

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ORAP FORTE:

COMPOSICION CUANTITATIVA Y CUALITATIVA:

Cada comprimido contiene 4 mg de pimozida

FORMA FARMACEUTICA:

Comprimidos

DATOS CLINICOS:

Indicaciones terapéuticas:

La pimozida se usa para controlar los tics (movimientos extraños o sonidos que el paciente puede retrasar por un tiempo corto, pero realmente no puede controlar) causados por el trastorno de Tourette. - Se usa como terapia de mantención en el manejo de pacientes esquizofrénicos crónicos con síntomas de excitación, agitación o hiperactividad.

Posología y forma de administración:

La que su médico le indique

Contraindicaciones:

Orap esta contraindicado en casos de depresión nerviosa, estados comatosos, síndrome de Parkinson y en individuos que hayan manifestado anteriormente hipersensibilidad al fármaco.

Orap esta contraindicado en pacientes con síndrome congénito de intervalo QT prolongado o con antecedentes familiares de este síndrome, y en enfermos con antecedentes de arritmias cardiacas. Por tanto, se recomienda realizar un ECG antes del tratamiento para excluir estos trastornos.

En caso de prolongación del intervalo QT, como la resultante del uso simultáneo o de medicamentos que alargan dicho intervalo (véase "Interacciones"), hipopotasemia o hipomagnesemia confirmadas, o bradicardia clínicamente significativa, no se debe emplear Orap.

Está contraindicado el uso concomitante de fármacos que inhiban la isoenzima CYP3A4, como los antimicóticos azólicos, los inhibidores de la proteasa antivíricos, los antibióticos macrólidos y la nefazodona.

También esta contraindicado el empleo concomitante de fármacos que inhiban el CYP 2D6, como la quinidina. La inhibición de uno o de los dos sistemas del citocromo P450 puede producir una elevación de la concentración sanguínea de pimozida y aumentar las posibilidades de prolongación de QT.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Aumento de la actividad psicomotora

Las pruebas clínicas con pimozida indican que su efecto beneficios es nulo o mínimo en casos de agitación, excitación y ansiedad grave.

Afecciones hepáticas

Se aconseja proceder con mucha cautela en casos de disfunciones hepáticas, ya que la pimozida se metaboliza en el hígado.

Monitoreo cardíaco

Al igual que con otros neurolépticos, se han registrado con pimozida casos de muerte súbita, generalmente con dosis superiores a la máxima recomendada de 20 mg al día (Véase Sobredosis). Debe realizarse un control periódico de la función cardíaca, principalmente por medio de electrocardiogramas, en pacientes que estén recibiendo dosis de pimozida superiores a los 16 mg al día. Si se producen cambios de repolarización (prolongación del intervalo QT, cambios de la onda T o desarrollo de ondas U) o aparecen arritmias, debe evaluarse la conveniencia o no del tratamiento con pimozida. Será preciso mantener bajo atenta observación a dichos pacientes y preferentemente, reducir la dosis de pimozida que se les administra.

Dinámica de respuesta/interrupción del tratamiento

En casos de esquizofrenia, la respuesta al tratamiento con fármacos antipsicóticos puede ser lenta. Si se interrumpe el tratamiento, la reaparición de los síntomas puede no llegar a evidenciarse hasta que hayan transcurrido varias semanas, o meses.

En un número muy reducido de casos, al interrumpirse súbitamente la administración de dosis elevadas de fármacos antipsicóticos, se han registrado síntomas tales como náuseas, vómitos, síntomas discinéticos pasajeros o insomnio. Es aconsejable interrumpir el tratamiento de manera gradual.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Orap puede perjudicar, según la dosificación, el efecto antiparkinsoniano de la levodopa.

La pimozida se metaboliza fundamentalmente por efecto del sistema enzimático 3A4 (CYP 3A4) del citocromo P450 y en menor medida por el subtipo CYP 2D6. Datos *in vitro* indican que inhibidores especialmente potentes de la isoenzima CYP 3A4, como los antimicóticos azólicos, los inhibidores de la proteasa antivíricos, los antibióticos macrólidos y la nefazodona, inhiben el metabolismo de la pimozida, lo cual se traduce en una elevación considerable de las concentraciones plasmáticas de este fármaco.

Los datos *in vitro* también revelan que la quinidina disminuye el metabolismo de la pimozida mediado por CYP 2D6. La elevación de los niveles de pimozida puede incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QT.

