FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orap 1 mg, comprimidos.
Orap Fuerte 4 mg, comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Orap 1 mg, comprimidos
Cada comprimido contiene 1 mg de pimozida.
Excipientes: Almidón de maíz y colorante amarillo anaranjado S (E-110).

Orap Fuerte 4 mg, comprimidos
Cada comprimido contiene 4 mg de pimozida.
Excipiente: Almidón de maíz.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Orap 1 mg, comprimidos
Comprimido naranja, circular, biconvexo, con la inscripción "ORAP 1" en un lado.

Orap Fuerte 4 mg, comprimidos
Comprimido verde, circular, biconvexo, con la inscripción "ORAP 4" en un lado y ranurado en el otro lado. El comprimido puede dividirse en dos partes iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Orap/Orap Fuerte está indicado en el tratamiento de:
- psicosis agudas y crónicas
- trastornos de ansiedad (Ver sección 4.2)

4.2. Posología y forma de administración

Se recomienda para todos los pacientes una dosis única por las mañanas.
Ya que la respuesta individual a los fármacos antipsicóticos es variable, la dosificación se determinará de forma individual y se recomienda que se inicie el tratamiento y se valore bajo una estrecha supervisión médica.

- ***Psicosis***

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 alcanzar un nivel de efectos terapéuticos satisfactorio o hasta que se presenten unos efectos adversos excesivos. La dosis media de mantenimiento es de 6 mg al día con el intervalo habitual de 2 a 12 mg por día. La dosis máxima diaria es de 20 mg.

Los pacientes deben de ser controlados regularmente para asegurarse de que se está utilizando la dosis mínima eficaz.

- ***Trastornos de ansiedad***

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Adultos:
2 mg 1 vez al día, administrados en una toma única (2 comprimidos de Orap 1 mg).

Ancianos
La dosis de mantenimiento es la misma que en los adultos pero se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial recomendada para adultos.

Pacientes pediátricos
La dosis recomendada es la mitad de la dosis de adultos. En pacientes pediátricos menores de 3 años la experiencia es muy limitada.

4.3. Contraindicaciones

Orap/Orap Fuerte está contraindicado en pacientes con depresión del SNC, estados comatosos y en individuos que han mostrado, previamente, hipersensibilidad al fármaco. No se debe utilizar Orap/Orap Fuerte en trastornos depresivos o en síndrome de Parkinson.

Los pacientes con prolongación congénita del intervalo QT o historial familiar de este síndrome y los pacientes con historial de arritmias cardíacas o Torsade de Pointes no deben ser tratados con Orap/Orap Fuerte. Por lo tanto, se recomienda realizar un ECG previamente al tratamiento, con objeto de excluir estas posibilidades.

No debería emplearse Orap/Orap Fuerte en caso de prolongación del intervalo QT adquirida, así como administrado concomitantemente con fármacos de los que se conoce su efecto de prolongar el intervalo QT (Ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), ni en caso de hipocalemia o hipomagnesemia conocida o bradicardia clínicamente significativa.

Está contraindicado el uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP3A4, tales como antifúngicos azólicos, antivirales inhibidores de la proteasa**,** antibióticos macrólidos y nefazodona (Ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). También, está contraindicado el uso concomitante con fármacos que inhiben el CYP2D6, tales como quinidina.
La inhibición de los sistemas del citocromo P450, 2D6 y/o 3A4 podría dar como resultado la elevación de la concentración en sangre de pimozida e incrementar la posibilidad de prolongación del intervalo QT.

Está contraindicado el uso concomitante de Orap/Orap Fuerte con inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram. (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia
Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban medicamentos antipsicóticos atípicos, reveló en pacientes tratados con dicho medicamento, un riesgo de muerte de 1,6 a 1,7 veces el de los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado con placebo de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con este medicamento, fue alrededor de 4,5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardiaca y muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugirieron que, de forma similar a los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales, puede aumentar la mortalidad. No está clara la medida en la cual, los resultados de aumento de mortalidad en los estudios observacionales, pueden ser atribuidos al medicamento antipsicótico en comparación con alguna(s) característica(s) de los pacientes.

