BULA (CCDS 1110 + CCDS 0511)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Orap® comprimidos

pimozida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg de pimozida em embalagens com 20 comprimidos.

Comprimidos de 4 mg de pimozida em embalagens com 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Orap® 1 mg: Cada comprimido contém 1 mg de pimozida.

Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, corante amarelo laranja laca de alumínio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, óleo vegetal hidrogenado, óxido férrico, povidona e talco.

Orap® 4 mg: Cada comprimido contém 4 mg de pimozida.

Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, corante indigotina laca de alumínio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, óleo vegetal hidrogenado, óxido férrico, povidona *e* talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

As indicações de **Orap®** (pimozida) podem ser assim resumidas:

a) Na terapêutica antipsicótica de manutenção a longo termo, ambulatorial ou hospitalar;
b) Na terapêutica antipsicótica de manutenção, imediatamente após o estágio agudo, e na interfase de substituição dos neurolépticos clássicos;
c) Coadjuvante, associado a outros neurolépticos, nos estágios iniciais de tratamento;

d) Na instabilidade emocional neurótica.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A pimozida foi estudada em um estudo internacional[1]. Cento e oitenta pacientes psicóticos crônicos em 36 centros, de 8 países e 3 continentes. O estudo foi conduzido em cinco etapas:

- Etapa I: seleção dos pacientes. Todos os pacientes estavam sob tratamento de manutenção com neurolépticos clássicos (geralmente com haloperidol e/ou clorpromazina);
- Etapa II: descontinuação do tratamento de manutenção clássico até recaída. Pacientes sem recaída em quatro semanas foram excluídos do estudo;
- Etapa III: reinstituição do tratamento de manutenção clássico;
- Etapa IV: substituição de todos os tratamentos com antipsicóticos e antiparkinsoniano por uma dose diária de pimozida (dose mediana: 6 mg);
- Etapa V: avaliação duplo-cega de pimozida (manutenção da dose ótima individual determinada na Etapa IV, comparado com placebo).

Os resultados mostraram que todos os 180 pacientes demonstraram sinais de deterioração clínica dentro de quatro semanas após interrupção do tratamento de manutenção com um neuroléptico clássico. Dos 154 pacientes que notadamente melhoraram, 141 entraram no estudo duplo-cego, controlado por placebo: 84 dos quais tiveram recaída, dentro do previsto, quatro semanas após a descontinuação da pimozida (P = 9,8X10-25, teoria binomial). Análises estatísticas do item 36 da escala de avaliação dos 84 pacientes que completaram o estudo com sucesso e dos 26 pacientes que deterioraram durante o tratamento com a pimozida demonstraram que a pimozida produziu benefícios adicionais aos pacientes que foram sensíveis aos efeitos antipsicóticos e de socialização dos neurolépticos clássicos. Pacientes que não foram responsivos aos efeitos incisivos dos neurolépticos, mas presumivelmente se beneficiaram dos efeitos de contenção ou sedativos, deterioraram quando tratados com pimozida. A pimozida aparentemente é um medicamento de escolha para tratamento de manutenção de longa duração de pacientes psicóticos crônicos.

A segurança e eficácia de pimozida nos indivíduos com esquizofrenia foi investigada em um estudo duplo-cego controlado por placebo[2]. Oitenta homens e mulheres com esquizofrenia crônica, com idade entre 20 e 60 anos, foram divididos em cinco grupos: pimozida 3 mg uma vez ao dia, pimozida 6 mg uma vez ao dia, trifluoperazina 5 mg três vezes ao dia, trifluoperazina 15 mg uma vez ao dia e placebo. Os pacientes foram comparados antes, durante e após os 70 dias do período do estudo usando escalas de sintomas psiquiátricos e