También están contraindicados los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Entre ellos cabe citar algunos antiarrítmicos, como los de la clase IA (quinidina, disopiramida y procainamida) y de la clase III (amiodarona y sotalol), los antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina), algunos antidepresivos tetracíclicos (como la maprotilina), unos otros antipsicóticos (como las fenotiazinas y el sertindol), determinados antihistamínicos (como el astemizol) y la terfenadina), la cisaprida, el bepridil, la halofantrina y el esparfloxacino.

Como se sabe que el zumo del pomelo inhibe el metabolismo de los fármacos metabolizados por el CYP3A4, debe evitarse el uso simultáneo de dicho zumo con Orap.

Dado que la isoenzima CYP1A2 también puede contribuir al metabolismo de Orap, los médicos deben ser conscientes de la posibilidad teórica de interacciones farmacológicas con inhibidores de este sistema enzimático

Embarazo y Lactancia:

No está demostrada la inocuidad de la pimozida en casos de embarazo. No debe administrarse, por consiguiente, a mujeres susceptibles de estar o quedar embarazadas, especialmente durante el primer trimestre del embarazo, a no ser que, en opinión del médico, los resultados terapéuticos que se espera lograr en la paciente pesen más que los posibles riesgos a los que se expone el feto.

Orap puede excretarse en la leche materna. Si se considera imprescindible el uso de Orap, debe interrumpirse la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria:

Orap puede perjudicar la facultad de atención, especialmente en la fase inicial del tratamiento. Este tipo de efectos pueden verse exacerbados por el consumo de alcohol.

Se debe advertir a los pacientes el riesgo de sedación y aconsejarles que no conduzcan vehículos o utilicen maquinaria durante el tratamiento hasta que no se haya determinado previamente su sensibilidad al fármaco.

Efectos indeseables

Síntomas extrapiramidales

Al igual que ocurre con otros neurolepticos, pueden ocurrir síntomas extrapiramidales del tipo de temblor, rigidez, hipersalivación, bradicinesia, acatisia o distonía aguda. Los fármacos antiparkinsonianos de naturaleza anticolinérgica se pueden prescribir, según sea necesario, pero no deben administrarse de manera rutinaria como medida profiláctica.

Discinesia tardía

La discinesia tardía puede aparecer en algunos pacientes sometidos a tratamiento prolongado o después de interrumpir la medicación, como sucede con todos los antipsicóticos.

Este síndrome se caracteriza fundamentalmente por movimientos rítmicos e involuntarios de la lengua, cara, boca o maxilar. Sus manifestaciones adquieren un carácter permanente en algunos enfermos.

El síndrome se puede enmascarar al reanudar el tratamiento, e incrementar la dosificación o cambiar a otro preparado antipsicótico. Por eso, debe interrumpirse el tratamiento lo antes posible.

Síndrome neuroléptico maligno

Al igual que otros fármacos antipsicóticos, Orap se ha asociado con casos excepcionales de síndrome neuroléptico maligno, reacción idiosincrática caracterizada por hipertemia, rigidez muscular, signo generalizado de este síndrome, inestabilidad autonómica, trastornos de la conciencia. La hipertemia constituye, a menudo, un signo precoz. Se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento antipsicótico, instituir terapia de apoyo apropiada, y proceder a una observación cuidadosa.

Otros efectos sobre el SNC

Ocasionalmente se han notificado: somnolencia, insomnio, ansiedad, cefalea, cambios ECG y, en combinación con otros antipsicóticos, convulsiones de tipo gran mal.

Efectos endocrinos

Los efectos hormonales de los fármacos neurolépticos antipsicóticos comprenden la hiperprolactemia, que puede ser causa de galactorrea; la ginecomastia; la oligo- o amenorrea, y la impotencia.

Se han descrito excepcionalmente casos de hiponatremia secundaria a síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) o polidipsia psicogénica.

Efectos cardiovasculares

La hipertensión es una complicación muy rara.

La prolongación del intervalo QT y/o las arritmias ventriculares también ocurren de manera excepcional, sobre todo cuando se utilizan altas dosis o en enfermos predispuestos.

Miscelánea

Las reacciones de hipersensibilidad como el exantema cutáneo son excepcionales.

Otros efectos secundarios consisten en: mareos o vertigo, debilidad, sequedad de boca, sudoración excesiva, alteraciones en la regulación térmica del organismo y síntomas gastrointestinales como náuseas o estreñimiento.