Monitorización cardiaca

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Ha habido informes muy raros de prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares, y Torsades de Pointes en pacientes sin factores de riesgo de prolongación del intervalo QT con la administración prolongada de dosis terapéuticas de pimozida, y en el caso de sobredosis. Se ha informado también de casos de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular (en ocasiones con resultados mortales) además de informes muy raros de muerte súbita y parada cardiaca.

Como con otros antipsicóticos, se ha informado de casos de muerte súbita inesperada con pimozida a las dosis recomendadas y en el caso de sobredosis. Debería realizarse un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con pimozida (ver también sección 4.3 Contraindicaciones), y repetirse periódicamente durante el tratamiento. Si aparecen cambios en la repolarización (prolongación del intervalo QT, cambios en la onda-T o desarrollo de la onda-U) o se desarrollan arritmias, la necesidad de tratamiento con pimozida debería ser revisada en estos pacientes. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados y se deben reducir las dosis de pimozida o discontinuar el fármaco. La pimozida deberá discontinuarse si el QT ó QTc excede de 500 mseg.

Como con otros neurolépticos, se aconseja precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, pacientes con una historia familiar de prolongación del QT, y en pacientes a los que se administra otros fármacos que prolongan el QT.

Síndrome neuroléptico maligno
Como con todos los fármacos antipsicóticos, Orap/Orap Fuerte se ha asociado con síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrática caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autonómica, alteración del estado de conciencia. La hipertermia es a menudo un signo temprano de este síndrome. El tratamiento antipsicótico deberá retirarse inmediatamente e instaurarse una monitorización cuidadosa y un tratamiento de soporte apropiado.

Discinesia tardía
Como con todos los agentes antipsicóticos, la discinesia tardía puede aparecer en algunos pacientes con tratamiento a largo plazo o después de la discontinuación del fármaco. El síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula. Las manifestaciones pueden ser permanentes en algunos pacientes. El síndrome podría ser enmascarado cuando el tratamiento se reestablece, cuando la dosis se incrementa o cuando se cambia a otro fármaco antipsicótico diferente. El tratamiento debería discontinuarse tan pronto como sea posible.

Convulsiones
Como con otros fármacos antipsicóticos, Orap/Orap Fuerte debe usarse con precaución en pacientes con un historial de convulsiones u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral convulsivo. Además, se han notificado convulsiones de tipo gran mal asociadas con Orap/Orap Fuerte.

Síntomas extrapiramidales
Como con todos los antipsicóticos, se pueden presentar síntomas extrapiramidales (ver sección 4.8 Reacciones Adversas). Pueden prescribirse, si se requiere, fármacos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico, pero no deberían prescribirse de forma rutinaria como una medida preventiva.

Genotipo CYP2D6
En un estudio clínico, los individuos con variantes genéticas que resultan en un metabolismo CYP2D6 lento (aproximadamente el 5 a 10 % de la población) mostraron concentraciones de pimozida más altas que los metabolizadores CYP2D6 rápidos. Las concentraciones observadas en los metabolizadores CYP2D6 lentos fueron similares a las observadas con los inhibidores fuertes del CYP2D6 como paroxetina (ver sección 4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Es de esperar que el tiempo para alcanzar el estado estacionario en la concentración de pimozida sea mayor (aproximadamente 2 semanas) en los metabolizadores CYP2D6 lentos debido a la prolongada vida media.

Enfermedad hepática

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Orap/Orap Fuerte se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad hepática, ya que pimozida se metaboliza en el hígado.

Cinética de respuesta/interrupción del tratamiento
En esquizofrenia, la respuesta conseguida con el tratamiento con antipsicóticos puede ser retardada. Si se interrumpe el tratamiento, los síntomas recurrentes pueden tardar en aparecer varias semanas o meses. En muy raras ocasiones, después de la interrupción brusca del tratamiento con fármacos antipsicóticos a altas dosis, se han descrito, síntomas agudos causados por esta interrupción, los cuales incluyen: náuseas, vómitos, signos de discinesia transitoria e insomnio. Se recomienda la interrupción gradual del tratamiento.

