaco di controllo)

Classificazione sistemica organica
Patologie del sistema nervoso
Bradicinesia
Rigidità a scatti
Discinesia
Distonia
Disartria
Patologie dell'occhio
Oculorotazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Spasmi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Amenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Edema facciale

Dati Post-marketing

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eventi Avversi inizialmente identificati come ADR durante l'esperienza post-marketing con ORAP sono inclusi in Tabella 4, ordinati in base alla categoria di frequenza con la quale sono stati riportati spontaneamente.
La frequenza è espressa secondo la seguente convenzione:

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100 e <1/10
Non comune	≥1/1000 e <1/100
Rara	≥1/10000 e <1/1000
Molto rara	<1/10000 inclusi i casi isolati
Non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 4: Reazioni Avverse al Farmaco identificate durante l'esperienza post-marketing con ORAP sulla base della categoria di frequenza stimata dalle segnalazioni spontanee

Patologie endocrine	
Molto rara	Iperglicemia (in pazienti con diabete pre-esistente), iperprolattinemia, aumento dei livelli di prolattina sierica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto rara	Iponatremia
Disturbi psichiatrici	
Molto rara	Diminuzione della libido
Patologie del sistema nervoso	
Molto rara	Sindrome neurolettica maligna, convulsioni da grande male, discinesia tardiva
Patologie cardiache	
Molto rara	torsione di punta, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto rara	Orticaria, prurito, rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto rara	Rigidità nucale
Patologie renali e urinarie	
Molto rara	Glicosuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Molto rara	Galattorrea, ginecomastia
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	
Molto rara	Sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto rara	Ipotermia
Esami diagnostici	
Molto rara	Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma, elettroencefalogramma anomalo
Molto rara	Aumento di peso

Sono stati riportati con farmaci antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda – Frequenza non nota.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 SOVRADOSAGGIO

Sintomi:
In generale, i segni ed i sintomi di un sovradosaggio con ORAP consistono in una amplificazione degli effetti farmacologici conosciuti, i più importanti dei quali sono i sintomi extrapiramidali. Deve essere considerato il rischio di aritmie cardiache, eventualmente associate ad un prolungamento dell'intervallo QT e ad aritmie ventricolari, inclusa la torsione di punta. In caso di gravi aritmie, possono verificarsi ipotensione e collasso cardiocircolatorio in associazione.

Trattamento:
Non esiste un antidoto specifico alla pimozide. In caso di sovradosaggio, si raccomandano intubazione o tracheotomia e, se necessario, respirazione artificiale o meccanica. E' opportuno eseguire un continuo monitoraggio elettrocardiografico a causa del rischio di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie ventricolari, incluse torsioni di punta, fino al ripristino di un ECG normale.
Le gravi aritmie devono essere trattate con appropriate terapie antiaritmiche.
Ipotensione e collasso cardiocircolatorio associati, possono essere contrastati con misure di supporto come: infusione venosa di liquidi, plasma o albumina concentrata, e ipertensivi come la dopamina o la dobutamina.
Nel caso di gravi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati farmaci antiparkinson.
A causa della lunga emivita della pimozide, i pazienti che ne hanno assunto una dose eccessiva devono essere tenuti sotto controllo per almeno 4 giorni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici, derivati della difenilbutilpiperidina.
Codice ATC: N05AG02

La pimozide è un derivato della difenilbutilpiperidina, che influenza significativamente:
- il comportamento spontaneo di animali psicostressati
- il comportamento condizionato
- le aggressività spontanee o provocate
- la somatizzazione di fattori psicostressanti
- l'attività ipnonarcotica di farmaci psicodeprimenti aspecifici.

Pertanto, la pimozide è dotata di attività psicotropa, psicosomatotropa e psicolettica: la sua azione si esplica principalmente per un blocco recettoriale dopaminergico a livello del S.N.C.

Il farmaco:
- migliora i disturbi della percezione e dell'ideazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- favorisce l'interesse, l'iniziativa e l'autocritica
- ha scarsi effetti sedativi per cui non influenza di norma le capacità e le prestazioni intellettuali e fisiche
- è attivo per via orale e, data la lunga durata d'azione, viene somministrato in un'unica assunzione giornaliera.

