

Indicatie

Behandeling van psychosen.(1,2)

Off-label wordt pimozide gebruikt voor de behandeling van delier en probleemgedrag bij dementie. Deze indicaties worden hier besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Delier

Pimozide wordt niet door Ephor geadviseerd voor de behandeling van een delier wegens ontbreken van bewijs van effectiviteit bij ouderen, een groot interactiepotentieel en een lange halfwaardetijd.(3)
Wanneer voor de behandeling van een delier wordt gekozen voor een antipsychoticum, gaat de voorkeur uit naar **haloperidol** of **risperidon**.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie

Pimozide wordt niet door Ephor geadviseerd voor de behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie wegens ontbreken van bewijs van effectiviteit bij ouderen, een groot interactiepotentieel en een lange halfwaardetijd.
Wanneer voor de behandeling van delier en agitatie/agressie en psychose bij dementie wordt gekozen voor een antipsychoticum, gaat de voorkeur uit naar **risperidon**.

Dosering:

Bij ouderen is een lagere dosering dan de aanbevolen dosering bij jongere volwassenen nodig. Startdosering van 0,5-1 mg per dag, waarna de dosering kan worden opgehoogd op geleide van het klinisch effect. Maximale dosis bij ouderen: 4 mg.

Gebruiksgemak:

Tablet: 1 maal daagse dosering. Fijnmalen mag.

Stoppen van de medicatie: geadviseerd wordt om de medicatie geleidelijk af te bouwen. Er is een stopalgoritme beschikbaar.(4,5)

Ervaring: er zijn geen ouderen in RCTs bestudeerd.

Effectiviteit:

Delier: geen studies gevonden.

Probleemgedrag bij dementie: geen studies gevonden.

Bijwerkingen:

Geen gegevens bij ouderen.

In de algemene populatie zijn bijwerkingen beschreven bij patiënten met schizofrenie, zoals overmatige speekselvloed bij pimozide (32%) vergeleken met placebo (11%, $p=0,09$).(6)

Extrapiramidale symptomen traden op bij pimozide bij 80% en haloperidol bij 50%.(7)
In een andere studie kwamen extrapiramidale bijwerkingen vaker voor bij het gebruik van haloperidol.(8)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: pimozide heeft een lange halfwaardetijd (ongeveer 55 uur).(1,2)

Uitgebreide tekst

Dosis

Bij ouderen dient te worden gestart met 0,5-1 mg per dag, waarna de dosering kan worden opgevoerd op geleide van het klinisch effect.

Bij oudere patiënten en traag CYP2D6-metabolisme wordt aanbevolen om geen doseringen hoger dan 4 mg/dag te geven en doses niet vaker dan eens per 14 dagen te verhogen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Onbekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: niet bekend.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: voorzichtig doseren, omdat pimozide in de lever gemetaboliseerd wordt.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tablet: 1x daagse dosering. Fijnmalen mag.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee. Bij schizofrenie in de algemene populatie kan de reactie op de behandeling met een antipsychoticum vertraagd optreden.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nee. In de algemene populatie: bij stopzetten van de medicatie treden de symptomen soms pas na weken tot maanden weer op. Bij het abrupt stoppen van een hoge dosis werden nausea, voorbijgaande dyskinetische symptomen, braken en insomnie zeer zelden gemeld. Het geleidelijk afbouwen van de dosis is aangewezen.(1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd:

≥65 jaar:

Delier: geen studies gevonden.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: geen studies gevonden.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2018)?

65-74 jaar: 325 mannen en 505 vrouwen.

75+ jaar: 108 mannen en 279 vrouwen.

Pimozide is sinds 1969 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Delier: geen studies gevonden.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: geen studies gevonden.