Regulación de la Temperatura Corporal
Se atribuye a los agentes antipsicóticos la alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central. Se recomienda especial atención a la hora de prescribir pimozida en aquellos pacientes que experimentaran condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, e.j., ejercicio enérgico, exposición a calor extremo, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o en riesgo de deshidratación.

Aumento de la actividad psicomotora
Los ensayos clínicos con pimozida indican que, no es o sólo lo es de forma poco eficaz en el tratamiento de la agitación, excitación y ansiedad grave.

Efectos hormonales
Al igual que otros medicamentos antipsicóticos, los efectos hormonales asociados a pimozida incluyen hiperprolactinemia, la cual puede causar galactorrea, ginecomastia, oligomenorrea o amenorrea, y disfunción eréctil (ver sección 4.8 Reacciones Adversas).

Tromboembolismo venoso
Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos.
Dado, que los pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo para el TEV, se deben identificar estos factores antes y durante el tratamiento con Orap/Orap Fuerte y adoptar medidas preventivas.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110).
Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de pimozida es catalizado principalmente por el citocromo P4503A4 (CYP3A4) y CYP2D6 y con menor implicación por el CYP1A2. Datos *in vitro* indican que los inhibidores especialmente potentes del sistema enzimático CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol), antivirales inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina, diritromicina o troleandromicina) y nefazodona podrían inhibir el metabolismo de pimozida dando como resultado una elevación marcada de los niveles plasmáticos de pimozida. Datos *in vitro*, también indicaron que el metabolismo de pimozida dependiente del CYP 2D6 disminuye con la quinidina. Los inhibidores selectivos de serotonina (paroxetina, fluoxetina) podrían inhibir también el metabolismo de pimozida a nivel del CYP 2D6. Los niveles elevados de pimozida pueden aumentar el riesgo de prolongación del QT. Está contraindicado el uso concomitante de pimozida con fármacos inhibidores de los citocromos P450, CYP 3A4 o CYP 2D6 (Ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Está contraindicado el uso concomitante de pimozida con fármacos de los que se conoce su efecto de prolongar el intervalo QT (ver sección 4.3 Contraindicaciones), incluyendo ciertos antiarrítmicos, como los de Clase IA (tales como quinidina, disopiramida, y procainamida) y los de Clase III (tales como amiodarona y sotalol), antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina), ciertos antidepresivos tetracíclicos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

(como maprotilina), otros fármacos antipsicóticos (como fenotiazinas y sertindol), ciertos antihistamínicos (tales como astemizol y terfenadina), cisaprida, bepridil, halofantrina y esparfloxacino. Esta lista es sólo indicativa y no es exhaustiva.

No administrar en combinación con fármacos causantes de alteraciones electrolíticas. Se deberá evitar el uso concomitante con diuréticos, en particular aquellos causantes de hipocalemia.

Como el zumo de pomelo inhibe el metabolismo de fármacos metabolizados por el CYP3A4, debería evitarse el empleo concomitante del zumo de pomelo y Orap/Orap Fuerte.

Un estudio *in vivo* de pimozida administrada en el momento en que se alcanza el estado de equilibrio con sertralina, reveló un incremento del 40 % en el AUC y la C_{max} de pimozida (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Un estudio *in vivo* de la co-administración de pimozida y citalopram reveló un incremento medio de los valores QTc de aproximadamente 10 milisegundos. Citalopram no alteró el AUC ni la C_{max} de pimozida (*ver sección 4.3 Contraindicaciones*).

Un estudio *in vivo* de la coadministración de pimozida (una dosis única de 2 mg) y paroxetina (60 mg diariamente) se asoció con un incremento medio de 151 % en el AUC de pimozida y 62 % en la C_{max} de pimozida (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Como CYP1A2 podía también influir en el metabolismo de Orap/Orap Fuerte, al prescribirse un tratamiento con este fármaco debería tenerse en cuenta las interacciones, teóricamente posibles, con inhibidores de este sistema enzimático tales como fluvoxamina.

