Caripral 1,5/3/6

Cariprazina 1,5/3/6 mg

Baliarda

Expendio bajo receta archivada
Industria Argentina
Cápsulas

FORMULA:
Caripral 1,5
Cada cápsula contiene:
Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 1,63 mg) 1,5 mg.
Excipientes: almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.
Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo de quinolina (CI 47005), amarillo ocaso (CI 15985).
Caripral 3
Cada cápsula contiene:
Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 3,26 mg) 3 mg.
Excipientes: almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.
Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo ocaso (CI 15985).
Caripral 6
Cada cápsula contiene:
Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 6,52 mg) 6 mg.
Excipientes: almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.
Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo de quinolina (CI 47005), azul brillante (CI 42090), amarillo ocaso (CI 15985).

ACCION TERAPEUTICA:
Antipsicótico atípico. (Código ATC: N05AX15).

INDICACIONES:
- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos.
- Tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I (DSM IV), en adultos.
- Tratamiento de los episodios depresivos asociados al Trastorno Bipolar I (DSM IV), en adultos.
- Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV) como terapia adyuvante con antidepresivos, en adultos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES
ACCION FARMACOLOGICA
Mecanismo de acción:
El mecanismo de acción de cariprazina es desconocido. Sin embargo, la eficacia de cariprazina podría estar mediada a través de la combinación del agonismo parcial de los receptores centrales dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos tipo 1 ($5\text{-}HT_{1A}$) junto con el antagonismo de los receptores serotoninérgicos tipo 2 ($5\text{-}HT_{2A}$).
Cariprazina y sus dos metabolitos activos, desmetil cariprazina (DCAR) y didesmetil cariprazina (DDCAR), muestran afinidad por los mismos receptores.
FARMACODINAMIA:
Cariprazina es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D_2 y D_3 (con alta afinidad en su unión) y de los receptores serotoninérgicos $5\text{-}HT_{1A}$. Actúa además como antagonista de los receptores serotoninérgicos $5\text{-}HT_{2B}$ y $5\text{-}HT_{2A}$ (con alta y moderada afinidad en su unión) e histaminérgicos H_1.
Posee una baja afinidad por los receptores $5\text{-}HT_{2C}$ y adrenérgicos α_{1A} y no tiene afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos.
Efecto en el intervalo QTc: con dosis 3 veces superior a la dosis máxima recomendada, cariprazina no prolonga de manera clínicamente relevante el intervalo QTc.
FARMACOCINETICA:
Absorción: tras la administración de una única dosis por vía oral, la C_{max} se alcanza aproximadamente 3-6 horas después de la toma. La toma conjunta de una dosis de 1,5 mg con un alimento rico en grasas, no tiene efecto sobre la C_{max} ni el ABC.
Distribución: la unión a proteínas plasmáticas de cariprazina y sus metabolitos activos, DCAR y DDCAR, es de 91-97% aproximadamente.
Metabolismo: cariprazina sufre un extenso metabolismo hepático, es metabolizada vía CYP3A4 y en menor medida por el CYP2D6, a sus metabolitos activos.
DCAR adicionalmente se metaboliza vía CYP3A4 y CYP2D6 a DDCAR. Luego, DDCAR es metabolizado vía CYP3A4 a metabolitos hidroxilados.
Eliminación: luego de la administración de 12,5 mg de cariprazina, una vez al día, durante 27 días, aproximadamente un 21% se excreta en orina. Alrededor de 1,2% de la dosis administrada se excreta sin cambios.
Situaciones clínicas particulares:
Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada que recibieron una dosis de 0,5 mg o 1 mg de cariprazina durante 14 días, se observó un aumento del 25% en la concentración plasmática de la droga y una disminución de aproximadamente 20 a 30% de los metabolitos activos, DCAR y DDCAR.
Insuficiencia renal: cariprazina y sus metabolitos son escasamente eliminados en orina. El análisis farmacocinético no demostró relación entre el clearance plasmático y el clearance de creatinina.
Pacientes que fuman: cariprazina no es sustrato de CYP1A2, por lo tanto, en pacientes que fuman los parámetros farmacocinéticos no se verán modificados.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:
Información general de administración: el producto se administra por vía oral. Debido a su elevada vida media tanto de la droga como de sus metabolitos, los cambios en la dosis de cariprazina no se reflejan en plasma durante varias semanas. Se debe monitorear a los pacientes durante las semanas posteriores al inicio del tratamiento y ante un ajuste de dosis.
En estudios clínicos controlados, de corta duración, dosis superiores a 6 mg/día no demostraron ser más eficaces que dosis inferiores, y se han asociado a reacciones adversas
- Tratamiento de la esquizofrenia, en adultos:
La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2° día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de 1,5 a 3 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 1,5 a 6 mg/día.
La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.
- Tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I, en adultos:
La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2° día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de 1,5 a 3 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 3 a 6 mg/día.
La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.
- Tratamiento de los episodios depresivos asociados al Trastorno Bipolar I, en adultos:
La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a 3 mg/día, en el día 15 de iniciado el tratamiento.
La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día.
-Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, como terapia adyuvante con antidepresivos, en adultos:
La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a 3 mg/día, en el día 15 de iniciado el tratamiento. En estudios clínicos, se ha observado que la titulación de la dosis a intervalos inferiores a 14 días, resultó en una mayor incidencia de reacciones adversas.
La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día.
Situaciones posológicas particulares:
Pacientes de edad avanzada: debido a que pacientes de edad avanzada pueden ser propensos a desarrollar problemas cardíacos, renales y hepáticos, se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible.
Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no es necesario realizar un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de cariprazina.
Insuficiencia renal: no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa, no se recomienda el uso de cariprazina.
Pacientes que fuman: no es necesario realizar un ajuste de dosis en estos pacientes.
Tratamiento con inhibidores de CYP3A4:
- En pacientes que con dosis establecidas de cariprazina inician un tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 (como ketoconazol): puede ser necesario reducir a la mitad la dosis de cariprazina. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. En pacientes en tratamiento con dosis de 4,5 mg diarios, se debe reducir la dosis a 1,5 o 3 mg diarios, en pacientes en tratamiento con dosis de 1,5 mg diarios, la dosis puede ajustase a días alternos. En caso de discontinuar el inhibidor de CYP3A4, la dosis de cariprazina debe aumentarse al nivel original.
- En pacientes que con dosis establecidas de inhibidores de CYP3A4 inician un tratamiento con cariprazina: la dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día el 1° día y el 3° día. No administrar la dosis el 2° día. A partir del 4° día en adelante, se debe administrar 1,5 mg/día, pudiendo luego elevarse la dosis hasta un máximo de 3 mg/día.
En caso de discontinuar el inhibidor de CYP3A4, la dosis de cariprazina debe aumentarse al nivel original.
Tratamiento con inductores de CYP3A4: el uso concomitante de cariprazina con inductores de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, rifampicina) no ha sido estudiado, por lo tanto, no se recomienda.
Discontinuación del tratamiento: la disminución de la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos, como consecuencia de la discontinuación del tratamiento, puede no verse reflejada inmediatamente en los pacientes. Luego de una semana, la disminución de la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos es del 50%.
No se ha recolectado sistemáticamente información específica acerca del cambio de otro antipsicótico a cariprazina, o de la administración concomitante.
Modo de administración:
Las cápsulas pueden administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a cariprazina o a cualquiera de los componentes del producto. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir rash cutáneo, prurito, urticaria y signos de angioedema (como inflamación de la lengua, inflamación de los labios, edema facial, edema faríngeo, hinchazón de la cara).

ADVERTENCIAS:
Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: un análisis de 17 estudios clínicos controlados con placebo (duración promedio = 10 semanas) en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia reveló un aumento del riesgo de muerte de aproximadamente 1,6 a 1,7 veces en el grupo tratado con drogas antipsicóticas atípicas, en comparación con el grupo que recibió placebo. Durante el curso de un estudio clínico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de muerte fue de alrededor de 4,5% en los pacientes que recibieron un tratamiento activo y de 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, en su mayoría estuvieron asociadas a eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y muerte súbita), e infecciones (neumonía).

