



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4750

BUENOS AIRES, 26 ABR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002442-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ORAP FORTE y ORAP 24 / PIMOZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; ORAP FORTE / PIMOZIDA 4 mg, ORAP 24 / PIMOZIDA 2mg y 5 mg, autorizado por el Certificado N° 33.678.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 690 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

VP  
7/11



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

## DISPOSICIÓN N° 4750

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 627 a 671, desglosándose de fojas 627 a 641; información para el paciente de fojas 672 a 689; desglosándose de fojas 672 a 677, para la Especialidad Medicinal denominada ORAP FORTE y ORAP 24 / PIMOZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; ORAP FORTE / PIMOZIDA 4 mg, ORAP 24 / PIMOZIDA 2mg y 5 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.678 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.-Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **4750**

conjuntamente con prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-002442-11-4

DISPOSICIÓN Nº  
mel-ji

**4750**

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

VP  
JLR

26 ABR. 2016



PROYECTO DE PROSPECTO

4750

**ORAP Forte**  
**ORAP 24**

**PIMOZIDA**

Comprimidos

Industria Portuguesa

Venta bajo receta archivada – Lista IV

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Orap 24

Cada comprimido de 2 mg contiene:

Pimozida 2,00 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz y Estearato de Calcio.

Cada comprimido de 5 mg contiene:

Pimozida 5,00 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz y Estearato de calcio.

Orap forte

Cada comprimido de 4 mg contiene:

Pimozida 4,00 mg

Excipientes: Fosfato de calcio dihidratado; Almidón de maíz; Celulosa microcristalina; Polividona; Talco; Aceite vegetal hidrogenado; Oxido férrico amarillo (E172) y Indigotindisulfonato sódico (E132).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antipsicótico.

Código ATC: N05AG01

**INDICACIONES**

Orap es un antipsicótico de la serie de la diphenylbutyl-piperidina y se indica en:

- Esquizofrenia (DSM IV) para el tratamiento de los síntomas y prevención de la recaída.

7/11

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.  
FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

- Otros trastornos psicóticos (DSM IV) como por ejemplo trastorno delirante.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### *Propiedades Farmacodinámicas*

Orap contiene pimozida, un derivado de la difenilbutilpiperidina con propiedades anti-psicóticas. 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 está 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 sólo con dosis elevadas. Los efectos extrapiramidales típicos que suelen acompañar a otros agentes anti-psicóticos, también se producen con la pimozida, pero ésta muestra tener menos efectos vegetativos. Tal como ocurre con otros agentes anti-psicóticos, se han registrado efectos endócrinos y cambios del electrocardiograma.

### *Propiedades Farmacocinéticas*

Se absorbe más del 50% de una dosis de pimozida administrada por vía oral. Los niveles séricos más 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. Este metabolismo es catalizado principalmente por CYP3A4 y CYP1A2 (ver *Interacciones*). Se han identificado dos importantes metabolitos: 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona y 4,4 bis ácido (4-fluorofenil)butirico. 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 más importante de los metabolitos se realiza a través de los riñones.

La vida media o tiempo necesario para que se eliminara del organismo la mitad de la dosis administrada 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 pueden revestir estos datos, puesto que hay pocas correlaciones entre los niveles plasmáticos y las observaciones clínicas.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Se recomienda, para todos los pacientes, una dosis única por las mañanas. Puesto que las reacciones individuales a los fármacos antipsicóticos varían considerablemente, la dosificación deberá determinarse individualmente y su administración comenzar y ser instaurada bajo atenta supervisión médica.

7/11

*Adultos:* la dosis inicial recomendada para pacientes con esquizofrenia crónica es de 2 a 4 mg diarios, con incrementos semanales de 2 a 4 mg hasta que los efectos terapéuticos alcancen el nivel deseado o se produzcan efectos adversos excesivos. La dosis de mantenimiento media es de 6 mg diarios. Las dosis habituales oscilan entre 2 y 12 mg diarios. La dosis diaria máxima es de 20 mg. Deberá seguirse la evolución de los pacientes para cerciorarse, con regularidad, de que se está administrando la dosis mínima eficaz. Los pacientes deben ser revisados de forma regular para asegurar que se está utilizando la dosis eficaz mínima.