Pimozide is niet, of slechts beperkt, werkzaam bij de behandeling van agitatie, opwinding en ernstige angsttoestanden. Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Pimozide is niet geregistreerd voor behandeling van delier of probleemgedrag bij dementie.(1)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

In een studie werd de invloed van CYP3A4 bij de metabolisering van antipsychotica, waaronder pimozide (n=86), onderzocht bij 834 patiënten (42% ≥ 55 jaar, 58% vrouw). Voor pimozide werd geen associatie gevonden met leeftijd, sekse of (dosis gecorrigeerde) serum levels of metabole ratio.(9)

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Algemene bijwerkingen

Pimozide (gemiddelde dosering 6,5 mg/dag) is in een dubbelblinde 12-weekse trial vergeleken met placebo bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 45 jaar, n=25, 16% vrouw). Er was een trend richting overmatige speekselvloed (hypersalivatie) bij het gebruik van pimozide (32%) vergeleken met placebo (11%, p=0,09).(6)

Extrapiramidale symptomen/ parkinsonisme

Pimozide (gemiddelde dosering 6,5 mg/dag) is in een dubbelblinde 12-weekse trial vergeleken met placebo bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 45 jaar, n=25, 16% vrouw). Er was geen significant verschil in subscale scores voor parkinsonisme, dystonie en dyskinesie tussen pimozide en placebo.(6)

Pimozide (5-50 mg) is in een dubbelblinde studie gedurende 28 dagen bij patiënten met schizofrenie (gemiddelde leeftijd: 39 jaar, n=22, 50% vrouw) vergeleken met

haloperidol. Extrapiramidale symptomen traden op bij pimozide (80%) en haloperidol (50%).(7)

Pimozide (40-60 mg) is gedurende 30 dagen vergeleken met haloperidol (40-60 mg) bij 30 gehospitaliseerde schizofrenie patiënten (gemiddelde leeftijd niet bekend). Extrapiramidale bijwerkingen kwamen vaker voor bij het gebruik van haloperidol.(8)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-autorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) droge mond.

Delier: niet bekend.

Duizeligheid: zeer vaak (>10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) extrapiramidale stoornis, acathisie, tremor, spierstijfheid. Soms (0,1-1%) bradykinesie, tandradfenomeen, dyskinesie, dystonie, spierspasmen, tardieve dyskinesie.

Sedatieve effecten: zeer vaak (>10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: soms (0,1-1%) hypotensie.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) misselijkheid, braken, hypersalivatie.

Hemostase: soms (0,1-1%) veneuze trombo-embolie, waaronder longembolie en diep-veneuze trombose.

Cardiovasculaire bijwerkingen: pimozide (6,5 mg) is gedurende 12 weken vergeleken met placebo bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 45 jaar, n=25). Er was een kleine, niet significante toename in het QTc-interval (gemiddeld 9 ms) voor pimozide vergeleken met placebo (gemiddeld -1,5 ms).(6)

Soms (0,1-1%) 'torsade de pointes', ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, verlengd QT-interval op ECG.

Cognitie: vaak (1-10%): depressie. Soms (0,1-1%) grand-mal-aanvallen, afwijkend EEG.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie pimozide

De concentratie pimozide stijgt door krachtige CYP3A4-remmers, fluoxetine, fluvoxamine, HCV-middelen, HIV-proteaseremmers. Paroxetine en sertraline remmen het metabolisme met als mogelijk gevolg hartritmestoornissen.

Overige interacties

Pimozide moet niet gelijktijdig worden gebruikt met geneesmiddelen die veranderingen veroorzaken in de elektrolytenbalans of met diuretica, in het bijzonder diuretica die hypokaliëmie veroorzaken.

Grapefruitsap remt de afbraak van door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen, gelijktijdig gebruik met pimozide moet daarom worden vermeden.

Pimozide versterkt hypnotica en pijnbestrijders en kan ook de werking van alcohol versterken.

Gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica, lithium, antidepressiva, anti-Parkinson middelen en middelen met een centrale anticholinerge werking, verhogen het risico op het ontstaan van tardieve dyskinesie.