do comportamento, e escala de avaliação de sintomas extrapiramidais. Os resultados demonstraram que análises da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) feitas ao final do período de 70 dias de tratamento não apresentaram heterogeneidade significativa nos cinco grupos tratados. Adicionalmente ao escore total, quatro itens que pareciam ser mais facilmente observáveis foram analisados. Estes itens foram: distanciamento emocional, afeto embotado, desorganização conceitual e maneirismo e postura. As comparações simultâneas não alcançaram níveis significativos para nenhum destes itens. Contudo, a análise de covariância do total dos escores na Escala de Observação e Avaliação das Enfermeiras dos Pacientes Internados [Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE)] revelaram diferença significativa ($p<0,01$) no efeito dos cinco medicamentos no comportamento dos pacientes. A trifluoperazina 15 mg uma vez ao dia e a pimozida 3 mg diariamente não diferem nas comparações dois a dois com placebo. Todos os pacientes nestes grupos de tratamento deterioraram em algum grau (Figura 1). Entretanto, a pimozida 6 mg e a trifluoperazina 5 mg três vezes ao dia provaram ser superiores ao placebo ($p<0,05$ e $p<0,01$, respectivamente, Figura 1). Não houve, no entanto, diferença significativa entre estes dois grupos de tratamento. Os pacientes recebendo pimozida 6 mg e trifluoperazina 5 mg três vezes ao dia gradualmente melhoraram ao longo dos 70 dias de estudo (Figura 2). Houve também diferença significativa dos cinco medicamentos no efeito quanto aos sintomas extrapiramidais na escala de avaliação dos cinco medicamentos ($p<0,01$). Os pacientes que receberam trifluoperazina 15 mg em uma dose diária ou pimozida 3 ou 6 mg melhoraram, estatisticamente, em comparação com o grupo placebo, que deteriorou (Figura 3). Estes resultados, apesar de aparentemente paradoxais, parecem demonstrar que neurolépticos eficazes protegem dos sintomas extrapiramidais pacientes que receberam medicamentos psicotrópicos por um período prolongado. Quando distonia e discinesia foram estudadas separadamente do escore total, todos os quatro medicamentos foram estatisticamente superiores ao placebo com valores p de 0,05 e 0,01, respectivamente (Figura 4). A pimozida 6 mg uma vez ao dia e a trifluoperazina 5 mg três vezes ao dia, provaram que são medicamentos antipsicóticos eficazes, enquanto protegem pacientes que receberam medicamentos psicotrópicos durante um período de prolongado de distonia e discinesia.

Figura 1: Efeito do tratamento no comportamento (NOSIE)

Escore de melhora total

Média corrigida

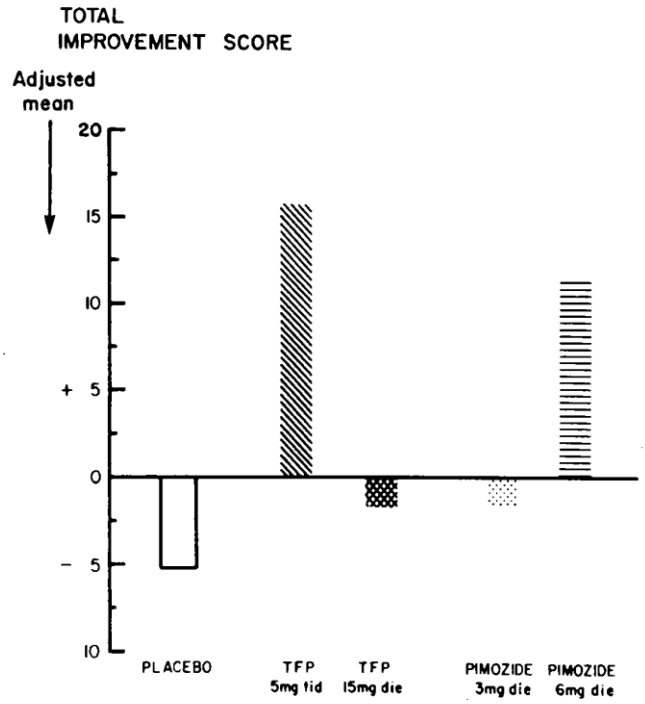

Fig. 1. Treatment effect on behavior (N.O.S.I.E.).

Figura 2: Efeito do tratamento no comportamento (NOSIE)

Total

Média

Escore

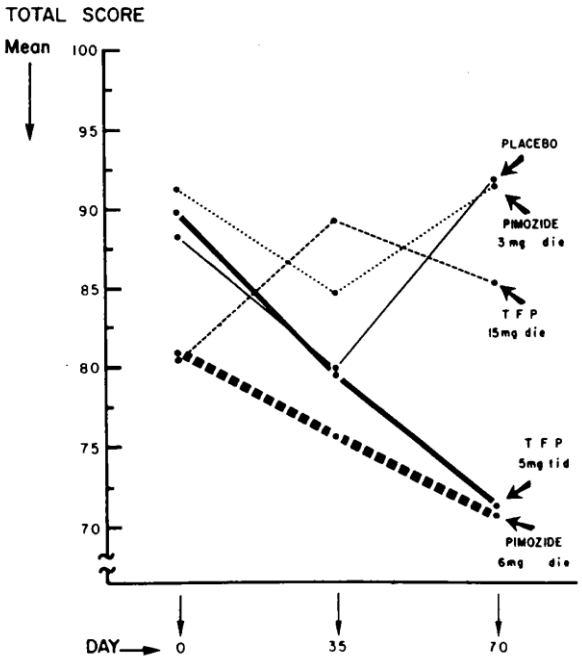

Fig. 2. Treatment effect on behavior (N.O.S.I.E.).

Figura 3: Efeito do tratamento no sistema extrapiramidal na escala de avaliação

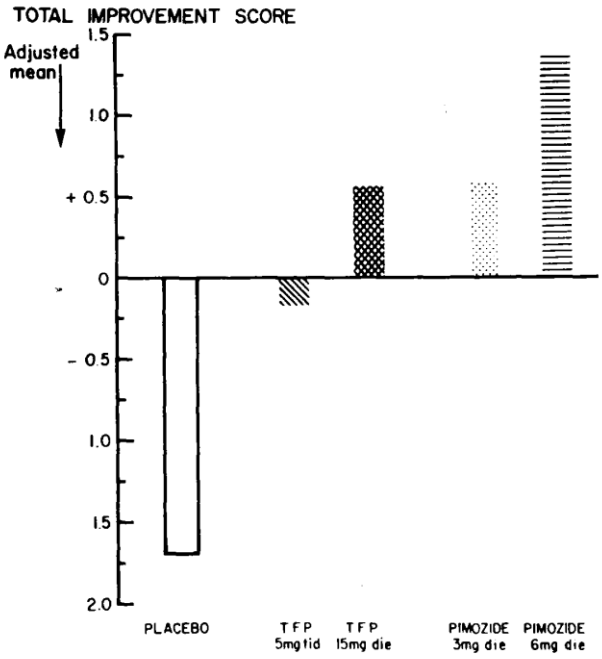

Fig. 3. Treatment effect on the extra-pyramidal system rating scale (B.E.P.).

Figura 4: Efeito do tratamento na distonia e discinesia

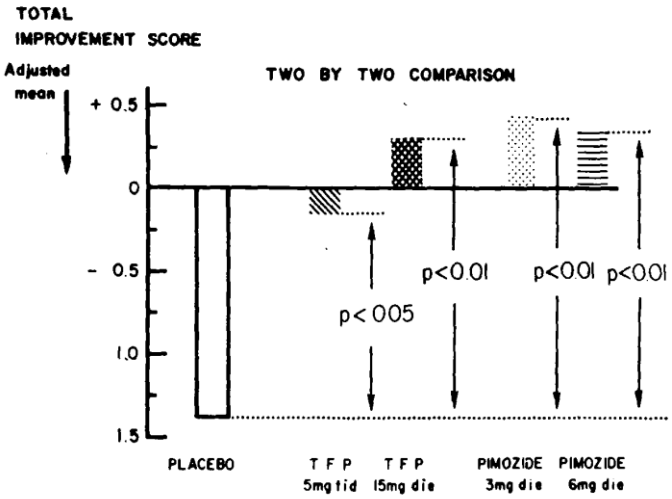

Fig. 4. Treatment effect on dystonia and dyskinesia.

Em um estudo duplo-cego controlado por placebo[3], a eficácia da pimozida na manutenção e tratamento de ressocialização em pacientes esquizofrênicos crônicos não internados foi avaliada, usando a tioridazina como medicamento referência. Quarenta mulheres esquizofrênicas crônicas (entre 24 e 60 anos de idade) pacientes do Centro de Saúde Mental em Norman, Oklahoma foram incluídas. Todas estavam em boa condição física e foram