Sobredosis

Síntomas

En general, los indicios y síntomas de sobre dosificación con **ORAP® FORTE** consisten en una exacerbación de los efectos farmacológicos conocidos, entre los que destacan los síntomas extrapiramidales. Debe valorarse siempre el riesgo de arritmias cardíacas, posiblemente asociadas con una prolongación del intervalo QT. Cuando estas son graves, pueden estar asociadas con hipotensión y colapso circulatorio.

Tratamiento

La pimozida no tiene antídoto específico. Se aconsejan el lavado gástrico, el uso de dispositivos para evitar la obstrucción respiratoria y, si es necesario, la respiración asistida por medios mecánicos. El monitoring electrocardiográfico debe comenzar inmediatamente y proseguirse hasta que el electrocardiograma vuelva a la normalidad. Los pacientes con arritmias graves deben recibir el tratamiento antiarrítmico apropiado. La hipotensión y el colapso circulatorio asociados con dichas arritmias pueden contrarrestarse por medio de medidas de apoyo, tales como líquidos, plasma o albúmina concentrada administrados por vía intravenosa, y vasopresores (por ejemplo: dopamina o dobutamina).

En caso de síntomas extrapiramidales serios, deben administrarse agentes antiparkinsonianos.

Debido a la larga vida media de la pimozida, los pacientes que hayan tomado, una sobredosis deben mantenerse bajo supervisión durante, por lo menos, 4 días.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Orap contiene pimozide, un derivado de la difenilbutilpiperidina con propiedades neurolépticas. Se ha mostrado útil en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos crónicos. Es un fármaco que produce escasa sedación y puede administrarse en una dosis diaria única.

Pimozida mejora selectivamente los trastornos de la percepción y de la ideación. Favorece el contacto social, el interés, la iniciativa y la introspección.

En estudios experimentales con individuos afectados por inestabilidad emocional, pimozida mostró tener efectos estabilizadores y mejorar la motivación, los logros y la sensación de bienestar.

Se piensa que el mecanismo de acción básico de la pimozida esta relacionado con su acción sobre los receptores aminérgicos centrales. El fármaco muestra una capacidad selectiva para bloquear los receptores dopaminérgicos centrales, modificando el recambio de la noradrenalina solo con dosis elevadas. Los efectos extrapiramidales típicos que suelen acompañar a otros agentes neurolépticos, también se producen con la pimozida, pero ésta muestra tener menos efectos vegetativos. Tal como ocurre con otros agentes neurolépticos, se han registrado efectos endocrinos y cambios del electrocardiograma.

Propiedades Farmacocinéticas

Se absorbe mas del 50% de una dosis de pimozida administrada por vía oral. Los niveles séricos mas elevados se registran generalmente entre 6 y 8 horas (variación máxima habitual: entre 4 y 12 horas) después de ser administrada la dosis. La pimozida demuestra experimentar una primera fase metabólica importante. La pimozida es metabolizada en alto grado, principalmente por N-dealquilación en el hígado. Se han identificado dos importantes metabolitos: 1-(4-piperidi1)-2-bencimidazolinona y 4,4 bis ácido (4-fluorofenil)butírico. Estos metabolitos no tienen acción antipsicótica alguna. Se excreta en la orina sólo un

porcentaje muy pequeño de pimozida no metabolizada. La vía de eliminación mas importante de los metabolitos se realiza a través de riñones.

La vida media o tiempo necesario para que se eliminara del organismo la mitad de las dosis administradas en pacientes esquizofrénicos fue de aproximadamente 55 horas. Al comparar las áreas bajo las curvas de evolución del nivel sérico de pimozida encontrado en distintos individuos, se registró un área máxima diez veces mayor que la mínima, y un grado de variación equivalente entre los niveles séricos máximos de los pacientes estudiados. No se ha aclarado todavía la importancia que puedan revestir estos datos, puesto que hay pocas correlaciones entre los niveles plasmáticos y observaciones clínicas.

DATOS FARMACEUTICOS:

Fosfato de calcio dihidratado, almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona, talco, aceite vegetal hidrogenado, óxido ferrico amarillo, indigotindisulfonato sdico.

Precauciones especiales de conservación:

Consérvese entre 15°y 30°C.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del recipiente

Orap forte: envases blisters de comprimidos de 4 mg

Fecha de aprobación ISP: 28 de Enero de 2005