La pimozide è pertanto indicata per il reinserimento nell'ambiente del paziente psicotico.
Ricerche effettuate su soggetti emotivamente instabili hanno dimostrato che la pimozide determina una stabilizzazione psichica ed un miglioramento di motivazioni, attività e sensazioni soggettive anche sotto stress.

5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Più del 50% della dose di pimozide viene assorbita dopo somministrazione orale.
La sua distribuzione non viene influenzata dalla via di somministrazione: 10% fegato; 0,7% sangue; 0,1% cervello.
Il farmaco si localizza nell'ipofisi e quindi nel n. caudatus.
Generalmente, il picco sierico si ha tra le 6 e le 8 ore (in un range di 4-12 ore) dopo l'assunzione. La pimozide sembra subire un significativo metabolismo di primo passaggio. Questo metabolismo è catalizzato principalmente da CYP3A4 e CYP2D6 e, in misura inferiore dal CYP1A2 (vedere "*Interazioni con altri medicinali*"). Essa viene ampiamente metabolizzata nel fegato, soprattutto mediante N-dealchilazione. Sono stati identificati due metaboliti principali: l'1-(4-piperidil)-2-benzimidazolinone e l'acido 4,4-bis(4-fluorofenil)butirrico. Questi due metaboliti non hanno attività antipsicotica. Solamente una frazione molto piccola di pimozide viene escreta immodificata nelle urine. La principale via di eliminazione dei metaboliti è quella renale.

L'emivita sierica media della pimozide in pazienti schizofrenici è approssimativamente di 55 ore.
C'è una differenza interindividuale dell'area sotto la curva, concentrazione sierica-tempo, di 13 volte ed un grado equivalente di variazione nei livelli di picco sierico tra i pazienti studiati. Il significato di ciò non è chiaro dal momento che ci sono poche correlazioni tra i livelli plasmatici e i dati clinici.

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

Dati sull'animale hanno mostrato un certo grado di embriotossicità a dosi simili al livello massimo per uso umano (MHUL). A dosi pari a circa 6 volte il MHUL in base al rapporto mg/Kg, sono stati osservati ritardo nella crescita fetale e tossicità fetale. Non si sono osservati effetti teratogeni.
I risultati di studi di mutagenesi non indicano genotossicità.
Studi di carcinogenesi non hanno rilevato tumori legati al trattamento in ratti o topi di sesso maschile, ma un'aumentata incidenza di adenomi pituitari e adenocarcinomi della ghiandola mammaria nei topi di sesso femminile. Questi cambiamenti istopatologici nelle ghiandole mammaria e pituitaria sono ritenuti mediati dalla prolattina e sono stati riscontrati nei roditori a seguito di iperprolattinemia indotta da un'ampia varietà di farmaci neuroletticie la rilevanza di questi dati nell'uomo é sconosciuta.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In studi in vitro è stato osservato che pimozide blocca i canali cardiaci hERG e prolunga la durata del potenziale d'azione nel cuore isolato e perfuso. Questo effetto sui canali hERG può essere attenuato bloccando l'effetto della pimozide sui canali cardiaci del calcio di tipo L. In studi in vivo su animali la somministrazione endovenosa o orale di pimozide ha dimostrato di causare un significativo prolungamento dell'intervallo QTc. Le dosi che hanno prolungato l'intervallo QTc non hanno causato aritmia.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Calcio fosfato dibasico diidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, povidone K30, talco, olio vegetale idrogenato, ferro ossido giallo, sodio indigotindisolfonato lacca di alluminio.

6.2 INCOMPATIBILITA'

Non pertinente

6.3 PERIODO DI VALIDITA'

3 anni

6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservazione a temperatura non superiore a 30°C

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Astuccio da 20 compresse da 4 mg in blister

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eumedica N.V./S.A.
Avenue Winston Churchilllaan 67,
1180 Bruxelles, Belgio

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse 4 mg AIC n. 022907036

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 1995/Giugno2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco