

Carplex®

Cariprazina 1,5 mg

Cariprazina 3 mg

Cariprazina 6 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Carplex® y para qué se utiliza?

2. Antes de utilizar Carplex®

3. ¿Cómo tomar Carplex®?

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Carplex®?

5. Conservación de Carplex®

6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Carplex® y para qué se utiliza?

Carplex® contiene el principio activo Cariprazina y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. Se utiliza para tratar a pacientes adultos con esquizofrenia, para tratar los episodios maníacos, depresivos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I y para el tratamiento adyuvante con medicamentos antidepresivos para tratar el trastorno depresivo mayor (TDM).

La esquizofrenia es una enfermedad con síntomas como ver, escuchar, o sentir cosas que no están presentes (alucinaciones), desconfianza, creencias equivocadas, conversación y comportamiento que no se entiende, y/o falta de expresión emocional. Al padecer este trastorno pueden tenerse sentimientos de angustia, depresión, culpa, tensión excesiva e incapacidad para realizar actividades planeadas, dificultad en comunicarse, falta de respuesta emocional a situaciones que habitualmente provocarían sentimientos.

El trastorno bipolar es una enfermedad que se manifiesta con episodios con cambios y alteraciones del estado de ánimo, que puede ser maníaco, depresivo o mixto (o sea cambios rápidos entre excitación o manía y depresión). Estos cambios intensos entre excitación o manía, generalmente conducen a trastornos de conducta que afectan las actividades diarias, y alteran las relaciones con otras personas y la autoestima.

El trastorno depresivo mayor se manifiesta por al menos un episodio depresivo importante sin manía o hipomanía previa. Las personas depresivas se suelen sentir tristes la mayor parte del tiempo, durante al menos 2 semanas y pueden perder interés en actividades que solían disfrutar. Otros síntomas incluyen cambios en el apetito o peso, alteraciones del sueño, fatiga, sentimientos de inutilidad, dificultad para concentrarse, inquietud o lentitud motora y pensamientos recurrentes de muerte. La depresión es causada por problemas con neurotransmisores, sustancias químicas en el cerebro. Factores como antecedentes familiares, hormonas, problemas de salud, medicamentos, estrés, maltrato infantil, problemas familiares, amistades o dificultades en el trabajo o escuela también pueden influir.

2. Antes de utilizar Carplex®

¿Qué personas no deberían utilizar Carplex®?

Ud. no debería recibir este medicamento:

Si es alérgico a la Cariprazina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si está tomando medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- Hepatitis C (conteniendo boceprevir o telaprevir).
- Infecciones bacterianas (medicamentos con claritromicina, telitromicina, eritromicina y nafcilina).
- Tuberculosis (medicamentos con rifampicina).
- Virus del VIH (tratamiento con cobicistat, indinavir, nelfinavir).
- Infecciones con hongos (tratadas con itraconazol, posaconazol, voriconazol o fluconazol).
- Enfermedad de Cushing, (enfermedad de la glándula suprarrenal tratada con medicamentos que contienen ketoconazol).
- Estado de ánimo depresivo recibiendo hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y medicamentos que contienen nefazodona.
- Epilepsia y convulsiones (tratadas con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína).
- Enfermedades del corazón o de la circulación de la sangre (tratadas con diltiazem y verapamilo).
- Sueño excesivo tratado con medicamentos que contienen modafinilo.
- Hipertensión en los pulmones (tratados con medicamentos conteniendo bosentan).

Tenga especial cuidado con Carplex® si:

- Tiene ideas de dañarse a sí mismo o suicidarse. Estos pensamientos y comportamientos pueden ser más frecuentes al iniciar el tratamiento.
- Siente fiebre, respiración acelerada, sudor, rigidez en los músculos y adormecimiento o somnolencia (pueden ser avisos del llamado síndrome neuroléptico maligno que requiere tratamiento especial).
- Siente o empieza a sentir agitación e incapacidad para quedarse quieto. Estas sensaciones pueden aparecer poco después de iniciar el tratamiento con Cariprazina. Informe a su médico

si esto le ocurre.

- Siente o tiene movimientos anormales e involuntarios, que pueden localizarse en la lengua o la cara. Informe a su médico si esto sucede.
- Siente deficiencia visual como visión borrosa. Su médico le recomendará que visite a un oftalmólogo.
- Siente latidos cardíacos irregulares (también trastornos en el electrocardiograma como el llamado "QT prolongado"). Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, porque podrían causar o empeorar cambios del electrocardiograma.
- Sufre presión sanguínea o arterial alta o baja, o alguna enfermedad cardiovascular. El médico tendrá que comprobar regularmente su presión arterial y su estado general.
- Siente mareos al levantarse por caída de la presión arterial, lo que puede provocarles desmayos.
- Tuvo enfermedades provocadas por coágulos de sangre, o algún familiar los ha padecido, ya que los medicamentos para la esquizofrenia se han asociado con la formación de coágulos de sangre.
- Ha tenido o tiene bajos los glóbulos blancos o células de la sangre llamadas neutrófilos provocado por medicamentos. Su médico le indicará análisis de sangre para controlar estos casos, especialmente al comenzar el tratamiento.
- Ha tenido o tiene enfermedad cerebral vascular (ictus), que puede ocurrir en edad avanzada. Informe a su médico inmediatamente si advierte algún signo de ictus.
- Sufre de demencia (pérdida de la memoria y otras capacidades mentales) especialmente si usted tiene una edad avanzada.
- Tiene enfermedad de Parkinson (temblores en los dedos y dificultades en la marcha).
- Tiene diabetes (mucho azúcar en la sangre) o mayor riesgo de diabetes (ejemplo obesidad, o familiares directos con diabetes). En ese caso su médico tendrá que controlar periódicamente el nivel de azúcar en sangre ya que Cariprazina lo puede aumentar. Los niveles altos de azúcar en sangre pueden provocar sed excesiva, mayor cantidad de orina, aumento del apetito y debilidad, a veces con pérdida de peso.
- Sufrió o tiene convulsiones o epilepsia.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces mientras tomen Cariprazina y durante al menos 10 semanas después de interrumpir el tratamiento. Si está utilizando anticonceptivos hormonales, debe utilizar también un método llamado de barrera (es decir, preservativo o diafragma).

Niños y adolescentes

Este medicamento no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos en estas edades.

Otros medicamentos y Cariprazina

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o piensa tomar cualquier otro medicamento ya sea de venta libre o recetado. No debe tomar ciertos medicamentos junto con Cariprazina.

Si toma Cariprazina con algunos medicamentos puede ser necesario ajustar la dosis de Cariprazina o del otro medicamento especialmente al comienzo.

Toma de Cariprazina con alimentos, bebidas y alcohol

No debe beber jugo de pomelo durante el tratamiento con Cariprazina.