mantidas por ao menos 3 meses, com medicação, não internadas. Quinze pacientes receberam pimozida, quinze pacientes receberam tioridazina e dez pacientes receberam placebo. A dose média diária foi de 5,5 mg de pimozida (faixa de 2 a 16 mg), 188,8 mg de tioridazina (faixa de 75 a 375 mg) e 3,3 cápsulas de placebo (faixa de 1 a 10). A tioridazina em dose única oral, não excedendo 375 mg/dia e pimozida em dose única oral, não excedendo 16 mg/dia por 6 meses demonstraram ser efetivas nos tratamentos de manutenção comparados com placebo. O desenho do estudo foi baseado na retrogressão antecipada dos indivíduos tratados com placebo durante período de 6 meses do estudo, o que refletiu em 5 e 9 (56%) “falhas de tratamento” no grupo placebo quando comparados com 2 e 14 (14%) e 2 e 12 (17%) nos grupos da tioridazina e pimozida, respectivamente. Adicionalmente, em alguns casos, a avaliação de melhora acima da linha de base foi notada em ambos grupos de medicamentos, particularmente na impressão global (p=0,05). Os efeitos adversos mais comumente observados com tioridazina foram sedação, anormalidades da função hepática e no eletrocardiograma. Cefaleia e inquietação ocorreram em sua maioria com pimozida. Sintomas extrapiramidais e insônia foram observados mais comumente nos pacientes tratados com pimozida que em indivíduos igualmente tratados com placebo.

Referências

1. N23 - Brugmans, J. A multicentric clinical evaluation to Pimozide. Preliminary report. Acta Neurologica et Psychiatrica Bélgica 68, 875-887, 1968.

2. N5184 - G. Pinard, Y. Prénoveau, W. Fliesen et al. Pimozide: A Comparative Study in the Treatment of Chronic Schizophrenic Patients. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, 6/1, p.22-27, 1972.

3. N6804 - Clark ML, Huber UK, Hill P et al. Pimozide in chronic schizophrenic outpatients. Diseases of the nervous system 36 (3), p. 137-141, 1975.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Orap® contém pimozida, um derivado difenilbutilpiperidínico. A pimozida possui atividade neuroléptica, que tem se mostrado útil no tratamento e controle de pacientes esquizofrênicos em fase crônica. Pode ser administrada em dose única diária e sua possibilidade de provocar sedação é discreta.

Orap® melhora seletivamente os distúrbios da percepção e ideação, promovendo um maior contato social, interesse, iniciativa e discernimento.

Em estudos com pacientes emocionalmente instáveis, **Orap®** demonstrou que é possível se obter uma estabilização emocional e melhora da motivação, realizações e sensação de bem-estar.

Admite-se que o mecanismo básico de ação da pimozida relaciona-se à propriedade de bloquear seletivamente os receptores dopaminérgicos centrais tendo ação noradrenérgica apenas em doses elevadas.

Os efeitos extrapiramidais típicos de outros compostos neurolépticos também são observados com pimozida, porém têm ocorrido menos efeitos colaterais autonômicos. Da mesma maneira que com outros neurolépticos, também foram descritos efeitos endócrinos e alterações eletrocardiográficas com o uso da pimozida.

Dados pré-clínicos

Os resultados de estudos de mutagenicidade não indicam genotoxicidade. Os estudos de carcinogenicidade não revelaram tumores relacionados ao tratamento em ratos ou camundongos machos, mas o aumento na incidência de adenomas pituitários e adenocarcinomas da glândula mamária em fêmeas de camundongo. Acredita-se que estes achados histopatológicos na glândula mamária e na pituitária sejam mediados pela prolactina e eles ocorrem em roedores após hiperprolactinemia causada por uma variedade de fármacos neurolépticos, sendo questionável a sua relevância para os seres humanos.

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a pimozida bloqueia o canal hERG cardíaco e prolonga a duração do potencial de ação em corações isolados perfundidos. Estes efeitos no canal hERG podem ser atenuados pelo efeito bloqueador da pimozida nos canais de cálcio L. Um prolongamento significativo do intervalo QT foi demonstrado em um número de

estudos *in vivo* em animais com administração de pimozida intravenosa ou oral. As doses que prolongaram o intervalo QT não causaram arritmias.

Propriedades Farmacocinéticas

Quanto ao seu perfil farmacocinético, mais de 50% da dose administrada por via oral é absorvida, com os picos plasmáticos ocorrendo geralmente após 6 a 8 horas. O fármaco sofre um significativo efeito de primeira passagem no fígado, é extensamente metabolizado, sendo identificados dois metabólitos principais, sem atividade antipsicótica.

A via mais importante de eliminação dos metabólitos é a renal. Em pacientes esquizofrênicos, a meia-vida de eliminação situou-se em aproximadamente 55 horas.

Observaram-se grandes variações individuais entre os pacientes estudados, de mais de dez vezes, em relação às áreas sob a curva dos níveis séricos e também quanto aos picos dos níveis séricos. O significado dessas variações não parece muito claro, uma vez que há pouca correlação entre os níveis plasmáticos e os resultados clínicos.