Orap/Orap Fuerte podría debilitar en alguna medida y de forma dosis dependiente, el efecto antiparkinsoniano de la levodopa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se ha establecido la seguridad de uso de pimozida durante el embarazo. Por tanto, no se debería administrar a mujeres en edad fértil, en particular durante el primer trimestre del embarazo, a menos que, en opinión del médico, los beneficios esperados para el paciente superen el riesgo potencial para el feto.

Los datos en animales han mostrado alguna embriotoxicidad a niveles de dosis similares a la dosis máxima utilizada en humanos (DMUH). El retardo en el crecimiento fetal y la toxicidad fetal se observó a dosis de aproximadamente 6 veces la DMUH en base a mg/kg. No se han observado efectos teratogénicos.

La exposición de neonatos a antipsicóticos (incluido pimozida) durante el tercer trimestre de embarazo aumenta el riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de retirada, cuya gravedad puede variar después del parto. En neonatos estos síntomas pueden incluir agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de la alimentación.

Lactancia
Orap/Orap Fuerte se puede excretar en la leche humana. Si se considera indispensable el uso de Orap/Orap Fuerte, se debe discontinuar la lactancia natural.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Orap/Orap Fuerte puede alterar la capacidad de alerta especialmente durante los primeros días de tratamiento. Estos efectos pueden ser potenciados por el alcohol. Se debe advertir a los pacientes de los posibles riesgos de sedación y de que no deben conducir o manejar maquinaria durante el tratamiento hasta que se conozca su susceptibilidad individual.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son acontecimientos adversos que en base a la evaluación completa de la información disponible del acontecimiento adverso, se consideraron que estaban asociados al uso de pimozida. En los casos individuales no se puede establecer una relación causal con pimozida. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Datos del ensayo clínico

Datos de ensayos doble-ciego controlados con placebo – reacciones adversas notificadas con una incidencia ≥ 2 %

Se evaluó la seguridad de Orap/Orap Fuerte en 299 sujetos que participaron en 7 ensayos clínicos doble-ciego controlados con placebo. La información presentada en esta sección proviene de los datos agrupados. La población específica de pacientes en los diferentes ensayos consistía en pacientes con esquizofrenia, pacientes con psicosis límite o con trastornos del comportamiento.

En la Tabla 1 se muestran las Reacciones Adversas notificadas por ≥ 2 % de los sujetos tratados con Orap/Orap Fuerte en estos ensayos.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas por ≥ 2 % de los sujetos tratados con Orap/Orap Fuerte en 7 ensayos clínicos doble-ciego, controlados con placebo

Clase Sistema/Órgano Término preferido	**Orap/Orap Fuerte** (n=165) %	**PLACEBO** (n=134) %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	6	1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	7	2
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	11	6
Somnolencia	11	7
Dolor de cabeza	7	4
Temblor	4	1
Letargia	3	1
Trastornos oculares		
Visión borrosa	2	0
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	7	1
Sequedad de boca	5	2
Vómitos	3	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	13	7
Hiperactividad de las glándulas sebáceas	3	1
Trastornos renales y urinarios		
Nicturia	12	6
Poliuria	7	2
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Disfunción eréctil	2	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Postración	2	1

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Reacciones adversas -datos de ensayos controlados con comparador activo notificadas con una incidencia ≥ 2 %

Se evaluó la seguridad de Orap/Orap Fuerte en 303 pacientes que participaron en 11 estudios doble-ciego con comparador. La información presentada en esta sección fue obtenida de los datos agrupados. La población específica de pacientes en los diferentes ensayos consistía de pacientes (crónicos) con esquizofrenia o pacientes con otras psicosis.