No beba alcohol mientras tome Cariprazina.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cariprazina. Incluso si se interrumpe el tratamiento, se tienen que utilizar anticonceptivos durante al menos 10 semanas después de la última dosis de Cariprazina. Esto se debe a que el medicamento permanecerá en el organismo durante algún tiempo después de tomar la última dosis. Si está utilizando anticonceptivos hormonales, se debe utilizar también un método llamado de barrera (es decir, preservativo o diafragma). Consulte a su médico acerca de las opciones adecuadas de anticonceptivos.

Embarazo

No debe tomar este medicamento durante el embarazo a menos que su médico se lo haya indicado.

Si el médico decide que debe tomar este medicamento durante el embarazo, el médico vigilará estrechamente a su hijo después del parto. El motivo es que en los recién nacidos de madres que han utilizado este medicamento en el último trimestre (últimos tres meses) del embarazo pueden aparecer los síntomas siguientes:

- temblores, rigidez o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas respiratorios y dificultad para alimentarse.

Si su hijo presenta cualquiera de estos síntomas, debe informar a su médico.

Lactancia

No amamante a su hijo si está tomando Cariprazina porque no se puede excluir un riesgo para el bebé. Consulte a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Existe la posibilidad de que el medicamento pueda afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede producirse somnolencia, mareos y problemas de visión durante el tratamiento con este medicamento. No conduzca ni maneje herramientas o maquinaria hasta asegurarse de que este medicamento no le afecta negativamente.

3. ¿Cómo tomar Carplex®?

Es importante que siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Para el tratamiento de la esquizofrenia

El rango de dosis recomendado es de 1,5 a 6 mg una vez al día. La dosis para iniciar Cariprazina es de 1,5 mg/día. La dosis puede incrementarse a 3 mg en el segundo día. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia se puede realizar ajustes de dosis adicionales incrementando de 1,5 a 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados a trastorno bipolar I

El rango de la dosis recomendado es de 3 a 6 mg una vez al día. La dosis inicial de Cariprazina es de 1,5 mg/día y debe aumentarse a 3 mg en el segundo día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia se pueden realizar ajustes adicionales de la dosis en incrementos de 1,5 o 3 mg. La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con trastorno bipolar I (depresión bipolar)

La dosis inicial de Cariprazina es de 1,5 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia, se puede incrementar la dosis a 3 mg/día en el día 15 de iniciado el tratamiento. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día.

Para el tratamiento adyuvante a los antidepresivos en el trastorno depresivo mayor

La dosis de inicio de Cariprazina es de 1,5 mg/día. Según respuesta clínica y tolerancia las dosis sugeridas de mantenimiento son de 1,5 mg/día a 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día.

Tomar Cariprazina una vez al día a la misma hora con o sin alimentos

Si estaba tomando otro medicamento para tratar la esquizofrenia antes de iniciar Cariprazina, su médico decidirá si interrumpe gradualmente o de inmediato el otro medicamento y el modo de ajustar la dosis de Cariprazina. Su médico le informará también del modo en que debe actuar si cambia de Cariprazina a otro medicamento.

Pacientes con problemas de riñón o hígado

Si tiene problemas graves de riñón o hígado, Cariprazina puede no resultar adecuado para usted. Consulte a su médico.

Pacientes de edad avanzada

Su médico seleccionará cuidadosamente la dosis adecuada para sus necesidades.

Los pacientes de edad avanzada con demencia (pérdida de memoria) no deben utilizar Cariprazina.

Si toma más Cariprazina del que debe

Si ha tomado más Cariprazina del que le ha recomendado su médico o si, por ejemplo, un niño lo ha tomado por error, póngase en contacto con su médico o acuda inmediatamente al hospital más próximo y lleve consigo el envase del medicamento. Puede experimentar mareos por presión arterial baja o latidos cardíacos anormales, puede sentir somnolencia, cansancio, o tener movimientos corporales anormales y problemas para permanecer de pie o caminar.

Ante la ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual concorra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

• HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. R. GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

• HOSPITAL DR. A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

• CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**.

Si olvidó tomar Cariprazina

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si es casi la hora de tomar la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a su hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si se olvida de dos o más dosis, consulte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Cariprazina

Si interrumpe el tratamiento con este medicamento, perderá sus efectos. Aunque se encuentre mejor, no modifique ni interrumpa su dosis diaria de Cariprazina a menos que se lo indique su médico, ya que los síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Carplex®?

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

Consulte a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los síntomas siguientes:

- Una reacción alérgica intensa consistente en fiebre, hinchazón de boca, cara, labios o lengua, falta de aliento, picor, erupción en la piel y, a veces, descenso de la presión arterial.

- Padece fiebre, sudoración, rigidez muscular y somnolencia. Estos podrían ser síntomas del llamado síndrome neuroléptico maligno, que es una reacción adversa muy seria.

- Dolores musculares, calambres musculares o debilidad muscular inexplicables. Pueden ser signos de lesión muscular que pueden provocar problemas de riñón muy graves.

- Síntomas relacionados con coágulos de sangre en las venas, sobre todo de las piernas (hinchazón, dolor y enrojecimiento de la pierna), que pueden desprenderse y llegar por los vasos sanguíneos hasta los pulmones, causando dolor torácico y dificultad para respirar.

- Ideas o ganas de dañarse a sí mismo o suicidarse, intento de suicidio.

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de inquietud e incapacidad para quedarse quieto.

- Parkinsonismo: es una enfermedad con muchos síntomas que incluyen movimientos corporales lentos o reducidos, lentitud de pensamiento, sacudidas al mover las extremidades (rigidez en rueda dentada), pasos arrastrados, agitación, poca o ninguna expresividad facial, rigidez muscular, babeo.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad.

- Somnolencia, dificultad para dormir, sueños anormales, pesadillas, sonambulismo.

- Mareos.

- Movimientos involuntarios de torsión y posturas extrañas.

- Excesivo rechinar de dientes o apretamiento de la mandíbula, babeo, parpadeo persistente como respuesta a golpecitos de la frente (un reflejo anormal), problemas de movimiento, trastorno del movimiento de la lengua (estos se llaman síntomas extrapiramidales).

- Visión borrosa.

- Presión arterial alta.

- Latidos cardíacos rápidos e irregulares.

- Disminución o aumento del apetito.

- Náuseas, vómitos, estreñimiento.

- Aumento de peso.

- Cansancio.

Otras reacciones adversas observadas menos frecuentemente

Las reacciones se clasifican en categoría de órganos y se enumeran en orden de frecuencia decreciente de acuerdo a lo siguiente: frecuentes (ocurren en al menos 1/100 pacientes); infrecuentes (ocurren en 1/100 a 1/1.000 pacientes); raras (ocurren en menos de 1/1.000 pacientes).