Er zijn uitzonderlijke meldingen over het gebruik van pimozide (in combinatie met andere antipsychotica) en het optreden van grand-malconvulsies.

Pimozide kan dosis-gerelateerd het anti Parkinson-effect van levodopa verminderen.

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Pimozide kan het QTc-interval verlengen, het risico op ernstige hartritmestoornissen is verhoogd bij combinatie met andere middelen waarbij ernstige hartritmestoornissen, zoals torsade de pointes zijn gemeld. Gelijktijdig gebruik met deze middelen is daarom gecontra-indiceerd. Ook remmen de QTc-verlengers zoals claritromycine en erythromycine het metabolisme. Voorzichtigheid geboden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening, patiënten met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij patiënten die andere QT-verlengende geneesmiddelen gebruiken.

Bij gebruik van pimozide kunnen extrapiramidale symptomen optreden.

Antipsychotica veroorzaken meestal een dosisafhankelijke stijging van de prolactineconcentraties. Dit kan aanleiding geven tot galactorroe, gynaecomastie, oligomenorroe of amenorroe en erectiele disfunctie.

Er zijn gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld bij het gebruik van antipsychotica.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Pimozide is een langdurig werkzaam difenylbutylpiperidinederivaat met anti psychotische eigenschappen. Dit middel heeft nauwelijks tot geen sederende eigenschappen.

Het wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP3A4, en in mindere mate door CYP2D6 en ook CYP1A2 kan een bijdrage leveren. Pimozide heeft een lange halfwaardetijd van ongeveer 55 uur, een spreiding is waargenomen van 28-214 uur.(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Niet bekend.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?
Niet bekend. Pimozide werd uitgebreid gemetaboliseerd door CYP-enzymen.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Bij langdurige behandeling met antipsychotica kan tardieve dyskinesie voorkomen. Het syndroom wordt voornamelijk gekenmerkt door ritmische onvrijwillige bewegingen van de tong, het gezicht, de mond of de kaak. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs nog ontstaan na het staken van de behandeling. Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging.(1)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U lijdt aan dementie. Bij ouderen met dementie bestaat er een verhoogd risico op beroerte. Tijdens de behandeling moet regelmatig de arts worden geraadpleegd. Dit moet onmiddellijk gebeuren wanneer uw verzorger opmerkt dat uw geestelijke toestand plotseling verandert of als u plotseling slap wordt of een verdoofd gevoel krijgt in uw gezicht, armen of benen, in het bijzonder als dat aan één kant is, of als u onduidelijk gaat praten, zelfs al is het maar kort. Dit kunnen tekenen van een beroerte zijn.

Bij ouderen met dementie is een lichte toename van het aantal overlijdensgevallen gemeld bij patiënten die antipsychotica gebruiken, vergeleken met patiënten die geen antipsychotica krijgen.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [pimozide](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [pimozide](#).
3. [Richtlijn delier NVKG](#).
4. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician. 2018 Jan;64(1):17-27.
5. Antipsychotica Deprescribing Algorithm [antipsychotica](#).
6. Friedman JI, Lindenmayer JP, Alcantara F et al. Pimozide augmentation of clozapine inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder unresponsive to clozapine monotherapy. Neuropsychopharmacology. 2011 May;36(6):1289-95.
7. Silverstone T, Cookson J, Ball R, et al. The relationship of dopamine receptor blockade to clinical response in schizophrenic patients treated with pimozide or haloperidol. J Psychiatr Res. 1984;18(3):255-68.
8. Haas S, Beckmann H. Pimozide versus Haloperidol in acute schizophrenia. A double blind controlled study. Pharmacopsychiatria. 1982 Mar;15(2):70-4.
9. van der Weide K, van der Weide J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole,

Haloperidol, Pimozide, and Risperidone in Psychiatric Patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2015 Jun;35(3):228-36.