#### Retiro del tratamiento:

Se aconseja el retiro gradual de pimozida (ver *Advertencias y Precauciones – Cinética de respuesta / retiro*)

#### *Poblaciones especiales*

*Pacientes mayores:* la dosis de mantenimiento es la misma que para los pacientes adultos, pero se recomienda empezar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial para adultos.

#### *Metabolizadores lentos del CYP2D6*

- Pacientes adultos y ancianos – se recomienda que se realice genotipificación para CYP2D6 con dosis de o mayores de 4 mg/día. En metabolizadores lentos del CYP2D6, se recomienda que la dosis no exceda 4 mg/día, y que las dosis no se aumenten antes de cada 14 días (ver *Advertencias y Precauciones – Genotipificación para CYP2D6*)

### CONTRAINDICACIONES

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

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

En caso de prolongación adquirida del intervalo QT, como la resultante del uso simultáneo 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 CYP 3A4, como los antimicóticos azólicos, los inhibidores de la proteasa antivíricos, los antibióticos macrólidos y la nefazodona.

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

4750



Está contraindicado el uso concomitante de Orap con drogas inhibitoras de la recaptación de serotonina, tales como sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram (ver INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION)

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO**

#### *Aumento de la actividad psicomotora*

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

#### *Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia*

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con drogas antipsicóticas tienen un aumentado riesgo de muerte. El análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), mayoritariamente en pacientes tomando drogas antipsicóticas atípicas, reveló el riesgo de muerte en pacientes tratados con droga entre 1.6 y 1.7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el curso de un típico estudio controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con droga fue de aproximadamente 4.5%, comparada con la tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría fueron de origen cardiovascular (e.j., falla cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (e.j. neumonía). Estudios observacionales sugieren que al igual que el tratamiento con drogas antipsicóticas atípicas, el tratamiento con drogas antipsicóticas convencionales puede aumentar la mortalidad. Hasta que punto estos hallazgos de aumento de la mortalidad en estudios observacionales pueden ser atribuidos a drogas antipsicóticas en contraposición a algunas características de los pacientes no está claro.

#### *Afecciones hepáticas*

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

#### *Monitoreo cardíaco (Ver también Contraindicaciones)*

Han habido informes muy poco frecuentes de la prolongación de QT, arritmias ventriculares y Torsade de Pointes en pacientes sin factores de riesgo de prolongación de QT para las dosis terapéuticas administradas de pimozida, y en la sobredosis. También se ha informado taquicardia ventricular y fibrilación ventricular (en algunos casos con resultados fatales), además de informes muy poco frecuentes de muerte súbita y paro cardíaco.

Al igual que con otros anti-psicóticos, se han registrado con pimozida casos de muerte súbita, generalmente con dosis superiores a la máxima recomendada de 20 mg al día (véase el apartado-Sobredosis-). Debe realizarse un control periódico de la función cardíaca,

7/11

JANSSEN CILAS FARMACÉUTICA S.A.  
FARM. HSEI B. TSANG  
CC-DIRECTORA TÉCNICA



4750

principalmente por medio de electrocardiogramas, en pacientes que estén recibiendo dosis de pimozida superiores a los 15 mg al día (ver *Contraindicaciones*). 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. Si QT o QTc excede 500 milisegundos, pimozida debe ser discontinuado.

Al igual que con otros anti-psicóticos, se aconseja precaución en los pacientes con enfermedades cardiovasculares, pacientes con antecedentes familiares de prolongación de QT, y en pacientes a quienes se les administraron otras drogas que prolongan el QT.

La hipotensión puede ocurrir muy poco frecuentemente

#### *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 e insomnio. Es aconsejable interrumpir el tratamiento de manera gradual.

#### *Síntomas extrapiramidales*

Al igual que con todos los anti-psicóticos, pueden ocurrir síntomas extrapiramidales (ver EFECTOS ADVERSOS). Las drogas antiparkinsonianas de tipo anticolinérgicas se pueden prescribir según se requiera, pero no se deben prescribir rutinariamente como medida preventiva.