CONTRAINDICAÇÕES

Orap® (pimozida) está contraindicado em quadros de depressão do sistema nervoso central, estados comatosos e em indivíduos que tenham apresentado, previamente, hipersensibilidade a esse medicamento. Não deve ser utilizado em distúrbios depressivos ou na Doença de Parkinson. **Orap®** também está contraindicado em pacientes com quadro congênito de alargamento do segmento QT do eletrocardiograma ou com um histórico familiar desta síndrome, e em pacientes com antecedentes de arritmias cardíacas ou Torsade de Pointes. Consequentemente, recomenda-se a realização de um ECG antes do tratamento, para excluir a presença dessas condições.

Orap® não deve ser utilizado em casos de intervalo QT longo adquirido, como o associado ao uso concomitante de drogas conhecidas por prolongar o intervalo QT, em hipopotassemia ou hipomagnesemia conhecidas e em bradicardia clinicamente significante.

O uso concomitante de drogas inibidoras do CYP 3A4 tais como antimicóticos azólicos, inibidores da protease do HIV, antibióticos macrolídeos e nefazodona é contraindicado. O uso concomitante de drogas inibidoras de CYP 2D6 tais como quinidina, também é contraindicado. A inibição de cada um ou de ambos sistemas do citocromo P450 pode resultar na elevação da concentração sanguínea de pimozida e aumento da possibilidade de prolongamento do intervalo QT.

É contraindicado o uso concomitante de **Orap®** com inibidores da recaptação de serotonina tais como: sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Aumento da mortalidade em pacientes idosos com psicose relacionada à demência

Pacientes com psicose relacionada à demência, tratados com medicamentos antipsicóticos possuem um risco aumentado de morte. Análises de dezessete estudos controlados por placebo (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaram um risco de morte 1,6 a 1,7 vezes maior do que o risco de morte dos pacientes tratados com placebo. Ao longo do andamento de 10 semanas de um estudo controlado, a taxa de mortes em pacientes tratados com medicamento foi próxima de 4,5%, comparada com a taxa de valor próximo de 2,6% no grupo placebo. Contudo, as causas de morte foram variadas, sendo que a maioria das mortes pareceu ser de natureza tanto cardiovascular (por exemplo, falência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (por exemplo, pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, semelhantemente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a extensão em que os achados de aumento de mortalidade em estudos observacionais pode ser atribuída a algumas características dos pacientes ou ao medicamento antipsicótico.

Monitorização cardíaca

Existem relatos muito raros de prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular e “Torsade de Pointes” em pacientes sem riscos de prolongamento do intervalo QT com administração de doses terapêuticas de pimozida e em situações de superdose. Taquicardia ventricular e fibrilação ventricular (em alguns casos fatais) também foram relatados; além de relatos muito raros de morte súbita e parada cardíaca.

Como outros neurolépticos, casos súbitos de morte inesperada foram relatados com pimozida, nas doses recomendadas e em casos de superdose. Eletrocardiograma deve ser realizado no início do tratamento, assim como periodicamente durante o tratamento. Se aparecerem alterações na repolarização (prolongamento do intervalo QT, mudança no desenvolvimento das ondas T ou U) ou desenvolvimento de arritmias a necessidade de tratamento com pimozida nestes pacientes deve ser reconsiderada. Eles devem ser monitorados e suas doses de pimozida devem ser reduzidas ou descontinuadas. Se QT ou QTc exceder 500 msec o medicamento deve ser descontinuado.

Síndrome Neuroléptica Maligna

Igualmente como ocorre com outros medicamentos antipsicóticos, **Orap®** tem sido associado com a presença de Síndrome Neuroléptica Maligna, uma reação idiossincrásica caracterizada por hipertemia, rigidez muscular generalizada, instabilidade autonômica, alteração da consciência. Geralmente, a hipertermia é um sinal inicial desta síndrome. O tratamento antipsicótico deve ser imediatamente suspenso instituindo-se monitorização cuidadosa e medidas terapêuticas gerais para manutenção dos sinais vitais.

Discinesia tardia

Como acontece com agentes antipiosicóticos, pode surgir quadro de discinesia tardia em alguns pacientes durante tratamentos prolongados ou após a descontinuação do tratamento. A síndrome caracteriza-se principalmente por movimentos rítmicos e involuntários da língua, face, boca e mandíbula. As manifestações podem ser permanentes em alguns pacientes. Esta síndrome pode ser mascarada quando se reinicia o tratamento, quando se aumenta a dose ou quando há troca para outro antipsicótico. O tratamento deve ser descontinuado assim que possível.