Cariprazina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Ideación y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes: en estudios clínicos controlados con antidepresivos (ISRS y de otras clases) en pacientes adultos (aprox. 77.000) y pediátricos (aprox. 4.500) se ha observado un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con placebo. El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se incrementa en pacientes jóvenes (menores de 24 años) para la mayoría de antidepresivos estudiados; y en pacientes con trastorno depresivo la incidencia es mayor.

Se desconoce si el riesgo de ideación y comportamiento suicida aumenta durante el tratamiento a largo plazo o de mantenimiento (más de 4 meses de duración), en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes. Sin embargo, estudios clínicos de mantenimiento controlados con placebo en adultos con trastorno depresivo mayor, muestran que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación, deben ser estrechamente monitoreados en busca de signos de empeoramiento clínico, ideación suicida o cambio inusual en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento o en los períodos de aumento o disminución de la dosis.

Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, inclusive la posibilidad de suspender la medicación, en aquellos pacientes cuya depresión ha empeorado o que estén experimentando tendencias suicidas o síntomas potencialmente precursores de empeoramiento de la depresión o de tendencias suicidas emergentes, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio abrupto, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación a la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Reacciones adversas cerebrovasculares, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: en estudios clínicos, controlados con placebo, de risperidona, aripiprazol y olanzapina, en pacientes de edad avanzada con demencia, se encontró un incremento con respecto al grupo placebo en la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio), incluyendo casos fatales.

Cariprazina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): en asociación con el uso de antipsicóticos, se han reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como el síndrome neuroléptico maligno. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (tensión arterial y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis, y arritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis), y falla renal aguda.

El tratamiento de SNM incluye: discontinuación inmediata de cariprazina, tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico.

Disquinesia tardía: en pacientes tratados con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento con un antipsicótico, en que pacientes es más probable este síndrome.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga antipsicótica. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque más raramente, luego de períodos de tratamiento relativamente cortos, a dosis bajas o luego de la discontinuación del tratamiento.

No se conoce tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico.

Los antipsicóticos por sí mismos, pueden disminuir los signos y síntomas de este síndrome y por lo tanto enmascarar el proceso subyacente.

La prescripción de cariprazina debe tender a minimizar el riesgo de disquinesia tardía.

El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo.

En pacientes que requieran tratamiento crónico con cariprazina, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con cariprazina, debe considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Hiperglucemia y diabetes mellitus: en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina, se ha reportado hiperglucemia y, en algunos casos, cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte. En pacientes con riesgo de diabetes mellitus (como obesidad, antecedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes deberán ser monitoreados durante tratamientos a largo plazo.

En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 6 y 8 semanas en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar (depresión o manía) respectivamente, se observó que los cambios en los niveles de glucosa en ayunas (de normal a alta, y en el límite) fueron similares, en pacientes tratados con cariprazina, con respecto al grupo placebo.

En dos estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 6 semanas, en pacientes con trastorno depresivo mayor, se observó que los cambios en los niveles de glucosa en ayunas (de normal a alta) fue mayor en pacientes tratados con 3 mg/día de cariprazina + terapia antidepresiva (3,2%) respecto a pacientes tratados con 1,5 mg/día de cariprazina + terapia antidepresiva (2%) y al grupo placebo (1,3%). No obstante, los cambios en los niveles de glucosa (en el límite), fue similar en los pacientes tratados con cariprazina con respecto al grupo placebo.

En estudios abiertos a largo plazo, cariprazina se asoció con un incremento en los niveles de glucosa.

Dislipidemia: se han observado alteraciones en los niveles lipídicos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 6 y 8 semanas, en pacientes con esquizofrenia, desorden bipolar (depresión o manía) respectivamente, tratados con cariprazina, se observaron niveles similares de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, con respecto a placebo.

En dos estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 6 semanas, en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con cariprazina, se observaron niveles similares de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, con respecto a placebo.

Aumento de peso: se ha observado un aumento del peso corporal con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina. Se recomienda realizar un monitoreo del peso periódicamente.

En estudios clínicos controlados con placebo, con una duración de 6 semanas en pacientes con esquizofrenia, se reportó un incremento ≥ 7% del peso corporal en el 17% de los pacientes tratados con cariprazina, en comparación con el grupo placebo (5% de los pacientes).

En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 3 semanas en pacientes con manía bipolar, se reportó un incremento ≥ 7% del peso corporal en el 3% de los pacientes tratados con cariprazina, en comparación con el grupo placebo (2% de los pacientes).

En estudios clínicos controlados con placebo, con una duración entre 6 y 8 semanas en pacientes con desorden bipolar, se reportó un incremento ≥ 7% del peso corporal en el 3% de los pacientes tratados con cariprazina, en comparación con el grupo placebo (1% de los pacientes).

En estudios no controlados a largo plazo, en pacientes con esquizofrenia, cariprazina se asoció con un aumento de 1,2 kg a la semana 12 y de 2,5 kg a la semana 48 de tratamiento.

En estudios clínicos controlados con placebo, con una duración de 6 y 8 semanas en pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó un incremento ≥ 7% del peso corporal en el 2% y en el 3% de los pacientes tratados con cariprazina + terapia antidepresiva, respectivamente, en comparación con el grupo placebo (1% y 2%, respectivamente).

En estudios abiertos, a largo plazo, en pacientes con trastorno depresivo mayor, cariprazina se asoció con un aumento de 1,7 kg a la semana 26.

PRECAUCIONES:

Hipotensión ortostática y síncope: los antipsicóticos atípicos pueden causar hipotensión ortostática y síncope, especialmente durante el inicio del tratamiento y el período de titulación de la dosis. En estudios clínicos, la hipotensión ortostática sintomática fue infrecuente y poco frecuente con cariprazina y cariprazina vs. placebo, respectivamente. No se ha observado síncope.

Se debe monitorear periódicamente la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto del miocardio o isquemia, falla cardíaca o anormalidades en la conducción cardíaca), enfermedades cerebrovasculares, y condiciones que puedan predisponer a una hipotensión como deshidratación, hipovolemia y tratamientos con antihipertensivos.

Caídas: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina, pueden presentarse caídas y en consecuencia fracturas óseas u otras lesiones. El riesgo de caídas estaría relacionado con hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, así como con factores que puedan elevar el riesgo subyacente de caídas. Los pacientes con patologías, condiciones o tratamientos que puedan elevar este riesgo, deberán completar evaluaciones de riesgo al iniciar el tratamiento y en tratamientos a largo plazo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina, se han reportado leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento leucocitario preexistente o un bajo recuento absoluto de neutrófilos y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente del recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con cariprazina y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos o síntomas. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto < 1000 / mm^3) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.

Convulsiones: se han reportado convulsiones con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina.

El producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como la enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.

Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha reportado somnolencia (hipersomnia, sedación y somnolencia) en el 7% de los pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina (vs. el 6% del grupo placebo). En el 8% de los pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, se ha reportado somnolencia

(vs. el 4% del grupo placebo). En el 7% de los pacientes con depresión bipolar tratados con cariprazina, se ha reportado somnolencia (vs. el 4% del grupo placebo). En el 6% y en el 11% de los pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con cariprazina, se ha reportado somnolencia (vs. el 4% y el 6% del grupo placebo), en estudios de 6 y 8 semanas, respectivamente.
Dado que cariprazina, como otros antipsicóticos, tiene el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.
Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la capacidad para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe cariprazina a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).
Disfagia: se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. Se ha reportado disfagia con el uso de cariprazina.
Cariprazina y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas cuidadosamente ante el riesgo de neumonía por aspiración.
Abuso y dependencia: cariprazina no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos. No obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia de cariprazina.
Poblaciones especiales:
Pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en pacientes pediátricos.
Pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos de cariprazina, no incluyeron un número significativo de pacientes mayores de 65 años, por lo tanto, no se pudieron determinar diferencias en la eficacia y seguridad entre este grupo de pacientes y el grupo de adultos jóvenes.
Embarazo: no hay estudios adecuados y bien controlados de cariprazina en mujeres embarazadas. Neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto. Se han reportado en esos neonatos casos de: agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno en la alimentación. La gravedad de estas complicaciones fue variada.
Con la administración de cariprazina en ratas durante el período de organogénesis se observaron malformaciones, disminución de la supervivencia postnatal y retraso en el desarrollo con dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos (6 mg/día). Sin embargo, cariprazina no ha demostrado efectos teratogénicos en conejos con dosis hasta 4,6 veces la dosis recomendada en humanos.
Asimismo, se observó una disminución del peso corporal fetal, un retraso de la osificación y un incremento en la incidencia de anomalías leves del tejido blando.
No habiendo estudios adecuados y bien controlados del uso de cariprazina en embarazadas, no se recomienda el uso del producto durante el embarazo.
Lactancia: se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. No obstante, en estudios en animales se ha observado que la droga se excreta en la leche de ratas lactantes. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes, se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, dependiendo de la importancia de cariprazina para la madre que amamanta.
Interacciones medicamentosas:
Inhibidores potentes de CYP3A4: la administración conjunta de cariprazina con inhibidores potentes de CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol), puede incrementar la concentración plasmática de cariprazina y su metabolito activo (DDCAR). Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis cuando se administra cariprazina conjuntamente con un inhibidor potente de CYP3A4.
La administración concomitante de cariprazina (0,5 mg/día) y ketoconazol (400 mg /día), produce un incremento de la C_{max} y el $ABC_{0\text{-}24h}$ de cariprazina en 3,5 y 4 veces, respectivamente. Asimismo, se observó un incremento de 1,5 veces de la C_{max} y el $ABC_{0\text{-}24h}$ de DDCAR y una disminución de un tercio de la C_{max} y el $ABC_{0\text{-}24h}$ de DCAR.
Inductores de CYP3A4: el uso concomitante de cariprazina con inductores de CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina) no ha sido estudiada y se desconocen sus efectos. Por lo tanto, se recomienda no administrar de manera conjunta cariprazina con inductores del CYP3A4.
Inhibidores de CYP2D6: el uso concomitante de cariprazina con inhibidores de CYP2D6 no afecta la farmacocinética de cariprazina, de DCAR ni de DDCAR.
Inhibidores de la bomba de protones: la administración conjunta de pantoprazol (40 mg/día) y cariprazina (6 mg/día) en pacientes con esquizofrenia por un período de 15 días, no afectó la C_{max} ni el $ABC_{0\text{-}24h}$ el estado estacionario de cariprazina. De manera similar, no se observaron cambios significativos en la exposición a DDCAR ni a DCAR.
Estudios in vitro: se ha observado que cariprazina y sus principales metabolitos activos, no inducen las enzimas CYP1A2 ni CYP3A4, y son inhibidores débiles de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. Cariprazina también resultó ser un inhibidor leve de CYP2C19, CYP2A6 y CYP2E1.
Cariprazina y sus principales metabolitos activos no son sustratos de la glicoproteína P (P-gp), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) tipo 1B1 e 1B3 ni de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).
Cariprazina y sus principales metabolitos activos son inhibidores pobres o nulos de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, transportador de cationes orgánicos OCT2 y, transportador de aniones orgánicos OAT1 y OAT3. Los principales metabolitos activos son inhibidores pobres del transportador de la P-gp a pesar de que cariprazina inhiba la P-gp (basado en las concentraciones gastrointestinales luego de altas dosis *in vitro*). Por lo tanto, basado en estudios *in vitro*, es poco probable que cariprazina pueda causar interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2, OAT1 y OAT3.

REACCIONES ADVERSAS:
La seguridad de cariprazina ha sido evaluada en aproximadamente 6722 pacientes en estudios clínicos.
No se observaron reacciones adversas que llevaran a la discontinuación del tratamiento (con una frecuencia ≥ 2% y al menos el doble que con placebo), en estudios clínicos controlados de corta duración, en pacientes con esquizofrenia o en pacientes con depresión bipolar.
Acatisia, fue la única reacción adversa con una incidencia ≥ 2%, que llevó a la discontinuación del tratamiento en pacientes con manía bipolar (afectó al 12% de los pacientes en comparación con el 7% del grupo placebo) y en pacientes con trastorno depresivo mayor (afectó al 6% de los pacientes en comparación con el 3% del grupo placebo).
Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia > 5% y al menos el doble que con placebo), en pacientes con esquizofrenia, fueron: síntomas extrapiramidales y acatisia.
Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia > 5% y al menos el doble que con placebo), en pacientes con manía bipolar, fueron: síntomas extrapiramidales, acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia e inquietud.
Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia > 5% y al menos el doble que con placebo), en pacientes con depresión bipolar, fueron: náuseas, acatisia, inquietud, síntomas extrapiramidales.
Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia > 5% y al menos el doble que con placebo), en pacientes con trastorno depresivo mayor, fueron: acatisia, náuseas e insomnio (en estudios clínicos de 6 semanas de duración), y fatiga, estreñimiento, náuseas, aumento del apetito, mareo, insomnio y síntomas extrapiramidales (en un estudio clínico de 8 semanas de duración).
Con una incidencia ≥ 2% y superior a placebo se han reportado las siguientes reacciones adversas:

	Esquizofrenia	*Manía Bipolar*	*Depresión Bipolar*	Trastorno depresivo mayor (terapia adyuvante con antidepresivos)
Cardíacas	taquicardia	taquicardia		palpitaciones
Vasculares	hipertensión	hipertensión		
Gastrointestinales	dolor abdominal, constipación, diarrea, sequedad bucal, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor dental	náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, dolor dental	náuseas	náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal
Respiratorias	tos	odinofagia		
Infecciones	nasofaringitis, infección del tracto urinario			nasofaringitis
De laboratorio	CPK sérica elevada, enzimas hepáticas elevadas, aumento de peso	CPK sérica elevada, enzimas hepáticas elevadas, aumento de peso	aumento de peso	aumento de peso
Visuales		visión borrosa		visión borrosa
Dermatológicas	reacciones alérgicas			hiperhidrosis
Metabólicas y nutricionales	disminución del apetito	disminución del apetito	aumento del apetito	aumento del apetito
Músculo-esqueléticas	artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades	dolor de espalda, dolor en las extremidades		dolor de espalda, mialgia
Neurológicas	acatisia, síntomas extrapiramidales, cefalea, somnolencia, mareo	acatisia, síntomas extrapiramidales, cefalea, mareo, somnolencia	acatisia, síntomas extrapiramidales, mareo, somnolencia	acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia, mareo
Psiquiátricas	agitación, insomnio, inquietud, ansiedad	insomnio, inquietud	insomnio, inquietud	insomnio, inquietud, ansiedad, agitación
Otras	fatiga	fatiga, pirexia	fatiga	fatiga, edemas

Otras reacciones adversas observadas fueron:
Gastrointestinales: Poco frecuentes: reflujo gastroesofágico, gastritis.
Hepatobiliares: Raras: hepatitis.
Metabólicas y nutricionales: Frecuentes: disminución del apetito.

Poco frecuente: hiponatremia.
Musculoesqueléticas: Raras: rabdomiolisis.
Neurológicas: Raras: accidente cerebrovascular isquémico.
Psiquiátricas: Poco frecuentes: tendencia suicida, ideación suicida. *Raras:* suicidio.
Renales: Poco frecuentes: polaquiuria.
Dermatológicas: Poco frecuentes: hiperhidrosis.
Distonía: se han observado síntomas de distonía (como espasmo de los músculos del cuello, opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y protrusión de la lengua), durante los primeros días de tratamiento con antipsicóticos, especialmente a altas dosis.
Síntomas extrapiramidales y acatisia: en estudios clínicos, la incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) en pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina fue del 17% (vs. 8% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,3% de los pacientes (vs. 0,2% del grupo placebo).
La incidencia de acatisia en pacientes con esquizofrenia fue del 11% (vs. 4% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,5% de los pacientes (vs. 0,2% del grupo placebo).
En pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, la incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) fue del 28% (vs. 12% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 1% de los pacientes (vs. 0,2% del grupo placebo).
La incidencia de acatisia en pacientes con manía bipolar fue del 20% (vs. 5% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 2% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo).
La incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) en pacientes con depresión bipolar fue del 4% (vs. 2% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,4% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo).
La incidencia de acatisia en pacientes con depresión bipolar fue del 8% (vs. 2% del grupo placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 1,5% de los pacientes (vs. 0% del que recibió grupo placebo).
En pacientes con trastorno depresivo mayor bajo tratamiento adyuvante con antidepresivos tratados con cariprazina, la incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) fue del 6% (vs. 4% del grupo que recibió placebo) en estudios de 6 semanas de duración y del 12% (vs. 5% del grupo que recibió placebo) en estudio de 8 semanas de duración. Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,3% y en el 1% de los pacientes (vs. 0,6% y 0,4% del grupo placebo), en estudios de 6 y 8 semanas de duración, respectivamente. La incidencia de acatisia e inquietud, en pacientes con trastorno depresivo mayor fue del 12% (vs. 4% del grupo que recibió placebo) en estudios de 6 semanas de duración y del 22% (vs. 6% del grupo que recibió placebo) en estudio de 8 semanas de duración. Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 2% y en el 3% de los pacientes (vs. 0,4% y 0% del grupo placebo) en estudios de 6 y 8 semanas de duración, respectivamente.
Cambios en los signos vitales: el tratamiento con dosis altas de cariprazina se asoció con un incremento en la presión arterial diastólica supina en pacientes con esquizofrenia.
Cataratas: en estudios no controlados a largo plazo, la incidencia de cataratas en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar fue de 0,1% y 0,2%, respectivamente.
Cambios en los parámetros de laboratorio: en estudios clínicos, en pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones (> 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas en aproximadamente el 1% - 2% de los pacientes (vs. 1% del grupo que recibió placebo).
En pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones (> 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas en aproximadamente el 2% - 4% de los pacientes (vs. 2% del grupo que recibió placebo).
En pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones (> 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas en aproximadamente el 0% - 1% de los pacientes (vs. 0% del grupo que recibió placebo).
En estudios clínicos de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones en la creatinfosfoquinasa (CPK) (≥ 1000 U/L) en aproximadamente el 4% - 6% de los pacientes (vs. 4% del grupo que recibió placebo).
En estudios clínicos de 3 semanas de duración, en pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones de CPK (≥ 1000 U/L) en aproximadamente el 4% (al igual que el grupo que recibió placebo).
En estudios clínicos de entre 6 y 8 semanas de duración, en pacientes con depresión bipolar tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones de CPK (≥ 1000 U/L) en aproximadamente el 0,2% - 1% de los pacientes (vs. 0,2% del grupo que recibió placebo).
En estudios clínicos de 6 semanas de duración, en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones de CPK (≥ 1000 U/L) en aproximadamente el 0,6% - 0,8% de los pacientes (vs. 0% del grupo que recibió placebo).
Reportes postcomercialización: desde la introducción de cariprazina en el mercado se ha reportado la siguiente reacción adversa: trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo (síndrome de Stevens Johnson).

SOBREDOSIFICACION:
La experiencia precomercialización incluye un reporte de sobredosis aguda accidental con dosis de 48 mg/día de cariprazina, observándose hipotensión ortostática y sedación. El paciente se recuperó el mismo día.
Tratamiento sintomático: no se conoce antídoto específico de cariprazina. En caso de una sobredosis, deberán instituirse medidas de soporte apropiadas y considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del:
Hospital Posadas
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
(011) 4962-2247 / 6666

Caripral 1,5 - 3 - 6 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

PRESENTACION:
Caripral 1,5:
Envases conteniendo 30 cápsulas.

Cápsulas de gelatina rígida, tapa amarilla y cuerpo blanco.

Caripral 3:
Envases conteniendo 30 cápsulas.

Cápsulas de gelatina rígida, tapa naranja y cuerpo blanco.

Caripral 6:
Envases conteniendo 30 cápsulas.

Cápsulas de gelatina rígida, tapa verde y cuerpo blanco.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica".

CONSERVACION:
Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

SIN GLUTEN

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58.808
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.
Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Noviembre 2023.

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000298