#### *Genotipificación para CYP2D6*

En un estudio clínico, los individuos con variaciones genéticas que ocasionan un metabolismo lento del CYP2D6 (aproximadamente 5 a 10% de la población), presentaron concentraciones mayores de pimozida en comparación con los metabolizadores normales del CYP2D6. Las concentraciones observadas en metabolizadores lentos del CYP2D6 fueron similares a las observadas con inhibidores potentes del CYP2D6, como paroxetina (ver *Interacciones*). Se espera que el tiempo para lograr las concentraciones en estado de equilibrio de pimozida sea mayor (aproximadamente 2 semanas) en metabolizadores lentos del CYP2D6, debido al aumento de la vida media. Se recomienda realizar genotipificación para CYP2D6 con dosis de o mayores de 4 mg/día (pacientes adultos y ancianos) y se recomiendan estrategias de dosificación alternas en pacientes con genética para metabolismo lento del CYP2D6 (ver *Posología y Forma de Administración - Metabolizadores lentos del CYP2D6*).

#### *Disquinesia Tardía*

Como con todos los agentes antipsicóticos, la disquinesia tardía puede aparecer en algunos pacientes tratados con terapia a largo plazo o después de la discontinuación de la droga. El

744





4750

síndrome es caracterizado principalmente por los movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula. Las manifestaciones pueden ser permanentes en algunos pacientes. El síndrome puede ser enmascarado cuando se reinstituye el tratamiento, cuando se aumenta la dosificación o cuando se realiza un cambio a una droga antipsicótica diferente. El tratamiento se debe discontinuar tan pronto como sea posible.

#### *Síndrome neuroléptico maligno*

Al igual que con otras drogas antipsicóticas, Orap ha estado asociado con el síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrásica caracterizada por la hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia. La hipertermia es a menudo un signo temprano de este síndrome. El tratamiento antipsicótico se debe retirar inmediatamente e instituir una terapia de respaldo apropiada y un monitoreo cuidadoso.

#### *Convulsiones*

Como con otras drogas antipsicóticas, Orap se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral de convulsiones. Además, las convulsiones *grand mal* se han informado en asociación con Orap.

#### *Regulación de la Temperatura Corporal*

La alteración de la capacidad corporal de reducir la temperatura corporal basal se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se aconseja el cuidado apropiado al prescribir pimozida a pacientes que experimentarán las condiciones cuáles pueden contribuir a un aumento en la temperatura corporal basal, por ejemplo, ejercicio vigoroso, exposición a calor extremo, recepción de medicación concomitante con actividad anticolinérgica o estar sujeto a deshidratación.

#### *Efectos Endocrinos*

Como con otros fármacos anti-psicóticos, los efectos hormonales asociados con pimozida incluyen hiperprolactinemia, que puede causar galactorrea, ginecomastia, oligomenorrea o amenorrea, y disfunción eréctil (ver *Reacciones Adversas*).

### **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, y en menor grado por CYP1A2. 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.

7/11

4750



Los datos *in-vitro* también revelan que la quinidina también 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. El uso concomitante de pimozida con drogas conocidas como inhibidores del CYP 3A4 o CYP 2D6 del citocromo P450 está contraindicado (Ver *Contraindicaciones*)

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 bepridilo, la halofrantina y la esparfloxacina.

Hay un incremento en el riesgo de efectos extrapiramidales con drogas anti-eméticas como metoclopramida.

El uso concomitante de bloqueantes cálcicos puede acentuar el efecto hipotensivo de los mismos.

Evitar el uso concomitante de sibutamina, puede incrementar el riesgo de toxicidad del sistema nervioso central.

Evitar el uso con otros depresores del sistema nervioso central

No administrar en combinación con drogas que causen alteración electrolítica. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos, en particular aquellos que causen hipokalemia.

Como se sabe que el zumo de pomelo inhibe el metabolismo de los fármacos metabolizados por la CYP 3A4, debe evitarse el uso simultáneo de dicho zumo con Orap.

Dado que la isoenzima CYP 1A2 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.

Un estudio *in vivo* de pimozida agregada a sertralina en estado de equilibrio reveló un aumento del a 40% en el AUC y la  $C_{max}$  de pimozida (ver CONTRAINDICACIONES).

Un estudio *in vivo* de de la co-administración de pimozida y citalopram dio como resultado un aumento medio en los valores QTc de aproximadamente 10 milisegundos. Citalopram no alteró el AUC y la  $C_{max}$  de pimozida (ver CONTRAINDICACIONES).

