

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA

ORAP®/ ORAP FORTE®

DESCRIPCION

ORAP® contiene pimozida, un derivado de la difenilbutilpiperidina: 1-[1-[4,4-bis(4- fluorofenil) butil]-4- piperidinil-1,3 dihidro – 2H benzimidazol – 2 ona]

COMPOSICION

ORAP® se encuentra disponible en comprimidos con 1 mg y 4 mg de pimozida. Los otros ingredientes de los comprimidos de 1 mg son fosfato dibásico de calcio dihidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona, talco, aceite vegetal hidrogenado, óxido de hierro amarillo, amarillo naranja S.

Los otros ingredientes del comprimido de 4 mg son fosfato dibásico de calcio dihidrato almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona, talco, aceite vegetal hidrogenado, óxido de hierro rojo, sodio indigotinsulfonato.

PROPIEDADES

Farmacodinamia:

ORAP® (pimozida) es un derivado de la difenilbutilpiperidina con propiedades neurolépticas útiles en el manejo de los pacientes esquizofrénicos crónicos. Es relativamente no sedante y puede ser administrado en una dosis diaria única.

ORAP® (pimozida) mejora selectivamente las alteraciones de la percepción y de la ideación, promueve el contacto social, el interés, la iniciativa y el discernimiento.

En estudios experimentales en personas emocionalmente inestables **ORAP®** ha demostrado producir estabilidad emocional junto con mejorar la motivación, el rendimiento y producir sentimientos de bienestar.

Se asume que el mecanismo básico de acción de la pimozida se relaciona con su efectos en los receptores aminérgicos centrales. La pimozida parece tener una capacidad selectiva para bloquear los receptores dopaminérgicos centrales, afectando el recambio de noradrenalina. sólo a dosis elevadas. Los efectos extrapiramidales típicos de otros neurolépticos también se observan con pimozida, pero ésta parece tener menos efectos autonómicos. Al igual que con otros neurolépticos, también han sido reportados con pimozida efectos endocrinos y cambios electrocardiográficos.

Farmacocinética

Más del 50% de una dosis de pimozida se absorbe después una administración oral. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan generalmente 6 a 8 horas (rango: 4-12 horas) después de la ingestión. La pimozida parece sufrir un significativo metabolismo de primer paso.

La pimozida es ampliamente metabolizada en el hígado, primariamente por N-de-

alquilación. Se han identificado dos metabolitos principales: 1-(4-piperidil)-2-benzimidazolinona y ácido 4,4-bis (4-fluorofenil) butírico.

Estos metabolitos no tienen acción antipsicótica. Sólo una fracción muy pequeña de pimozida se excreta sin cambios en la orina. La ruta principal de eliminación de los metabolitos es a través del riñón.

La vida media de eliminación de pimozida en pacientes esquizofrénicos es de aproximadamente 55 horas, Entre los pacientes estudiados se presentó una diferencia interindividual de más de 10 veces en el área bajo la curva del nivel sérico de pimozida y un grado equivalente de variación en el nivel plasmático máximo. El significado de este hecho es poco claro, debido a que existe escasa correlación entre el nivel plasmático y los hallazgos clínicos.

INDICACIONES

ORAP[®] está indicado principalmente en los pacientes psicóticos crónicos que responden al efecto antipsicótico específico de los neurolepticos, como tratamiento de base para la terapia antipsicótica de mantención destinada a promover, restaurar o mantener la integración social óptima.

ORAP[®] está también indicado como terapia inicial en pacientes ambulatorios y en pacientes nuevos o recientemente hospitalizados, siempre y cuando la agitación psicomotora, la agresividad o la ansiedad severa no constituye el síntoma predominante.

ORAP[®] está además indicado en pacientes con psicosis límite causante de comportamiento social inadaptado, que requiere mejoría o estabilización de la integración social.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a pimozida u otros neurolepticos, tales como haloperidol, loxapina, molindona, fenotiazinas o tioxantenos.

ORAP[®] (pimozida) está contraindicado en pacientes con depresión del SNC, estados comatosos o en individuos que previamente han demostrado hipersensibilidad a la droga.

ORAP[®] no debe usarse en pacientes con desórdenes depresivos o con síndrome de Parkinson.

ORAP[®] está contraindicado en pacientes que reciben antibióticos macrólidos: Claritromicina, eritromicina, azitromicina y diritromicina y que tienen el intervalo QT prolongado.

ORAP[®] está contraindicado en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito o en pacientes con una historia de arritmias cardíacas. Por lo tanto, se recomienda tomar un electrocardiograma previo al tratamiento para descartar estas condiciones.

ORAP[®] está contraindicado en el tratamiento de tics motores o vocales de distinto origen que no sea el síndrome de Tourette

En los siguientes casos, debe evaluarse el riesgo – beneficio al momento de administrar **ORAP®**:

- Historia del cáncer de mama
- Función renal o hepática deteriorada
- Hipocalcemia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Aumento de la actividad psicomotora

Estudios clínicos con pimozida indican que no es efectivo, o que tiene sólo un ligero efecto, en el manejo de la agitación, la excitación y la ansiedad severa.

Enfermedad hepática y/o renal:

Se recomienda precaución en pacientes con enfermedad hepática y/o renal debido a que pimozida es metabolizada en el hígado y excretada por los riñones.

Historia de cáncer de mama:

Debe tenerse precaución en estos casos, puesto que puede agravarse la enfermedad concomitante, por el aumento de prolactina que produce el uso de pimozida.

Monitorización cardíaca:

Como con otros neurolépticos, se han reportado casos de muerte súbita inexplicada con pimozida, generalmente con dosis que exceden el máximo recomendado de 20 mg por día (ver sobredosis)

Control periódico de la función cardíaca principalmente con ECG, debe realizarse en aquellos pacientes que reciben pimozida en dosis mayores de 16 mg al día. Si aparecen cambios en la repolarización (prolongación del intervalo QT, cambios en la onda T o en la onda U), o se desarrollan - arritmias, debe revisarse la necesidad de continuar el tratamiento con pimozida. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y su dosis de pimozida debe, preferentemente, ser reducida, particularmente en situaciones de hipocalcemia.

Cinética de la respuesta y el retiro de la droga:

En esquizofrenia, la respuesta al tratamiento con drogas antipsicóticas puede ser retardada. Sí las drogas se retiran, la recurrencia de los síntomas puede hacerse aparente después de varias semanas o meses.

Síntomas de suspensión aguda, incluyendo náuseas, vómitos, signos disquinéticos transitorios e insomnio han sido descritos ocasionalmente después de la suspensión abrupta de altas dosis de drogas antipsicóticas. Se recomienda la suspensión gradual del medicamento.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

No se ha establecido aún la seguridad de pimozida en el embarazo. Por lo tanto, no debe ser administrada a mujeres embarazadas, particularmente durante el primer trimestre de embarazo, a menos que, en opinión del médico, los beneficios esperados de la droga hacia el paciente sobrepasen los riesgos potenciales del feto.

ORAP® puede ser excretado en la leche materna por lo que no debe administrarse a mujeres en período de lactancia. Si el uso de **ORAP®** se considera esencial, la lactancia materna debe ser discontinuada.

Efecto sobre la capacidad de conducción de vehículos motorizados y uso de maquinaria.

ORAP® puede alterar el estado de alerta, especialmente al inicio del tratamiento. Estos efectos pueden ser potenciados por el alcohol. Los pacientes deben ser prevenidos del riesgo de sedación y se les debe aconsejar no conducir vehículos motorizados u operar maquinaria durante el tratamiento hasta que su susceptibilidad sea conocida.

Uso con anticonvulsionantes.

Debe ser administrado con precaución en pacientes con tratamiento anticonvulsivo, puesto que puede disminuir el umbral epileptógeno.

REACCIONES ADVERSAS:

Síntomas extrapiramidales:

Así como con todos los neurolepticos, pueden ocurrir síntomas extrapiramidales, por ej.: trémor, rigidez, hipersalivación, bradiquinesia, acatisia, distonía aguda e incremento de la actividad motora de cabeza, cuello y cara. Drogas antiparkinsonianas del tipo anticolinérgico pueden ser prescritas si se requiere, pero no como medida preventiva de rutina.

Dískinesia tardía:

Como todos los agentes antipsicóticos, en algunos pacientes puede aparecer dískinesia tardía después de un tratamiento prolongado o de la discontinuación de la droga. El síndrome se caracteriza fundamentalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, la cara, la boca o la mandíbula. Las manifestaciones pueden ser permanentes en algunos pacientes. El síndrome puede ser enmascarado cuando el tratamiento se reinstituye, cuando se aumenta la dosis, cuando se cambia la droga antipsicótica. El tratamiento debe discontinuarse lo antes posible.

Síndrome neuroleptico maligno

En común con otras drogas antipsicóticas, **ORAP®** ha sido asociado con el síndrome neuroleptico maligno: una respuesta idiosincrásica caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autonómica, alteraciones de conciencia. La hipertermia es a menudo un signo temprano de este síndrome. El tratamiento antipsicótico debe ser retirado inmediatamente e instaurar la terapia de soporte apropiada, además de instituir un monitoreo cuidadoso.

Otros efectos sobre SNC

Se han reportado ocasionalmente e incluyen: decaimiento, adinamia, somnolencia, insomnio, ansiedad, cefalea, cambios electroencefalográficos y, en asociación con otros antipsicóticos, convulsiones del tipo grand mal.

Efectos endocrinos

Los efectos hormonales de las drogas neurolepticas antipsicóticas incluyen hiperprolactinemia, la cual puede causar galactorrea, ginecomastia,

oligoamenorrea, amenorrea o impotencia. Muy raramente se han reportado casos de hiponatremia, ya sea a síndrome de secreción inapropiada de ADH o polidipsia psicogénica.

Efectos cardiovasculares

Muy raramente puede ocurrir hipotensión.

Raramente, se ha reportado prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares, predominantemente con dosis altas y en pacientes predispuestos.

Efectos hematológicos

Discrasias sanguíneas

Misceláneos

Reacciones de hipersensibilidad, tales como rash cutáneo son excepcionales.

Otros efectos adversos reportados son:

Mareos o vértigo, sequedad bucal, sudoración excesiva, desregulación de la temperatura corporal y síntomas gastrointestinales, tales como náuseas y constipación.

INTERACCIONES

ORAP[®] puede alterar los efectos antiparkinsonianos de la levodopa en forma dosis dependiente.

Debe considerarse el posible efecto aditivo del uso concomitante de otras drogas que conocidamente prolongan el intervalo QT (ejemplo, otras drogas antipsicóticas, ciertas drogas antiarrítmicas) en pacientes que están recibiendo pimozida por un tiempo prolongado. Los antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas o quinidina pueden favorecer la aparición de arritmias y/o prolongación del espacio Q.T.

Alteraciones electrolíticas, principalmente hipocalcemia, debe considerarse como un factor de riesgo.

EL uso concomitante de **ORAP[®]** con alcohol o fármacos depresores del SNC puede potenciar el efecto depresor de estos últimos.

La administración concomitante de **ORAP*** con anticolinérgico puede intensificar los efectos anticolinérgicos, especialmente sequedad de la boca, constipación, excitabilidad.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Una dosis única en la mañana es recomendada en todos los pacientes.

Debido a que la respuesta individual a los antipsicóticos es variable, la dosis óptima debe ser individualizada y es preferible iniciar y titular el tratamiento bajo supervisión clínica estrecha.

1.- Adultos

La dosis inicial recomendada en pacientes con esquizofrenia crónica es de 2 a 4 mg una vez al día, con incrementos semanales de 2 a 4 mg hasta que un nivel

satisfactorio de efecto terapéutico es obtenido, o hasta que ocurran efectos adversos excesivos. La dosis promedio de mantención es de 6 mg al día con el rango usual de 2 a 12 mg por día. La dosis máxima es 20 mg/día. El paciente debe ser reevaluado regularmente para asegurarse que está usando las mínimas dosis efectivas.

2.- Pacientes añosos

Estos pacientes usualmente requieren una dosis inicial más baja (la mitad de la dosis inicial de los adultos) y una titulación más gradual de la dosis.

Los pacientes de edad avanzada están más propensos a desarrollar hipotensión transitoria y muestran una sensibilidad aumentada a los efectos anticolinérgicos y sedativos de pimozida. Presentan una mayor tendencia a desarrollar efectos extrapiramidales, por lo que se debe realizar una observación cuidadosa durante el tratamiento con pimozida en estos pacientes, con el objeto de detectar en forma temprana signos de disquinesia tardía. Una reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento podrían prevenir una manifestación severa de este síndrome.

3.- Niños

La dosis recomendada en niños mayores de 12 años es la mitad de la dosis de los adultos. La experiencia en niños menores de 12 años es muy limitada.

SOBREDOSIS

Síntomas:

En general, los signos y síntomas de sobredosis con **ORAP[®]** serían una exageración de los efectos farmacológicos conocidos, los más prominentes de los cuales serían los síntomas extrapiramidales. Debe considerarse el riesgo de arritmias cardíacas, posiblemente asociadas a intervalo QT prolongado. Si estas arritmias son severas, pueden asociarse con hipotensión y colapso circulatorio.

Pueden presentarse además, somnolencia o vértigo, estado comatoso, temblor muscular, espasmos, rigidez o movimientos descontrolados, cansancio inusual.

Tratamiento:

No hay antídoto específico para pimozida. El tratamiento es esencialmente sintomático. Incluye reducción de la absorción mediante inducción de la emesis o lavado gástrico, establecimiento de una vía aérea permeable y, si es necesario, ventilación mecánicamente asistida son medidas recomendadas. Debe iniciarse monitoreo electrocardiográfico de inmediato y continuar hasta que el ECG retorne a lo normal. Se debe observar a los pacientes a lo menos durante 4 días por la larga vida media que presenta pimozida. Las arritmias severas deben ser tratadas con los agentes antiarrítmicos apropiados.

La hipotensión asociada y el colapso circulatorio pueden ser contrarrestados por medidas de soporte tales como; fluidos intravenosos, plasma o concentrados de albúmina y agentes vasopresores como dopamina o dobutamina.

En casos de síntomas extrapiramidales severos debe utilizarse medicamentos antiparkinsonianos. Debido a la larga vida media de pimozida, los pacientes que han tomado una sobredosis deben ser observados por al menos 4 días.

PRESENTACIONES

ORAP[®] 1 mg: Estuche conteniendo 25 comprimidos

ORAP[®] FORTE 4 mg: Estuche conteniendo 20 comprimidos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 15 y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fecha de aprobación ISP: 27 de Septiembre de 1997