En la Tabla 2 se proporcionan las Reacciones Adversas notificadas el ≥ 2 % de los sujetos tratados con Orap/Orap Fuerte en estos ensayos y no listados en la Tabla 1.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas por el ≥ 2 % de los sujetos tratados con Orap/Orap Fuerte en 11 Ensayos Clínicos (Estudios Doble-Ciego con comparador) de Orap/Orap Fuerte

Clase Sistema/Órgano Término preferido	**Orap/Orap Fuerte** (n=303) %
Trastornos psiquiátricos	
Depresión	2
Agitación	2
Inquietud	2
Trastornos del sistema nervioso	
Trastorno extrapiramidal	9
Acatisia	3
Trastornos gastrointestinales	
Hipersecreción salivar	7
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Rigidez muscular	9

Datos de ensayos clínicos controlados con comparador activo y placebo - reacciones adversas al notificadas con una incidencia < 2%

En la siguiente Tabla 3 se listan las Reacciones adversas adicionales que ocurrieron en <2% de los sujetos tratados con Orap/Orap Fuerte en cada uno de los dos estudios clínicos mencionados anteriormente.

Tabla 3. Reacciones Adversas notificadas en < 2% de los sujetos tratados con Orap/Orap Fuerte en Ensayos clínicos (Estudios doble-ciego controlados con placebo y comparador) de Orap/Orap Fuerte

Clase Sistema/Órgano Término preferido
Trastornos del sistema nervioso
Bradiquinesia
Rigidez en rueda dentada
Discinesia
Distonía
Disartria
Trastornos oculares
Giros oculares
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Espasmos musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Edema facial

Datos postcomercialización

En la Tabla 4 se incluyen los primeros efectos adversos identificados como Reacciones Adversas durante la experiencia postcomercialización con Orap/Orap Fuerte. En esta tabla, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a las tasas de notificación espontánea, con frecuencias proporcionadas de acuerdo al siguiente criterio:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 y < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 y < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 y < 1/1.000
Muy raras	< 1/10.000, incluyendo casos aislados

Tabla 4: Reacciones Adversas identificadas durante la experiencia postcomercialización con Orap/Orap Fuerte por categoría de frecuencia estimada del porcentaje de comunicaciones espontáneas

Trastornos endocrinos
Muy raras Hiperglicemia (en pacientes con diabetes preexistente), hiperprolactinemia, incremento de la prolactina en sangre

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy raras Hiponatremia

Trastornos psiquiátricos
Muy raras Disminución de la libido

Trastornos del sistema nervioso
Muy raras Síndrome neuroléptico maligno, convulsión de gran mal, discinesia tardía

Trastornos cardiacos
Muy raras Torsade de pointes, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy raras Urticaria, prurito, rash

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy raras Rigidez de la nuca

Trastornos renales y urinarios
Muy raras Glucosuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Muy raras Galactorrea, Ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy raras Hipotermia

Exploraciones complementarias

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Muy raras	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, electroencefalograma anormal, aumento de peso

Reacciones Adversas al Fármaco – Frecuencia desconocida
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales
Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6).

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de antipsicóticos – Frecuencia no conocida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos
En general, los signos y síntomas de una sobredosificación con Orap/Orap Fuerte podrían ser un aumento considerable de los efectos farmacológicos conocidos, siendo el más importante de éstos los síntomas extrapiramidales. Se deberá tener en cuenta el riesgo de arritmias cardíacas, posiblemente asociadas con prolongación del intervalo QT y las arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes. Si estas arritmias son graves, pueden estar asociadas con hipotensión y colapso circulatorio.

Tratamiento
No hay un antídoto específico para pimozida. Se recomienda mantenimiento de la vía aérea, y si fuera necesario respiración asistida. Se deberá llevar a cabo una continua monitorización electrocardiográfica debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, se deberá mantener hasta que el ECG vuelva a la normalidad. Las arritmias graves se deberán tratar con tratamientos antiarrítmicos apropiados. El colapso circulatorio y la hipotensión asociada pueden ser contrarrestados con medidas de soporte tales como fluidos intravenosos, concentrados de albúmina o plasma, y vasoconstrictores tales como dopamina o dobutamina.