Un estudio *in vivo* de la co-administración de pimozida (una dosis única de 2 mg) y paroxetina (60 mg diarios) se asoció con aumentos medios de 151% en el AUC de pimozida y de 62% en la  $C_{max}$  de pimozida (ver CONTRAINDICACIONES).

Orap puede deteriorar en una forma relacionada con la dosis, el efecto antiparkinsoniano de la levodopa.

7/11



4750

## **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.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo pimozide) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad luego del nacimiento. Estos síntomas en los neonatos incluyen agitación, hipotonía, temblor, somnolencia, distres respiratorio o trastornos de la alimentación.

Datos en animales mostraron cierta toxicidad embrionaria a niveles de dosis similares al nivel máximo de uso humano (MHUL). Se observó retardo del crecimiento fetal y toxicidad fetal a niveles de dosis aproximadamente 6 veces el MHUL sobre una base de mg/kg. No se han observado efectos teratogénicos.

## **EFFECTOS 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.

## **EFFECTOS ADVERSOS**

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de pimozida en base a la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No puede establecerse una relación causal con pimozida de manera confiable en los casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

### **Datos de ensayos clínicos**

**Datos de ensayos doble ciego y controlados con placebo – reacciones adversas informadas con una incidencia  $\geq 2\%$**

7/11



La seguridad de Orap se evaluó en 299 individuos que participaron en 7 ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo. La información que se presenta en esta sección se obtuvo a partir de datos agrupados. La población de pacientes específica de los diferentes ensayos incluyó pacientes con esquizofrenia, pacientes con psicosis límite o con trastornos de la conducta.

En la Tabla 1 se indican las reacciones adversas informadas por  $\geq 2\%$  de los individuos tratados con Orap en estos ensayos.

**Tabla 1: Reacciones adversas informadas por  $\geq 2\%$  de los individuos tratados con Orap en 7 ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo de Orap**

<b>Clasificación por sistema y órgano</b> Término preferente	<b>Orap (n=165)</b> %	<b>PLACEBO</b> (n=134) %
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Anorexia	6	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	7	2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos	11	6
Somnolencia	11	7
Cefalea	7	4
Temblor	4	1
Letargo	3	1
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión Borrosa	2	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	7	1
Boca seca	5	2
Vómitos	3	1
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Hiperhidrosis	13	7

74

4750



**Tabla 1: Reacciones adversas informadas por  $\geq 2\%$  de los individuos tratados con Orap en 7 ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo de Orap**

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Orap (n=165) %	PLACEBO (n=134) %
Hiperactividad de las glándulas sebáceas	3	1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Nocturia	12	6
Polaquiuria	7	2
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		
Disfunción eréctil	2	1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Postración	2	1

**Datos de estudios controlados con comparador activo – reacciones adversas informadas con una incidencia  $\geq 2\%$**

La seguridad de Orap se evaluó en 303 pacientes que participaron en 11 estudios doble ciego y controlados con comparador. La información que se presenta en esta sección se obtuvo a partir de datos agrupados. La población de pacientes específica de los diferentes ensayos incluyó pacientes (crónicos) con esquizofrenia o pacientes con otra psicosis.

En la Tabla 2 se indican las reacciones adversas informadas por  $\geq 2\%$  de los individuos tratados con Orap en estos ensayos y que no se incluyen en la Tabla 1.

**Tabla 2: Reacciones adversas informadas por  $\geq 2\%$  de los individuos tratados con Orap en 11 ensayos clínicos (estudios doble ciego y controlados con comparador) de Orap**

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Orap (n=303) %
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Depresión	2
Agitación	2
Cansancio	2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	

7/11

**Tabla 2: Reacciones adversas informadas por  $\geq 2\%$  de los individuos tratados con Orap en 11 ensayos clínicos (estudios doble ciego y controlados con comparador) de Orap**

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Orap (n=303) %
Trastorno extrapiramidal	9
Acatisia	3
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Hipersecreción salival	7
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Rigidez muscular	9

**Datos de estudios controlados con placebo y comparador activo – reacciones adversas informadas con una incidencia  $< 2\%$**

En la Tabla 3 se presentan reacciones adversas adicionales observadas en  $< 2\%$  de los individuos tratados con Orap en cualquiera de los dos conjuntos de datos clínicos mencionados anteriormente.

**Tabla 3: Reacciones adversas informadas por  $< 2\%$  de los individuos tratados con Orap en ensayos clínicos (estudios doble ciego y controlados con placebo y con comparador) de Orap**

**Clasificación por sistema y órgano**

Término preferente

**Trastornos del sistema nervioso**

Bradicinesia

Rigidez en rueda dentada

Discinesia

Distonia

Disartria

Trastornos oculares

Crisis Oculogiras

**Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo**

764

**Tabla 3: Reacciones adversas informadas por < 2% de los individuos tratados con Orap en ensayos clínicos (estudios doble ciego y controlados con placebo y con comparador) de Orap**

**Clasificación por sistema y órgano**

Término preferente

Espasmos musculares

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Amenorrea

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Edema facial

Datos post-marketing

Los eventos adversos que se identificaron primero como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con Orap se incluyen en las Tablas 1 y 2. En cada tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Poco frecuente	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy poco frecuente	$< 1/10.000$ incluyendo informes aislados

En la Tabla 1, las ADRs se presentan por categoría de frecuencia en base a los porcentajes de informes espontáneos, mientras que en la Tabla 2, las mismas ADRs se presentan por categoría de frecuencia en base a la incidencia en los ensayos clínicos, cuando se conocen.

**Tabla 1: Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Orap por Categoría de Frecuencia Calculada de los Porcentajes de Informes Espontáneos**

**Trastornos Endocrinos**

*Muy poco frecuentes* hiperglucemia (en pacientes con diabetes preexistentes), hiperprolactinemia, aumento de la prolactina en sangre

**Trastornos del Sistema Inmune**

*Muy poco frecuentes* Hipersensibilidad

**Trastornos Metabólicos y Nutricionales**

*Muy poco frecuentes* hiponatremia

74A



4750

**Trastornos Psiquiátricos**

*Muy poco frecuentes* disminución de la libido

**Trastornos del Sistema Nervioso**

*Muy poco frecuentes* síndrome neuroléptico maligno, convulsión *grand mal*, disquinesia tardía

**Trastornos Cardiacos**

*Muy poco frecuentes* *torsade de pointes*, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo**

*Muy poco frecuentes* urticaria, prurito, rash

**Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo**

*Muy poco frecuentes* rigidez de nuca

**Trastornos Renales y Urinarios**

*Muy poco frecuentes* Glucosuria

**Trastornos Mamarios y del Sistema Reproductor**

*Muy poco frecuentes* galactorrea, ginecomastia

**Trastornos Generales y Condiciones en el lugar de la Administración**

*Muy poco frecuentes* hipotermia

**Investigaciones**

*Muy poco frecuentes* intervalo QT prolongado del electrocardiograma, electroencefalograma anormal, aumento de peso

**Tabla 2: Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Orap por Categoría de Frecuencia Calculada de los Datos de los Ensayos Clínicos**

**Trastornos Endocrinos**

*Desconocidos* hiperglucemia (en pacientes con diabetes preexistentes), hiperprolactinemia, aumento de prolactina en la sangre

744

JANSSEN CYCLO-FARMACUTICA S.A.  
FARM. LEE-PING TSANG  
CC-DIRECTORA TECNICA



4750



**Trastornos del Sistema Inmune**

*Desconidos* Hipersensibilidad

**Trastornos Metabólicos y Nutricionales**

*Desconocidos* hiponatremia

**Trastornos Psiquiátricos**

*Desconocidos* disminución de la libido

**Trastornos del Sistema Nervioso**

*Desconocidos* síndrome neuroléptico maligno, convulsión *grand mal*, disquinesia tardía

**Trastornos Cardiacos**

*Desconocidos* *torsade de pointes*, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo**

*Desconocidos* Urticaria

*Poco común* prurito, rash

**Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo**

*Desconocidos* rigidez de nuca

**Trastornos Renales y Urinarios**

*Desconocidos* Glucosuria

**Trastornos Mamarios y del Sistema Reprodutor**

*Desconocidos* galactorrea, ginecomastia

**Trastornos Generales y Condiciones en el lugar de la Administración**

*Desconocidos* Hipotermia

**Investigaciones**

*Desconocidos* intervalo QT prolongado del electrocardiograma, electroencefalograma anormal, aumento de peso

**SOBREDOSIS**

*Síntomas*

En general, los indicios y síntomas de sobredosificación con Orap 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 y arritmias ventriculares, que incluyen Torsade de Pointes. Cuando éstas son graves, pueden estar asociadas con hipotensión y colapso circulatorio.

DLH

JANSSEN CYTAS FARMACÉUTICA S.A.  
FARM. KEI BANG TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

4750



### *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 monitoreo electrocardiográfico debe comenzar inmediatamente y proseguirse debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares que incluyen Torsade de Pointes 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 casos 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 observación durante, por lo menos, 4 días.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Intoxicaciones:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777

### **PRESENTACIONES**

Envases con 20 comprimidos.

Elaborado por: Lusomedicamenta Sociedade Técnica Farmacéutica SA

Inportado y distribuido por: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Mendoza 1259 -1428- Buenos Aires-Argentina

Director Técnico: Georgina Rodriguez – Farmacéutica-Bioquímica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.678

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Los comprimidos de 2mg y 5 mg contienen lactosa en su formulación por lo tanto se recomienda consultar con su médico antes de ingerir estos productos.**

**CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C**

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

741

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.  
FARM. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA



Prospecto: Información para el Paciente

4750

**ORAP FORTE®**  
**ORAP 24®**  
**Pimozida**  
**Comprimidos**

Industria Portuguesa

Venta Bajo Receta Archivada – Lista IV

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.**

- ❖ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ❖ Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- ❖ Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- ❖ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. ¿Qué es ORAP y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ORAP?
3. ¿Cómo tomar ORAP?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de ORAP.
6. Información adicional.

**1. ¿QUÉ ES ORAP Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

ORAP pertenece al grupo de medicamentos llamados antipsicóticos.

- ❖ ORAP está indicado en esquizofrenia para el tratamiento de los síntomas y prevención de la recaída.
- ❖ ORAP se indica en otros trastornos psicóticos, como por ejemplo trastorno delirante.

**2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ORAP?**

**No tome ORAP si:**

- ❖ Tiene hipersensibilidad (alergia) conocida a alguno de sus componentes.
- ❖ Padece depresión.

744

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.  
FARM. LEI PING TSANG  
CC-DIRECCION TECNICA

- Padece enfermedad de Parkinson.
- Padece arritmias cardíacas (alteraciones del ritmo cardíaco) o las ha padecido.
- Sufre bradicardia (ritmo cardíaco lento) con síntomas.
- Está tomando otros medicamentos (ver apartado toma de otros medicamentos).

### Tenga especial cuidado con ORAP

- Si padece alguna enfermedad de hígado.
- Si padece alguna enfermedad de corazón o tiene historia familiar de problemas de corazón ó está tomando una medicina para el corazón, informe a su médico para que pueda controlar su estado de forma regular durante el tratamiento con ORAP.
- Si presenta un estado de agitación o ansiedad muy severo.
- Si presenta movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, rigidez muscular y cambios en la temperatura corporal.

### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

No debe combinar ORAP con ciertos medicamentos como:

- Azoles que se emplean para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos, como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol.
- Antibióticos llamados macrólidos tales como eritromicina, claritromicina, diritromicina o troleandomicina. Sin embargo, la combinación de ORAP con las formas tópicas de estas medicinas (ej.: cremas, lociones, óvulos vaginales) no representan ningún problema.
- Medicamentos anti-SIDA tales como ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir.
- Medicamentos antidepresivos como nefazodona, amitriptilina, maprotilina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina.
- Medicamentos para el tratamiento de enfermedades mentales tales como clorpromazina y sertindol.
- Medicamentos que tienen acción sobre el corazón tales como quinidina, disopiramida, procainamida, amiodarona, sotalol y bepridil.
- Ciertos antihistamínicos como astemizol y terfenadina.
- Cisaprida, un medicamento empleado en ciertos problemas digestivos.
- El antimalárico halofantrina.
- El antibiótico esparfloxacino.

ORAP puede alterar el efecto de los medicamentos para el tratamiento del Parkinson.

4750



### **Toma de ORAP con los alimentos y las bebidas**

ORAP incrementa el efecto del alcohol, por tanto debe evitar tomar alcohol mientras esté tomando este medicamento.  
Además, debería evitarse el empleo conjunto de jugo de pomelo y ORAP.

### **Embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada o dando de mamar consulte a su médico antes de tomar este medicamento

### **Conducción y uso de máquinas**

ORAP puede causar somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento. Ésta puede disminuir su estado de alerta y por tanto su habilidad para conducir, por lo cual solo debe manejar maquinaria peligrosa o conducir si su médico se lo permite.