Crises epilépticas

Como outros antipsicóticos, **Orap®** deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de crises epilépticas e outras condições que podem diminuir o limiar de crises epilépticas. Adicionalmente, crises epilépticas do tipo grande mal foram relatadas em associação com **Orap®.**

Sintomas extrapiramidais

Como todos neurolépticos, sintomas extrapiramidais podem ocorrer. Fármacos antiparkinsonianos do tipo colinérgico podem ser prescritos se necessários, mas não devem ser prescritos rotineiramente como medida preventiva.

Doenças hepáticas

Deve-se ter cautela em casos de doenças hepáticas porque a pimozida é metabolizada pelo fígado.

Tempo para resposta terapêutica - Condições para interrupção do tratamento

Na esquizofrenia, a resposta à terapêutica antipsicótica pode demorar um certo período de tempo. Quando se suspende o antipsicótico, o reaparecimento dos sintomas pode tardar várias semanas ou mesmo meses.

Após a interrupção abrupta de medicamentos antipsicóticos em altas doses, têm sido descritos, em raras ocasiões, quadros agudos de abstinência, com sintomas como náuseas, vômitos, insônia e sinais transitórios de discinesia. Recomenda-se, portanto, que a interrupção do tratamento seja gradual.

Regulação da temperatura corpórea

Interrupção da habilidade do corpo em reduzir a temperatura foi atribuída a agentes antipsicóticos. É recomendado cuidados especiais quando a pimozida é prescrita a pacientes que serão submetidos a condições que contribuem para elevação da temperatura corpórea, por exemplo: exercícios vigorosos, exposição a altas temperaturas, receber concomitantemente medicação com atividade anticolinérgica ou exposição à desidratação.

Pacientes com aumento da atividade psicomotora

Estudos clínicos com pimozida mostram ausência de eficácia ou um efeito apenas discreto em pacientes com agitação, excitação e ansiedade grave.

Efeitos endócrinos

Efeitos hormonais de drogas antipsicóticas neurolépticas incluem: hiperprolactinemia que pode causar galactorreia, ginecomastia, oligomenorreia ou amenorreia e disfunção erétil.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Orap® pode reduzir a capacidade de atenção, principalmente no início do tratamento, redução essa que pode ser potencializada pela ingestão de bebidas alcoólicas. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas

Uso na gravidez (Categoria C) e lactação

Ainda não se estabeleceu a segurança da utilização da pimozida durante a gravidez. Assim, o medicamento não deve ser administrado a gestantes, particularmente no primeiro trimestre

de gestação, a menos que, na opinião do médico responsável pelo tratamento, os benefícios esperados superem o risco potencial para o feto.

A pimozida é excretada pelo leite materno, não devendo ser empregada durante a lactação.

Dados em animais mostraram certa embriotoxicidade a doses em níveis similares aos níveis máximos em humanos. Retardo no crescimento fetal e toxicidade fetal foram observadas nas doses em níveis próximos a 6 vezes ao nível máximo em humanos.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo pimozida) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A pimozida é metabolizada principalmente via sistema enzimático da isoenzima 3A4 (CYP 3a4) do citocromo P450 e mais discretamente via isoenzima 2D6. Dados *in vitro* indicam que especialmente inibidores potentes do sistema de isoenzimas 3A4, tais como antimicóticos azólicos, inibidores da protease do HIV, antibióticos macrolídeos e nefazodona, inibem o metabolismo da pimozida, resultando em níveis plasmáticos marcantemente elevados da pimozida. Dados *in vitro* também indicaram que a quinidina diminui o metabolismo da pimozida dependente da isoenzima 2D6. Níveis elevados de pimozida podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. O uso concomitante de pimozida com medicamentos que sabidamente inibem o citocromo P450 CYP 3A4 ou CYP 2D6 é contraindicado.

Uso concomitante de pimozida com drogas conhecidas por prolongar o intervalo QT também é contraindicado. Alguns exemplos incluem certos antiarrítmicos, como aqueles da classe IA (quinidina, disopiramida e procainamida) e da classe III (amiodarona e sotalol), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), certos antidepressivos tetracíclicos (maprotilina), certos medicamentos antipsicóticos (fenotiazinas e o sertindol), certos anti-histamínicos (astemizol e terfenadina), cisaprida, bepridil, halofantrina e esparfloxacino. Esta lista é apenas informativa e não se esgota por si.

Não administre pimozida em combinação com drogas que causam alteração eletrolítica.

Uso concomitante com diuréticos deve ser evitado, em particular os que causam hipocalemia.

Como o suco de “grapefruit” (pomelo ou toranja) é conhecido por inibir o metabolismo de drogas metabolizadas pelo CYP3A4, o consumo concomitante do suco de grapefruit com **Orap®** deve ser evitado.

Um estudo in vivo com pimozida adicionada ao estado de equilíbrio da sertralina revelou um aumento de 40% na AUC (área sob a curva) e $C_{máx}$ da pimozida.

Em um estudo *in vivo* da co-administração da pimozida com citalopram resultou num aumento médio nos valores de QTc de aproximadamente 10 milisegundos. O citalopram não alterou a AUC e a $C_{máx}$ da pimozida.

Um estudo *in vivo* da co-administração de pimozida (dose única de 2 mg) e paroxetina (60 mg diários) foi associado com um aumento médio de 151% na AUC da pimozida e 62% no $C_{máx}$ da pimozida.

Como o CYP1A2 também pode colaborar para o metabolismo de **Orap®**, ao prescrever, o médico deve estar atento ao potencial teórico de interação medicamentosa com inibidores deste sistema enzimático.

Orap® pode, de um modo dose-relacionado, diminuir o efeito antiparkinsoniano da levodopa.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Orap®** em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Os comprimidos de **Orap®** 1 mg possuem coloração alaranjada e são circulares.

Os comprimidos de **Orap®** 4 mg possuem coloração verde e são circulares.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Indica-se uma dose diária, pela manhã, para todos os pacientes. Uma vez que a resposta individual aos agentes antipsicóticos é variável, a dose ideal deve ser estabelecida para cada paciente, por meio de supervisão clínica rigorosa e ajustes posológicos necessários.

Adultos

A dose inicialmente recomendada para pacientes com esquizofrenia crônica é de 2 a 4 mg por dia, com aumentos semanais de 2 a 4 mg, até que se obtenha um efeito terapêutico considerado satisfatório ou que apareçam reações adversas importantes. A dose média de manutenção situa-se em torno de 6 mg diários, variando entre 2 e 12 mg por dia. A dose máxima permitida é de 20 mg. Os pacientes devem ser encaminhados regularmente, para que o médico se certifique de que a dose eficaz mínima está sendo utilizada.

Pacientes idosos

A dose de manutenção é a mesma que para os adultos, contudo recomenda-se começar com metade da dose inicial proposta para os adultos.

Crianças

A dose recomendada é a metade da utilizada em adultos. A experiência de uso em crianças abaixo de 3 anos é muito limitada.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos duplo-cegos placebo controlados - Reações Adversas ao Medicamento relatadas com incidência ≥2%

A segurança de **Orap®** foi avaliada em 299 indivíduos que participaram de 7 estudos clínicos duplo-cegos controlados com placebo. A informação desta seção é proveniente de dados agrupados. A população específica de pacientes nestes diferentes estudos consiste de pacientes com esquizofrenia, pacientes com psicose “borderline” ou com distúrbios do comportamento.

As Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) relatadas por ≥2% dos indivíduos tratados com **Orap®** nestes estudos clínicos estão demonstradas na Tabela 1**.**

Tabela 1. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por ≥2% dos indivíduos tratados com **Orap®** em 7 estudos clínicos duplo-cegos, controlados com placebo

Sistemas/Classe de órgão Termos usual	**Orap®** **(n=165)** **%**	**Placebo** **(n=134)** **%**
Distúrbio do metabolismo e da nutrição		
Anorexia	6	1
Distúrbios psiquiátricos		
Insônia	7	2
Distúrbios do sistema nervoso		
Vertigem	11	6
Sonolência	11	7
Cefaleia	7	4
Tremor	4	1
Letargia	3	1
Distúrbios oculares		
Visão embaçada	2	0
Distúrbios gastrintestinais		
Constipação	7	1
Boca seca	5	2
Vômito	3	1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Hiperhidrose	13	7
Hipertividade das glândulas sebáceas	3	1
Distúrbios renais e urinários		
Noctúria	12	6
Polaciúria	7	2
Distúrbios no sistema reprodutor e mamas		
Disfunção erétil	2	1
Distúrbios gerais e condição do local de administração		
Prostração	2	1

Dados controlados com comparador ativo - Reações Adversas ao Medicamento relatadas com incidência ≥2%

A segurança de **Orap®** foi avaliada em 303 pacientes que participaram em 11 estudos duplo-cegos com comparadores ativos. A informação presente nesta seção é proveniente de dados

agrupados. A população específica de pacientes nestes diferentes estudos consiste de pacientes com esquizofrenia ou pacientes com outras psicoses.

As Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) relatadas por ≥2% dos indivíduos tratados com **Orap**® nestes estudos clínicos e não listadas na Tabela 1 estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por ≥2% dos indivíduos tratados com **Orap**® em 11 estudos clínicos (Estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo)

Sistemas	**Orap**® (n=303) %
Distúrbios psiquiátricos	
Depressão	2
Agitação	2
Inquietação	2
Distúrbios do sistema nervoso	
Distúrbios extrapiramidais	9
Acatisia	3
Distúrbios gastrintestinais	
Hipersecreção salivar	7
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	
Rigidez muscular	9

Dados de estudos controlados com placebo e comparador ativo - Reações Adversas ao Medicamento relatadas com incidência <2%.

As reações adversas adicionais que ocorreram em <2% dos indivíduos tratados com **Orap**® em ambos os estudos clínicos acima estão listadas na Tabela 3.

Tabela 3. Reações Adversas ao Medicamento relatadas por <2% dos indivíduos tratados com **Orap**® em estudos duplo-cegos controlados com placebo ou comparador

Sistemas

Distúrbios do sistema nervoso

Bradicinesia

Rigidez de roda denteada

Discinesia

Distonia

Disartria

Distúrbios oculares

Crise oculógira

Distúrbios musculoesqueléticos ou do tecido subcutâneo

Espasmos musculares

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas

Amenorreia

Distúrbios gerais e condições do local de aplicação

Edema de face

Dados pós-comercialização

Eventos adversos inicialmente identificados como RAMs durante o período de pós-comercialização com **Orap**® estão apresentados a seguir.

Reação muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados:

Distúrbios endócrinos: hiperglicemia (em pacientes com diabetes pré-existente), hiperprolactinemia, aumento da prolactina sanguínea;

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hiponatremia;

Distúrbios psiquiátricos: diminuição da libido;

Distúrbios do sistema nervoso: síndrome neuroléptica maligna, convulsão do tipo grande mal, discinesia tardia;

Distúrbios cardíacos: “Torsade de Pointes”, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular;

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: urticária, prurido, erupção cutânea;

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: rigidez da nuca;

Distúrbios renais e urinários: glicosúria;

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: galactorreia, ginecomastia;

Distúrbios gerais e condições do local de administração: hipotermia;

Investigações: prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma, anormalidades no encefalograma, aumento de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sintomas

De modo geral, os sintomas e sinais da superdose com **Orap®** constituem-se em efeitos exagerados de suas conhecidas ações farmacológicas, sendo mais evidentes as reações extrapiramidais. Deve também ser levado em consideração o risco de arritmias cardíacas, possivelmente associadas com prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular incluindo Torsade de Pointes. Que caso sejam importantes, podem acompanhar-se de hipotensão e choque.

Tratamento

Não há antídoto específico para a pimozida. Recomenda-se lavagem gástrica e manutenção da permeabilidade das vias aéreas, inclusive com ventilação assistida, se necessário. A monitorização eletrocardiográfica deve ser feita enquanto existir risco de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular incluindo Torsade de Pointes após a suspeita diagnóstica, persistindo até que o traçado retorne a níveis normais. Arritmias graves devem ser tratadas com antiarrítmicos apropriados. A hipotensão e eventualmente choque devem ser controlados por medidas corretivas gerais, tais como a administração de líquidos por via intravenosa, plasma ou albumina, ou de vasoconstritores, como dopamina ou dobutamina. Quando estiverem presentes sintomas extrapiramidais intensos, deve-se administrar terapia antiparkinsoniana.

Em virtude da longa meia-vida da pimozida, os pacientes que ingerirem uma superdose devem permanecer em observação durante 4 dias

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.0006

Farm.Resp.: Marcos R. Pereira CRF-SP n° 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.

Estrada Consiglieri Pedroso, 69 - Queluz de Baixo, Portugal

Importado e Embalado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos, SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda Sob Prescrição Médica.

Só Pode Ser Vendido com Retenção da Receita.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/08/2012.