En caso de síntomas extrapiramidales graves se deberá de administrar medicación antiparkinsoniana.

Dada la larga semivida de pimozida, los pacientes que han sufrido una sobredosis deberán de ser observados durante por lo menos 4 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicóticos, código ATC: N05AG02.

Pimozida es un derivado de la difenilbutilpiperidina con propiedades neurolépticas muy apropiadas para el control de la esquizofrenia crónica. Carece, relativamente de efectos sedantes y puede ser administrada en una única dosis diaria.

Pimozida mejora de forma selectiva los trastornos alucinatorios y delirantes. Favorece el contacto social, el interés, la iniciativa y la introspección. En estudios experimentales en personas inestables emocionalmente, pimozida ha demostrado mejorar la estabilidad emocional, la motivación, los logros y los sentimientos de bienestar.

Se asume que el mecanismo de acción básico de pimozida está relacionado con su acción en los receptores centrales aminérgicos. Parece que tiene una capacidad selectiva de bloquear los receptores centrales

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

dopaminérgicos, afectando solo a dosis altas a la rotación de la noradrenalina. También se presentan con pimozida los típicos efectos extrapiramidales de los otros neurolépticos, pero parece que presenta menos efectos autonómicos.

Con pimozida también se ha informado, como con otros neurolépticos de efectos endocrinos y de cambios en ECG.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de pimozida se absorbe más del 50 % de la dosis. Los niveles máximos en suero se presentan entre 6 a 8 horas (intervalo: 4-12 h) después de la administración de la dosis. Parece que pimozida sufre un significativo efecto metabólico de "primer paso".

Pimozida se metaboliza ampliamente en el hígado, fundamentalmente por N - dealquilación. 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. Solo una fracción muy pequeña de pimozida se excreta inalterada por la orina. La vía principal de eliminación de los metabolitos es la renal.

La semivida de eliminación media de pimozida en pacientes esquizofrénicos es de aproximadamente 55 horas. Hubo amplia diferencia interindividual en los pacientes estudiados, de hasta más de 10 veces en el área bajo la curva concentración - tiempo y en los niveles séricos. Dada la escasa correlación entre los niveles plasmáticos y las manifestaciones clínicas, no está clara la significación de estos hechos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de los estudios de mutagenicidad indican que no existe genotoxicidad. Los estudios de carcinogenicidad revelan que no hay una relación con tumores en ratas o en ratones machos, pero sí hay un aumento de la incidencia de adenomas pituitarios y adenocarcinomas de la glándula mamaria en ratones hembras. Se piensa que estos cambios histopatológicos en la glándula mamaria y la pituitaria son mediados por la prolactina y se han visto en roedores después de que sufrieran hiperprolactinemia debido a la administración de distintos fármacos neurolépticos, siendo cuestionable la relevancia en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Orap: Fosfato ácido cálcico dihidratado, almidón de maíz sin gluten, celulosa microcristalina, polividona K 30, talco, aceite de semillas de algodón hidrogenado, óxido férrico amarillo (E172), amarillo anaranjado S (E110).

Orap Fuerte: Fosfato ácido cálcico dihidratado, almidón de maíz sin gluten, celulosa microcristalina, polividona K 30, talco, aceite de semillas de algodón hidrogenado y colorantes (amarillo óxido férrico E172 y disulfonato sódico de indigotina E132 laca aluminio).

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

Orap: 3 años
Orap Fuerte: 3 años

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Orap se presenta en cajas con 30 y 75 comprimidos

Orap Fuerte se presenta en cajas con 20 comprimidos

Blisters: lámina de cloruro de polivinilo (PVC) y lámina de aluminio.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EUMEDICA N.V.
Chemin de la Nauwelette 1
BE-7170 Manage
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Orap 1 mg comprimidos: 49.503
Orap Fuerte 4 mg comprimidos: 49.504

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

02 de Noviembre de 1971/ 02 de Agosto de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2025

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS