

Caripral 1,5 / 3 / 6



Cariprazina 1,5 / 3 / 6 mg

Baliarda

Ecuador / Rep. Dominicana / Guatemala / Paraguay:
Venta bajo receta médica

Uruguay: Venta bajo receta profesional

Industria Argentina

Cápsulas duras

Vía oral

FORMULA:

Caripral 1,5:

Cada cápsula dura contiene:

Cariprazina clorhidrato (equivalente a 1,5 mg de cariprazina base) 1,63 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 oceano (CI 15985).

Caripral 3:

Cada cápsula dura contiene:

Cariprazina clorhidrato (equivalente a 3 mg de cariprazina base) 3,26 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo oceano (CI 15985).

Caripral 6:

Cada cápsula dura contiene:

Cariprazina clorhidrato (equivalente a 6 mg de cariprazina base) 6,52 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 oceano (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.

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 (D₂) y serotoninérgicos tipo 1 (5-HT_{1A}) junto con el antagonismo de los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-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 D₂ y D₃ (con alta afinidad en su unión) y de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. Actúa además como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B} y 5-HT_{2A} (con alta y moderada afinidad en su unión) y histamínergicos H₁. Posee una baja afinidad por los receptores 5-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 t_{1/2} 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:

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 la 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 inicien 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 clíni-

cos no se verán modificados.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Información general de administración: el producto se administra por vía oral. Debido a la 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.

Cariprazina y sus dos metabolitos activos, desmetil cariprazina (DCAR) y didesmetil cariprazina (DDCAR), muestran afinidad por los mismos receptores.

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 (DSM-IV) en adultos: La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2º 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 (DSM-IV) en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2º 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.

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 t_{1/2} 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:

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: 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.

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 inicien 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 clíni-

ca 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 ajustarse a días alternos. En caso de discontinuar el inhibidor de CYP3A4, la dosis de cariprazina debe aumentarse al nivel original.

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.

- 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 1º día y el 3º día. No administrar la dosis el 2º día. A partir del 4º día en adelante, se debe administrar 1,5 mg/día; luego incrementar a una dosis máxima de 3 mg/día.

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 (DSM-IV) en adultos: La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2º 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 (DSM-IV) en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2º 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.

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 t_{1/2} 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:

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: 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.

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 inicien 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 clíni-

(abdominal) 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 disquinesicos 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.

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 menor, muestran que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

En estudios clínicos controlados con placebo, con una duración de 6 a 8 semanas, en pacientes con esquizofrenia, se reportó un aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con placebo.

Incremento de peso: se ha observado un aumento del peso corporal (de 1 a 2 kg) en pacientes tratados con cariprazina.

En estudios clínicos controlados con placebo, con una duración de 6 a 8 semanas en pacientes con esquizofrenia, se reportó un incremento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con placebo.

En estudios clínicos controlados con placebo, con una duración de 3 semanas en pacientes con manía bipolar, se reportó un incremento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con placebo.

uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina, se ha 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 / mm³) 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). 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:

Empleo pediátrico: no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en pacientes pediátricos.

Empleo en 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 estos neonatos casos de: agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, distres 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.

Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha observado 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_{0-24h} 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_{0-24h} de DDCAR y una disminución de un tercio de la C_{max} y el ABC_{0-24h} 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, no se

dosamente

recomienda la administración conjunta de 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_{0-24h} en el estudio 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 inhibía 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 substratos 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 4700 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.

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).

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.

Otras reacciones adversas observadas fueron:

Gastrointestinales: Poco frecuentes: reflujo gastroesofágico, gastritis.

Hepatobiliares: Rara: hepatitis.

Metabólicas y nutricionales: Frecuente: disminución del apetito. Poco frecuente: hiponatremia.

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 depresión bipolar.

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_{0-24h} en el estudio 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 (con una frecuencia ≥ 5% y al menos el doble que con placebo), en pacientes con esquizofrenia, se han reportado elevaciones (≥ 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas en aproximadamente el 1% - 2% de los pacientes (vs 4% 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 tratados con cariprazina (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 tratados con cariprazina (vs 0,2% del grupo que recibió placebo).

Síntomas extrapiiramidales 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).

SOBREDOSIFICACION: La experiencia precomercialización incluye un reporte de sobre-dosis 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.

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).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano (En Uruguay: CIAT - Tel: 1722 y en Paraguay: Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel.: 021 204 800).

PRESENTACION:

Caripral 1,5: Ecuador / Rep. Dominicana / Guatemala / Uruguay: Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras.

Caripral 6: Paraguay: Envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas duras.

	Esquizofrenia	Manía Bipolar	Depresión Bipolar
Cardíacas	taquicardia	taquicardia	
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
Respiratorias	tos	odinofagia	
Infecciones	nasofaringitis, inflamación del tracto urinario		
De laboratorio	CPK sérica elevada, enzimas hepáticas elevadas, aumento de peso	CPK sérica elevada, enzimas hepáticas elevadas, aumento de peso	
Visuales		visión borrosa	
Dermatológicas	reacciones alérgicas		
Metabólicas y nutricionales	disminución del apetito	disminución del apetito	aumento del apetito
Músculo-esqueléticas	artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades	dolor de espalda, dolor en las extremidades	
Neuroológicas	acatisia, síntomas extrapiramidales, cefalea, mareo, somnolencia	acatisia, síntomas extrapiramidales, cefalea, mareo, somnolencia	acatisia, síntomas extrapiramidales, mareo, somnolencia
Psiquiátricas	agitación, insomnio, inquietud, ansiedad	insomnio, inquietud	insomnio, inquietud
Otras	fatiga	fatiga, pirexia	fatiga

Otras reacciones adversas observadas fueron:

Gastrointestinales: Poco frecuentes: reflujo gastroesofágico, gastritis.

Hepatobiliares: Rara: hepatitis.

Metabólicas y nutricionales: Frecuente: disminución del apetito. Poco frecuente: hiponatremia.

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).

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.

Otras reacciones adversas observadas fueron:

Gastrointestinales: Poco frecuentes: reflujo gastroesofágico, gastritis.

Hepatobiliares: Rara: hepatitis.

Metabólicas y nutricionales: Frecuente: disminución del apetito. Poco frecuente: hiponatremia.

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).

Musculoesqueléticas: Rara: rabdomiolisis. Neurológicas: Rara: accidente cerebrovascular isquémico.

Psiquiátricas: Poco frecuentes: tendencia suicida, ideación suicida. Rara: suicidio.

Renales: Poco frecuente: polauria.

Dermatológicas: Poco frecuentes: hiperhidrosis.

Distancia: se han observado síntomas de distonía (como espasmo muscular) 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 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 tratados con cariprazina (vs 0,2%