### **3. ¿CÓMO TOMAR ORAP?**

Se recomienda para todos los pacientes una dosis única, preferiblemente por las mañanas. Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras distintas. Recuerde tomar su medicamento. Es muy importante que tome la dosis correcta de ORAP.

Su médico cambiará la dosis hasta encontrar la más adecuada para usted. Su médico le dirá, exactamente, cuantos comprimidos necesita usted.

#### Adultos

Para el tratamiento de la psicosis, la dosis inicial recomendada es de 2 a 4 miligramos (de medio a 1 comprimido de 4 miligramos) una vez al día. Su médico podrá aumentar la dosis gradualmente hasta obtener los efectos deseados. La dosis máxima diaria que se puede tomar es de 20 miligramos.

#### Ancianos

Se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial recomendada para adultos. Su médico podría ajustar la dosis dependiendo del efecto obtenido.

#### *Importante:*

Tenga en cuenta que se necesita algún tiempo antes de empezar a notar los efectos del medicamento, por lo tanto no interrumpa el tratamiento. Solamente si el médico se lo permite deje de tomar ORAP; si se interrumpe el tratamiento demasiado pronto, sin el consentimiento del médico, pueden volver a aparecer los problemas.

### **Si toma más ORAP del que debería**

*JLM*

JANSSEN-Cilag FARMACÉUTICA S.A.  
FARMACIA CHING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Si toma más Orap (Pimozida) del que debiera, vaya al hospital más cercano y consulte con los Centros de Toxicología de:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Nacional Prof. A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, ORAP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos incluyen:

*Efectos adversos frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):*

- Pérdida de apetito
- Anormalidades de la coordinación o movimientos musculares involuntarios (también conocidos como "síntomas extrapiramidales" o parkinsonismo), incluyendo movimientos lentos, rígidos o espasmódicos de las extremidades, cuello, cara, ojos o boca y lengua que pueden dar como resultado posturas involuntarias o expresiones faciales raras
- Depresión, dificultad en irse a dormir o permanecer despierto, inquietud o agitación
- Dificultad para permanecer quieto
- Rigidez muscular, rigidez de las articulaciones
- Mareo, somnolencia, dolor de cabeza, temblor, sueño profundo y prolongado
- Lenguaje mal articulado, lentitud
- Visión borrosa, giros de los ojos
- Sequedad de boca, excesiva producción de saliva, vómitos, estreñimiento
- Excesiva sudoración, piel grasienta
- Micción frecuente, micción excesiva por la noche
- Pérdida de períodos menstruales, impotencia o disfunción eréctil
- Hinchazón de la cara
- Cansancio extremo.

#### *Importante:*

Se debe acudir al médico inmediatamente si durante el tratamiento con ORAP se presentasen alguno de los siguientes síntomas: palpitaciones, mareos, desmayo, fiebre alta, rigidez muscular generalizada, respiración rápida, sudoración anormal o disminución de la alerta mental.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### 5. CONSERVACIÓN

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.  
FARM. LUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

4750



**Conservar entre 15°C y 30°C**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilice ORAP después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición

Orap 24

Cada comprimido de 2 mg contiene:

Pimozida 2,00 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz y Estearato de Calcio.

Cada comprimido de 5 mg contiene:

Pimozida 5,00 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz y Estearato de calcio.

Orap forte

Cada comprimido de 4 mg contiene:

Pimozida 4,00 mg

Excipientes: Fosfato de calcio dihidratado; Almidón de maíz; Celulosa microcristalina; Polividona; Talco; Aceite vegetal hidrogenado; Oxido férrico amarillo (E172) y Indigotindisulfonato sódico (E132).

Los comprimidos de 2mg y 5 mg contienen lactosa en su formulación por lo tanto se recomienda consultar con su médico antes de ingerir estos productos.

### Presentaciones

Envases con 20 comprimidos

*Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o bien, llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234*

74A

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.  
FARM. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

4750



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 33.678

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Elaborado en Lusomedicamenta Sociedade Técnica Farmacéutica S.A.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259 (1428), Ciudad de Buenos Aires,  
ARGENTINA.

**Fecha de última revisión:**

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.  
FARM. LUI NG TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

741