Trastornos gastrointestinales: poco frecuentes: enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis. Trastornos metabólicos y nutricionales: frecuentes: disminución del apetito; infrecuentes: hiponatremia.

Trastornos musculoesqueléticos: raros: rabdomiolisis.

Trastornos del sistema nervioso: raros: accidente cerebrovascular isquémico.

Trastornos psiquiátricos: poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida; raros: suicidio consumado.

Trastornos renales y urinarios: infrecuentes: polaquiuria.

Trastornos de la piel: poco frecuentes: hiperhidrosis.

El síndrome de Stevens Johnson es una reacción en la piel severa de frecuencia incierta.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Carplex®

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento se encuentra en la caja y en el blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Cada cápsula dura de **Carplex®** 1,5 mg contiene: Cariprazina (como Clorhidrato) 1,50 mg (equivalente a 1,628 mg de Cariprazina Clorhidrato). Excipientes: dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, almidón de maíz pregelatinizado, cápsula dura con tapa de color azul y cuerpo de color blanco (*).

(*) Composición de la cápsula: FD&C azul brillante, colorante rojo carmoisina, dióxido de titanio y gelatina incolora.

Cada cápsula dura de **Carplex®** 3,0 mg contiene: Cariprazina (como Clorhidrato) 3,00 mg (equivalente a 3,256 mg de Cariprazina Clorhidrato). Excipientes: dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, almidón de maíz pregelatinizado, cápsula dura con tapa de color escarlata y cuerpo de color crema (*).

(*) Composición de la cápsula: colorante amarillo oca, colorante amarillo de quinolina (D&C N° 10), colorante rojo carmoisina, colorante rojo allura FD&C N° 40, dióxido de titanio y gelatina incolora.

Cada cápsula dura de **Carplex®** 6,0 mg contiene: Cariprazina (como Clorhidrato) 6,00 mg (equivalente a 6,512 mg de Cariprazina Clorhidrato). Excipientes: dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, almidón de maíz pregelatinizado, cápsula dura con tapa de color escarlata y cuerpo de color blanco (*).

(*) Composición de la cápsula: colorante amarillo oca, colorante rojo carmoisina, colorante rojo allura FD&C N° 40, dióxido de titanio y gelatina incolora.

Este medicamento es Libre de Gluten.

Presentaciones y contenido del envase

Carplex® 1,5 mg: envases conteniendo 10 y 30 cápsulas duras.

Carplex® 3 mg: envases conteniendo 30 cápsulas duras.

Carplex® 6 mg: envases conteniendo 30 cápsulas duras.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que esta en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.005.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines,

Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica

0800-333-3532 | elea.com

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes.”

Fecha de última revisión: Julio/2024

511174-00

1-vu-ep



Elea

Carplex®

Cariprazina 1,5 mg

Cariprazina 3 mg

Cariprazina 6 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA
Cada cápsula dura de **Carplex®** 1,5 mg contiene: Principio activo: Cariprazina (como Clorhidrato) 1,50 mg (equivalente a 1,628 mg de Cariprazina clorhidrato). Excipientes: dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, almidón de maíz pregelatinizado, cápsula dura con tapa de color azul y cuerpo de color blanco) (*).
(*) Composición de la cápsula: FD&C Azul brillante, colorante rojo carmoisina, dióxido de titanio y gelatina incolora.
Cada cápsula dura de **Carplex®** 3,0 mg contiene: Principio activo: Cariprazina (como Clorhidrato) 3,00 mg (equivalente a 3,256 mg de Cariprazina Clorhidrato). Excipientes: dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, almidón de maíz pregelatinizado, cápsula dura con tapa de color escaarita y cuerpo de color crema) (*).
(*) Composición de la cápsula: colorante amarillo ocaso, colorante amarillo de quinolina (D&C Nº 10), colorante rojo carmoisina, colorante rojo allura FD&C Nº 40, dióxido de titanio y gelatina incolora.
Cada cápsula dura de **Carplex®** 6,0 mg contiene: Principio activo: Cariprazina (como Clorhidrato) 6,00 mg (equivalente a 6,512 mg de Cariprazina Clorhidrato). Excipientes: dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, almidón de maíz pregelatinizado, cápsula dura con tapa de color escaarita y cuerpo de color blanco) (*).
(*) Composición de la cápsula: colorante amarillo ocaso, Colorante rojo carmoisina, colorante rojo allura FD&C Nº 40, dióxido de titanio y gelatina incolora

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antipsicótico atípico. Código ATC: N05AX15

INDICACIONES

Cariprazina es un antipsicótico atípico que está indicado en:
Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.
Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I en pacientes adultos.
Tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar (depresión bipolar) en pacientes adultos.
Tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de Cariprazina en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar I es desconocido. Sin embargo, se considera que la eficacia de Cariprazina estaría mediada a través de una combinación de actividad agonista parcial de los receptores de dopamina D2 a nivel central y de los receptores de serotonina 5-HT1A, y de actividad antagonista sobre los receptores de serotonina 5-HT2A. La Cariprazina forma dos metabolitos principales; la dismetil Cariprazina (DCAR) y la didesmetil Cariprazina (DDCAR) que tienen perfiles de unión al receptor en estudios *in vitro* similares a las del fármaco original.

Farmacodinamia
Cariprazina es un agonista parcial de los receptores cerebrales de dopamina D2 y D3 (con alta afinidad en su unión) y de los receptores de serotonina 5-HT1A. Actúa además con un efecto antagonista en los receptores 5-HT2B y 5HT2A (con afinidad en la unión alta y moderada respectivamente) y también se une al receptor de histamina H1. Cariprazina muestra una menor afinidad de unión a los receptores adrenergicos de serotonina 5-HT2C y alfa 1º y no tiene afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos.
Efectos en el intervalo QT
Con dosis tres veces superior a la dosis máxima recomendada, Cariprazina no prolonga de manera clínicamente relevante el intervalo QT.

Farmacocinética
Se considera que la actividad farmacológica está mediada por la Cariprazina y por sus dos metabolitos activos principales (DCAR y DDCAR) ya que son farmacológicamente equipotentes a la Cariprazina.
Después de la administración de dosis múltiples de Cariprazina las concentraciones medidas del activo y de su metabolito DCAR alcanzaron un estado estable alrededor de la 1 a la 2 semana. Las concentraciones de DDCAR parecen llegar a un estado estable por la semana 4 a la semana 8. Las vidas medias estimadas a partir de las curvas de concentración media/tiempo son de 2 a 4 días para Cariprazina, aproximadamente 1 a 2 días para DCAR y aproximadamente de 1 a 3 semanas para DDCAR. Las concentraciones medias de DCAR y DDCAR son aproximadamente 30% y 40% respectivamente de las concentraciones de Cariprazina al finalizar un tratamiento de 12 semanas.

Luego de la interrupción de una especialidad medicinal con Cariprazina, sus concentraciones plasmáticas y las concentraciones de los metabolitos DCAR y DDCAR disminuyeron de manera multimodal. Las concentraciones plasmáticas medias de DDCAR disminuyeron aproximadamente un 50% en 1 día. Hubo además una disminución de aproximadamente 90% en la exposición al plasma dentro de una semana para Cariprazina y DCAR y en aproximadamente 4 semanas para DDCAR. Después de una dosis única de 1 mg de Cariprazina, DDCAR permaneció detectable 8 semanas después de esa dosis. Después de la administración múltiple de Cariprazina, la exposición plasmática de este activo y de sus metabolitos aumenta proporcionalmente en el rango de la dosis terapéutica.

Absorción

Luego de la administración de una dosis única de Cariprazina, la concentración plasmática máxima ocurrió en 3 a 6 horas. La administración de una dosis única de 1,5 mg con una comida rica en grasas no afecta significativamente la C_{máx}, el ABC de Cariprazina o de sus metabolitos.

Distribución

Cariprazina y sus principales metabolitos activos están altamente unidos a proteínas plasmáticas (91 a 97%).

Eliminación

Metabolismo: Cariprazina se metaboliza ampliamente por el CYP 3A4 y en menor medida por el CYP 2D6 a DCAR y DDCAR. DCAR se metaboliza aún más en DDAR por el CYP 3A4 y por el CYP 2D6. DDCAR es metabolizado a su vez por el CYP 3A4 a un metabolito hidroxilado.

Excreción

Tras la administración de 12,5 mg/día de Cariprazina a pacientes con esquizofrenia durante 27 días, el 21% de la dosis diaria se encontró en la orina y el 1,2% de la dosis diaria fue excretada como Cariprazina inalterada.

Estudios en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En comparación con sujetos sanos, la exposición (C_{máx} y ABC) en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh entre 5 y 9) fue aproximadamente un 25% más alta para Cariprazina y entre un 20 al 30% más baja para los metabolitos principales DCAR y DDCAR después de la dosis diaria de 0,5 mg durante 14 días.

Insuficiencia renal

Cariprazina y sus principales metabolitos activos se excretan mínimamente en la orina. Los análisis farmacocinéticos indicaron que no existe una relación significativa entre el aclaramiento plasmático de la Cariprazina y el clearance de creatinina.

CYP 2D6 Metabolizadores lentos

El metabolismo lento sobre el CYP 2D6 no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Cariprazina, DCAR y DDCAR.

Edad, sexo, raza

La edad, el sexo o la condición racial no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Cariprazina, DCAR o DDCAR.

Estudios de interacción de drogas

Estudios in vitro

Cariprazina y sus principales metabolitos activos no inducen las enzimas CYP 1A2 y CYP 3A4 y se comportan como inhibidores débiles del CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 y CYP 3A4. Cariprazina también fue un inhibidor leve del CYP 2C19, CYP 2A6 y CYP 2E1. Cariprazina y sus principales metabolitos activos no son sustrato de la glicoproteína P, el anión orgánico que transporta los polipéptidos 1B1, 1B3 (OATP 1B1 y OATP 1B3) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Cariprazina y sus principales metabolitos activos fueron deficientes inhibidores (o no los inhibieron) de los transportadores OATP 1B1, OATP 1B3, BCRP, transportador de catión orgánico 2 (OCT 2) y los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT 1 y OAT 3). Los principales metabolitos activos tampoco inhibieron al transportador de la glicoproteína P, aunque Cariprazina probablemente

sea inhibidor de este transportador basado en las concentraciones gastrointestinales luego de altas dosis *in vitro*. Sobre la base de este conocimiento es poco probable que Cariprazina cause interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con sustratos del CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E y CYP 3A4 o OATP 1B1, OATP 1B3, BCRP, OCT 2, DAT 1 y OAT 3.

Estudios in vivo

Inhibidores del CYP 3A4

La administración conjunta de ketoconazol 400 mg/día (un fuerte inhibidor del CYP 3A4) con 0,5 mg/día de Cariprazina aumentó la C_{máx} y el ABC-24 hs de Cariprazina en aproximadamente 3.5 a 4 veces ; aumentó la C_{máx}, DDCAR y el ABC-24 hs en aproximadamente 1.5 veces y disminuyó la C_{máx} de DCAR y el ABC-24 hs en aproximadamente un tercio. No se ha estudiado el impacto de los inhibidores moderados del CYP 3A4.

Inductores del CYP 3A4

Este CYP es responsable de la formación y eliminación de los metabolitos activos de Cariprazina. No se ha evaluado el efecto de los inductores del este citocromo sobre la exposición a plasma de Cariprazina. No se ha evaluado el efecto de estos inductores sobre la exposición plasmática de Cariprazina y sus metabolitos activos.

Inhibidores del CYP

No se espera que estos inhibidores influyan en la farmacocinética de Cariprazina, DCAR y DDCAR según las observaciones en los metabolizadores deficientes de CYP 2D6.

Inhibidores de bomba de protones

La coadministración de Pantoprazol en dosis de 40 mg/día con 6 mg de Cariprazina en pacientes con esquizofrenia durante 15 días no afectó la exposición a Cariprazina en el estado de equilibrio ponderada por C_{máx} y ABC-24. De manera similar no se observaron cambios significativos en la exposición a DCAR y DDCAR.

Información preclínica

A dosis única, se determinó la dosis letal mínima oral de Cariprazina en ratones y ratas hembra, siendo de 100 mg/kg, equivalente a una dosis en humano (HED) de 8,1 a 16 mg/kg. En ratas macho ésta fue de 200 mg/kg, equivalente a HED de 32 mg/kg.

La sintomatología observada fue ataxia, encorvamiento, hipoactividad e hipotermia.

A dosis repetidas, se estudió la toxicidad en ratas y perros Beagle. Los hallazgos clínicos relacionados con la droga que precedieron a la muerte tanto en ratones como en ratas incluyeron letargo, ataxia, postura encorvada, disminución de la actividad, cierre palpebral e hipotermia. Se estudió la toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas y perros Beagle. Se observaron signos neurológicos dosis dependientes con temblor, desorientación, alteraciones en la marcha, menor actividad motora, alteraciones del tono muscular, encorvamiento y pilo erección. En los estudios de administración crónica se observó alteración (aumento o disminución) en el peso corporal y en el consumo de alimentos.

Los estudios anatómicos patológicos demostraron enfermedad parenquimatosa pulmonar con dosis mayores que la máxima dosis tolerada (MTD) en ratas macho y hembras.

Tras dosis crónicas de 4 a 6 mg/kg/ día en perros, se observaron infiltraciones alveolares parcialmente reversibles. La dosis de nivel sin efectos adversos observables (NOEL) en perros fue de 1mg/kg/día equivalente a 2,3 veces la máxima recomendada en humanos.

Se observaron incrementos de peso de glándulas suprarrenales en ratas tratadas durante 24 a 36 semanas a ≥12,5 mg/kg/día. En perros se observaron similares cambios tras 13 y 52 semanas de estudio, con lesiones microscópicas suprarrenales. En ratones también se observaron modificaciones en las suprarrenales tras 28 semanas.

Se observaron lesiones oculares consistentes en cataratas, opacidad del cristalino y desprendimiento de retina en perros tras la exposición crónica a la Cariprazina, a dosis de 3 mg/kg/día durante 13 semanas. Se estableció el NOEL para cataratas en 3 mg/kg/día.

En estudios de fertilidad en ratas hembra, la misma se vio comprometida tras 4 semanas de dosis superiores a la dosis máxima tolerada (MTD), de 12,5 a 50 mg/kg/día.. No se vio afectada la fertilidad en los machos. Se observó degeneración axonal y fragmentación moderada de mielina en el gátrico de ratas a 28 días y 26 semanas, pero repetida en los controles, aunque más evidentes en los tratados con Cariprazina.

En cuanto al colesterol y triglicéridos plasmáticos, se mostró una disminución significativa de sus niveles en ratas, perros y ratones en estudios de 4, 13 y 26 semanas. No se observaron cambios significativos en el peso corporal ni en el consumo de alimentos. No se observó actividad mutagénica de Cariprazina en pruebas *in vitro* e *in vivo*.

No se observó actividad significativa de Cariprazina en las pruebas de carcinogénesis. Se observaron índices más bajos de fertilidad e índice de concepción en ratas hembra, con alargamiento del ciclo estral en ratas hembra, a las dosis de 1 a 10 mg/kg/día, no habiéndose observado alteraciones de la espermatogénesis en ratas macho. En cuanto a estudios en desarrollo embrifetal, la Cariprazina causó toxicidad en embriones de ratas y conejos, a todas las dosis probadas desde 0,5 a 0,75 mg/kg/día. El NOAEL (dosis sin efectos adversos) fue de 0,5 mg/kg/día, correspondiente a 0,7 veces el AUC (área bajo la curva) de Cariprazina. El NOAEL de toxicidad materna para la primera y segunda generación en ratas, fue de 1 mg/kg/día, que correspondió a 0.9 veces la exposición clínica.

En ratas amamantando, se detectaron concentraciones de Cariprazina 1,6 a 2,8 veces más altas que el nivel plasmático, a las 2 horas de administración de la dosis.

No se observaron alteraciones debidas a intolerancia local tras la administración oral a dosis repetidas.

Asimismo, se realizaron estudios de genotoxicidad y mutagénesis, así como de toxicología reproductiva con los dos metabolitos humanos principales, DCAR y DDCAR, no observándose particularidades especiales.

Información de estudios clínicos

Esquizofrenia

La eficacia de Cariprazina para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia se estableció en tres ensayos doble ciego aleatorizados, controlados con placebo de 3 semanas, en pacientes de 18 a 60 años que reúnan los criterios de esquizofrenia de acuerdo con el DSM-IV-TR. Se incluyó además un brazo control activo (risperidona o aripiprazol) en dos ensayos. En todos los estudios Cariprazina fue superior al placebo. Las escalas PANSS (escala de síndrome positivo/negativo) y CGI-5 (clasificación de gravedad clínica global) se utilizaron como medidas de eficacia primaria y secundaria respectivamente para evaluar signos y síntomas de la esfera psiquiátrica en cada ensayo.

PANSS es una escala de 30 ítems que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y los síntomas psicopatológicos generales (16 ítems). El puntaje puede variar de 30 a 210 reflejando en los puntajes más altos mayor severidad.

CGI-5 es una escala que mide el estado actual de la enfermedad y el estado clínico general desde el puntaje 1 (normal) a 7 (extremadamente enfermo).

En cada estudio, el criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio de la puntuación total de PANSS al finalizar la semana 6. El cambio desde el inicio para Cariprazina y para los grupos de control activo se compararon con placebo. Los resultados del ensayo se muestran en la tabla de abajo.

En el estudio 1, un ensayo controlado con placebo de 6 semanas con N=711 incluyó tres dosis fijas de Cariprazina: 1,5, 3 y 4,5 mg y un control activo (risperidona). Todas las dosis de Cariprazina y el control activo fueron superiores al placebo en la puntuación total de PANSS y CGI-5.

En el estudio 2, otro ensayo controlado con placebo de 6 semanas con N=604 pacientes incluyeron dos dosis fijas de Cariprazina (3 y 6 mg) y un control activo (aripiprazol); ambas dosis de Cariprazina y el control activo fueron superiores al placebo en la puntuación total de PANSS y CGI-5.

El estudio 3, ensayo clínico controlado con placebo de 6 semanas con N=439 pacientes incluyeron dos grupos de dosis flexibles de Cariprazina (3 a 6 mg/día o 9 mg/día); ambos grupos de Cariprazina fueron superiores al placebo en la puntuación total de PANSS y CGI-5.

La eficacia de Cariprazina se demostró en dosis de 1,5 a 9 mg/día en comparación con el placebo. Sin embargo, hubo un aumento relacionado con la dosis de ciertas reacciones adversas, particularmente por encima de 4,5 mg/día, por lo que la dosis máxima recomendada es 6 mg/día.

La evaluación de subgrupos poblacionales de acuerdo con la edad (hubo pocos pacientes mayores de 55 años), el sexo, la raza no sugirió pruebas claras de sensibilidad diferencial.

Número del estudio	Grupo tratamiento	Puntaje promedio de referencia (DS)	Media de cuadrados mínimos	Diferencia sustraída del placebo (IC 95%)
Estudio 1	Cariprazina (1,5 mg/día) (n=140)	97,1 (9,1)	-19,4 (1,6)	-7,6 (-11,8, -3,3)
	Cariprazina (3 mg/día) (n=140)	97,2 (8,7)	-20,7 (1,6)	-8,8 (-13,1, -4,6)
	Cariprazina 4,5 mg/día) (n= 145)	96,7 (9,0)	-22,3 (1,6)	-10,4 (-14,6, -6,2)
	Placebo (n=148)	97,3 (9,2)	-11,8 (1,5)	----
	Estudio 2	Cariprazina (3 mg/día) (n=151)	96,1 (8,7)	-20,2 (1,5)
Estudio 3	Cariprazina 6 mg/día) (n= 154)	95,7 (9,4)	-23 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)
	Placebo (n=149)	96,5 (9,1)	-14,3 (1,5)	----
	Cariprazina (3-6 mg/día) (n=147)	96,3 (9,3)	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)
Estudio 3	Cariprazina 6-9 mg/día) (n= 147)	96,3 (9,0)	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)
	Placebo (n=145)	96,6 (9,3)	-16,0 (1,6)	----

La seguridad y eficacia de Cariprazina cómo tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia se demostraron en un ensayo clínico aleatorizado de retirada que incluyó a 200 pacientes que cumplen con criterios de esquizofrenia por DSM-IV que estaban clínicamente estables después de 20 semanas de tratamiento con Cariprazina en dosis de 3 o 9 mg/día. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o Cariprazina en la misma dosis hasta la semana 72 para la observación de la recaída. El punto final primario fue el tiempo de recaída. La recaída durante la fase doble ciego se definió como la aparición de los siguientes criterios: hospitalización debido a empeoramiento de la esquizofrenia, aumento de la puntuación total de PANSS en más del 30%, aumento de la puntuación del CGI-5 en más de 2 puntos, autolésion deliberada, comportamiento agresivo/violento, ideación suicida/homicida significativa, o puntaje mayor a 4 en uno o más de los siguientes dominios de la PANSS: delirios, desorganización conceptual, alucinaciones, sospechas o persecución, hostilidad, falta de cooperación, deficiente control de los impulsos.

La eficacia de Cariprazina se demostró en dosis de 3 a 9 mg/día en comparación con el placebo. Sin embargo, hubo un incremento relacionado con la dosis en ciertas reacciones adversas: sobre todo por encima de 6 mg/día. Por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

Episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar I

La eficacia de Cariprazina en el tratamiento agudo de la manía bipolar se estableció en tres ensayos clínicos controlados con placebo de 3 semanas en pacientes que cumplieron con los criterios para el trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin rasgos psicóticos del DSM-IV TR. En todos los ensayos Cariprazina fue superior al placebo.

Las escalas de YMRS (evaluación de la manía en el joven) y CGI-5 se utilizaron como medidas de eficacia primaria y secundaria respectivamente.

YMRS es una escala de 11 ítems utilizada para evaluar el grado de sintomatología de estirpe maníaca. La puntuación puede variar de 0 a 60. El puntaje más alto refleja mayor gravedad.

CGI-5 es una escala que mide el estado actual de la enfermedad y el estado clínico general desde el puntaje 1 (normal) a 7 (extremadamente enfermo).

En cada estudio el criterio de valoración principal fue la disminución desde el inicio de la puntuación total de YMRS al final de la semana 3. El cambio desde el inicio para cada grupo de dosis de Cariprazina se comparó con el placebo. Los resultados de los ensayos se muestran en la tabla de abajo.

El estudio 4 fue un ensayo controlado con placebo de 3 semanas de duración con n=492 que incluyó dos grupos de intervención con rango flexible de dosis de Cariprazina (3 a 6 mg/día o 6 a 12 mg/día). Ambos grupos de dosis de Cariprazina fueron superiores al placebo en la puntuación total del YMRS y CGI-5. El grupo que recibió las dosis de 6 a 12 mg/día no mostró ninguna ventaja adicional.

El estudio 5 fue un ensayo controlado con placebo de 3 semanas con n=235 que incluyó un rango de dosis flexible de Cariprazina (3 a 12 mg/día). La Cariprazina fue superior al placebo en ambas escalas.

El estudio 6 con n=310 incluyó un rango de dosis flexible de Cariprazina de 3 a 12 mg/día. Cariprazina fue superior al placebo en ambas escalas.

La eficacia de Cariprazina se estableció en dosis de 3 a 12 mg/día. Las dosis superiores a 6 mg/día no parecieron tener beneficios adicionales sobre las dosis más bajas y se encontró un incremento de ciertas reacciones adversas relacionadas con la dosis. Por lo tanto, la dosis máxima es de 6 mg/día.

Número del estudio	Grupo tratamiento	Puntaje promedio de referencia (DS)	Media de cuadrados mínimos	Diferencia sustraída del placebo (IC 95%)
Estudio 4	Cariprazina (3-6 mg/día) (n=165)	33,2 (5,6)	-18,6 (0,8)	-6,1 (-8,4, -3,8)
	Cariprazina (6-12 mg/día) (n=167)	32,9 (4,7)	-18,5 (0,8)	-5,9 (-8,2, -3,6)
	Placebo (n=160)	32,6 (5,8)	-12,5 (0,8)	----
Estudio 5	Cariprazina (3-12 mg/día) (n=118)	30,6 (5,0)	-15,0 (1,1)	-6,1 (-8,9, -3,3)
	Placebo (n=117)	30,2 (9,4)	-8,9 (1,1)	----
	Cariprazina (3-12 mg/día) (n=158)	32,3 (5,8)	-19,6 (0,9)	-4,3 (-6,7, -1,9)
Estudio 6	Placebo (n=152)	32,1 (5,6)	-15,3 (0,9)	----

Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar I

La eficacia de Cariprazina en el tratamiento de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I (depresión bipolar) se estableció en un ensayo controlado con placebo de 8 semanas en pacientes (promedio de edad 41 años) que cumplieron con los criterios de DSM-IV TR o DSM V para los episodios depresivos asociados a trastorno bipolar I.

En cada estudio el criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la escala de evaluación de la depresión de Montgomery Asberg (MADRS) al final de la semana 6. La MADRS es una escala con puntuaciones que van desde el 0 (no depresión) a 60 (puntuación máxima). En cada estudio la dosis de Cariprazina de 1,5 mg demostró significación estadística sobre el placebo. El punto final secundario fue el cambio desde la línea de base hasta la semana 6 en CGI-5 (esta escala mide el estado actual de la enfermedad y el estado clínico general en una escala de 1 -no enfermo- hasta 7 -extremadamente enfermo-).

El estudio 7 de 8 semanas contra placebo sobre un n=571 incluyó tres dosis fijas de Cariprazina (0,75 mg/día; 1,5 mg/día y 3 mg/día). La dosis de 1,5 mg fue superior al placebo al final de la semana 6 sobre el puntaje total de MADRS y CGI-5.

El estudio 8 fue un ensayo clínico controlado con placebo de 6 semanas sobre un n=474 que incluyó dosis de Cariprazina de 1,5 y 3 mg/día. Ambas concentraciones de dosis fueron superiores al placebo luego de la semana 6.

El estudio 9 es un ensayo de 6 semanas sobre un n=478 que incluyó dos dosis fijas de Cariprazina (1,5 y 3 mg/día). La dosis de 1,5 fue superior al placebo a la semana 6.

El examen de los subgrupos de población de acuerdo a la edad, sexo, raza no sugirió pruebas claras de sensibilidad diferencial.

Tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

La eficacia de Cariprazina como terapia complementaria a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) se evaluó en 2 ensayos en pacientes adultos (edad media de 45 años, rango de 18 a 65 años; el 72% eran mujeres; y el 85% eran caucásicos) que cumplen los criterios del DSM-IV-TR o DSM-5 para el TDM, con o sin síntomas de ansiedad, y que presentaban una respuesta insuficiente a 1 a 3 cursos previos de terapia antidepresiva (TAD). Se definió como respuesta insuficiente durante el tratamiento antidepresivo una mejora inferior al 50% en el tratamiento antidepresivo con una dosis y una duración adecuadas. En cada estudio, el criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 6 (Estudio 10) o la semana 8 (Estudio 11) en la puntuación total de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala clínica de 10 ítems utilizada para evaluar el grado de sintomatología depresiva, donde 0 representa la ausencia de síntomas y 60 representa los síntomas más graves.

El estudio 10 fue un ensayo de 6 semanas controlado con placebo (N=751) que involucró dos dosis fijas de Cariprazina (1,5 mg al día + TAD o de 2 a 4,5 mg al día + TAD. Cariprazina 1,5 mg + TAD fue superior a placebo + TAD al final de la semana 6 en la puntuación total de MADRS. El efecto del tratamiento en el grupo Cariprazina 3 mg al día + TAD (vs. placebo + TAD) no fue estadísticamente significativo.

El estudio 11 fue un ensayo de 8 semanas controlado con placebo (N=808) involucró dosis flexibles de Cariprazina de 1 a 2 mg al día + TAD o de 2 a 4,5 mg al día + TAD. Cariprazina 2 a 4,5 mg (dosis media de 2,6 mg) + TAD fue superior a placebo + TAD al final de la semana 8 en la puntuación total de MADRS. El efecto del tratamiento en el grupo Cariprazina de 1 a 2 mg al día + TAD (vs. placebo + TAD) no fue estadísticamente significativo.

Los resultados de los parámetros de eficacia principales para ambos ensayos (Estudios 10 y 11) se muestran a continuación en la siguiente tabla.

Número del estudio	Grupo tratamiento	Puntaje promedio de referencia (DS)	Media de cuadrados mínimos	Diferencia sustraída del placebo (IC 95%)
Estudio 10	Cariprazina (1,5 mg/día) + TAD (n=250)	32,8 (5,0)	-14,1 (0,7)	-2,5 (-4,2, -0,9)
	Cariprazina (3 mg/día) + TAD (n=252)	32,7 (4,9)	-13,1 (0,7)	-1,5 (-3,2, -0,1)
	Placebo (n=249)	31,9 (5,7)	-11,5 (0,7)	----
Estudio 11	Cariprazina (1 a 2 mg/día) + TAD (n=273)	29,0 (4,3)	-13,4 (0,5)	-0,9 (-2,4, -0,6)
	Cariprazina (2 a 4,5 mg/día) + TAD (n=271)	29,3 (4,1)	-14,6 (0,6)	-2,2 (-3,7, -0,6)
	Placebo (n=117)	30,2 (9,4)	30,2 (9,4)	----

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información general para la administración

Cariprazina se administra por vía oral una vez al día y se puede tomar con o sin alimentos.

Debido a su larga vida media tanto de la droga activa como de la de sus metabolitos, los cambios en la dosis no se reflejarán en el plasma hasta que pasen varias semanas. El médico deberá monitorear a los pacientes para detectar respuesta al tratamiento

terapia con Cariprazina 3 mg al día + antidepresivos (3,2%) en comparación con aquellos que tomaban Cariprazina 1,5 mg al día + antidepresivos (2%) o aquellos tratados con placebo (1,3%). La proporción de pacientes con cambios de normal a límite (>100 y <126 mg/dL) o de límite a alta fue similar en los pacientes tratados con Cariprazina y placebo. En un estudio de tratamiento adyuvante a largo plazo y abierto para el trastorno depresivo mayor, el 7% de los pacientes con valores basales normales de hemoglobina A1c desarrollaron niveles elevados (>6%).

En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor, los cambios desde el inicio hasta el final del ensayo en la glucosa en ayunas fueron similares entre los grupos de tratamiento con Cariprazina y placebo + antidepresivos. Durante el ensayo de 8 semanas, los niveles de insulina en suero aumentaron en 12 pmol/L en el grupo que tomó Cariprazina de 1 mg a 2 mg al día, 20 pmol/L en el grupo que tomó Cariprazina de 2 mg a 4,5 mg al día y 8,5 pmol/L en el grupo de placebo.

Dislipidemia

Se han registrado alteraciones lipídicas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Por ello se debe obtener el perfil lipídico en ayunas al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Con Cariprazina no se detectaron cambios lipídicos al cabo de 6 semanas de tratamiento en pacientes con esquizofrenia. Tampoco se detectaron cambios respecto al placebo al cabo de 3 semanas de tratamiento en pacientes con síndrome bipolar. En dos ensayos controlados con placebo de 6 semanas en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor, la proporción de pacientes con cambios en el colesterol total, el LDL en ayunas, el HDL y los triglicéridos en ayunas fue similar en los pacientes tratados con Cariprazina y con placebo.

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos incluyendo Cariprazina. Monitorea el peso al inicio y con frecuencia después de iniciado el tratamiento.

En pacientes tratados con Cariprazina por esquizofrenia, se observó aumento de peso respecto al basal a las 12, 24 y 48 semanas de comenzar el tratamiento. El aumento de peso promedio fue de 1,2, 1,7 y 2,5 Kg respectivamente.

Cambios en el peso corporal durante los ensayos clínicos en episodios de manía relacionados al trastorno bipolar tipo I (3 semanas).

	Placebo (n=439)	3 a 6 mg/día (n=256)	9 a 12 mg/día (n=360)
Cambio medio en el punto final	+ 0,2	+ 0,5	+ 0,6
Proporción de pacientes con aumento de peso (>7%)	2%	1%	3%

Cambios en el peso corporal durante los ensayos clínicos en episodios de depresión relacionados al trastorno bipolar tipo I (6 a 8 semanas).

	Placebo (n=463)	1.5 mg/día (n=467)	3 mg/día (n=465)
Cambio medio en el punto final	- 0,1	+ 0,7	+ 0,4
Proporción de pacientes con aumento de peso (>7%)	1%	3%	3%

	Placebo + tratamiento antidepresivo (n=503)	1,5 mg/día + tratamiento antidepresivo (n=502)	3 mg/día + tratamiento antidepresivo (n=503)
Estudios clínicos de 6 semanas	+0,2	+0,7	+0,7
Cambio medio en el punto final	1%	2%	2%
Proporción de pacientes con aumento de peso (>7%)	1%	2%	2%
Estudios clínicos de 8 semanas	Placebo + tratamiento antidepresivo (n=266)	1 o 2 mg/día + tratamiento antidepresivo (n=273)	2 o 4,5 mg/día + tratamiento antidepresivo (n=273)
Cambio medio en el punto final	0	+0,9	+0,9
Proporción de pacientes con aumento de peso (>7%)	2%	2%	3%

En el ensayo de tratamiento adyuvante a largo plazo y de etiqueta abierta para el trastorno depresivo mayor, 2 pacientes (0,6%) interrumpieron el tratamiento debido al aumento de peso. Cariprazina se asoció con un cambio medio en el peso de 1,7 kg desde el inicio hasta la semana 26. En el ensayo de tratamiento adyuvante a largo plazo y de etiqueta abierta para el trastorno depresivo mayor, el 19% de los pacientes mostraron un aumento del 7% o más en el peso corporal, y el 5% mostró una disminución del 7% o más en el peso corporal.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado casos de neutropenia y leucopenia con diversos antipsicóticos, incluyendo Cariprazina. Los posibles factores de riesgo incluyen recuentos de blancos o de neutrófilos absolutos bajos en condiciones basales y antecedentes de neutropenia o leucopenia inducidas por medicamentos. En esos casos se recomienda realizar un seguimiento con hemogramas durante los primeros meses de tratamiento. En caso de persistir la condición, evaluar la interrupción del tratamiento de no haber otros factores causales. Los pacientes con neutropenia significativa pueden presentar fiebre o infecciones que deben ser tratadas.

Hipotensión ortostática y síncope

Se han descrito hipotensión ortostática y síncope durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. El riesgo es mayor durante la titulación inicial de la dosis y al aumentarla. Deben controlarse los signos vitales en pacientes con mayor riesgo cardiovascular (ancianos, deshidratados, tratamientos antihipertensivos, diuréticos, hipovolemia) y antecedentes de enfermedad cardíaca (infarto de miocardio, isquemia coronaria, arritmias, enfermedad cerebrovascular). Este tipo de pacientes no fue incluido en los estudios clínicos con Cariprazina.

Los casos de somnolencia e hipotensión postural, así como inestabilidad motora y sensorial que han sido comunicados con Cariprazina pueden aumentar el riesgo de caídas y consiguientes lesiones durante el tratamiento antipsicótico a largo plazo.

Cataratas

En estudios en perros tratados con Cariprazina fueron reportados cambios en el cristalino o cataratas. Esto no ha sido observado en humanos. Sin embargo, se recomienda realizar controles oftalmológicos durante el tratamiento por eventual aparición de cataratas.

Convulsiones

Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes tratados con Cariprazina, al igual que con otros antipsicóticos. Este riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsiones y pueden prevalecer en personas mayores.

Caidas

Los antipsicóticos, incluido Cariprazina, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo cual puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, se deben realizar evaluaciones completas del riesgo de caídas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y de forma recurrente para pacientes en terapia antipsicótica a largo plazo.

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Cariprazina al igual que otros antipsicóticos tiene el potencial de alterar el juicio, pensamiento o las habilidades motoras.

En los ensayos sobre pacientes con esquizofrenia de 6 semanas se notificó somnolencia (hipersomnia, sedación y somnolencia) en el 7% de los pacientes tratados con Cariprazina vs el 6% de los pacientes tratados con placebo. En los ensayos clínicos sobre pacientes con manía relacionada al trastorno bipolar de 3 semanas se notificó somnolencia en el 8% de los pacientes tratados con Cariprazina en comparación del 4% de los tratados con placebo.

Se debe advertir a los pacientes sobre el funcionamiento de maquinaria peligrosa incluidos automóviles hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Cariprazina no los afecta de manera adversa.

Desregulación de la temperatura corporal

Se han reportado casos de desregulación térmica durante el uso de antipsicóticos atípicos, la que se ha relacionado a ejercicio extenuante, deshidratación y calor extremo y eventual uso de anticolinérgicos. Usar Cariprazina con precaución en pacientes con estos antecedentes.

Disfagia

Se han reportado casos de disfagia y aspiración alimenticia con el uso de drogas antipsicóticas y con Cariprazina. Usar con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar una anticoncepción eficaz mientras toman Cariprazina y al menos durante 10 semanas después de interrumpir el tratamiento. Las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un segundo método de barrera.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El metabolismo de la Cariprazina y sus principales metabolitos activos, desmetil Cariprazina (DCAR) y didesmetil Cariprazina (DDCAR), está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2D6.

Inhibidores del CYP3A4

El ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo una duplicación de la exposición plasmática a la Cariprazina total (suma de Cariprazina y sus metabolitos activos) durante una administración concomitante a corto plazo (4 días).

Debido a la larga semivida de los metabolitos activos de la Cariprazina, se puede esperar un aumento adicional de la exposición plasmática a la Cariprazina total durante una administración concomitante más prolongada. En consecuencia, la administración concomitante de Cariprazina con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (por ej., bocoprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nefelnavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamilo) está contraindicada.

Se debe evitar el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento.

Inductores del CYP3A4+

La administración concomitante de Cariprazina con inductores potentes y moderados del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución significativa de la exposición a Cariprazina total, por lo que la administración concomitante de Cariprazina e inductores potentes o moderados del CYP3A4 (por ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafclina) está contraindicada.

Inhibidores del CYP2D6

La vía mediada por el CYP2D6 desempeña una función menor en el metabolismo de la Cariprazina, la vía principal es a través del CYP3A4. Por tanto, no es probable que los inhibidores del CYP2D6 tengan un efecto clínicamente relevante sobre el metabolismo de la Cariprazina.

Sustratos de la glucoproteína P (gpP)

La Cariprazina es un inhibidor de la gpP *in vitro* a su concentración teórica máxima en el intestino. Las consecuencias clínicas de este efecto no se conocen bien, sin embargo, el uso de sustratos de la gpP con un índice terapéutico estrecho como dabigatrán y digoxina podría requerir una vigilancia y ajuste de la dosis adicional.

Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si la Cariprazina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, y por tanto las mujeres que utilizan dichos anticonceptivos deben añadir un segundo método de barrera.

Interacciones farmacodinámicas

Debido a los efectos primarios de la Cariprazina sobre el sistema nervioso central, Cariprazina debe utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y con alcohol.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Cariprazina en mujeres embarazadas.

Según datos en animales, su uso podría provocar daño fetal, con defectos congénitos o abortos.

Debe informarse sobre esta posibilidad a mujeres que pudieran quedar embarazadas durante su administración.

En caso de que pacientes mujeres estuvieran expuestas a Cariprazina durante el embarazo, debe informarse al Laboratorio Elea Phoenix para su seguimiento. Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el primer trimestre, corren riesgos de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia post parto.

Las reacciones adversas fatales o neonatales incluyen hipertonia, hipotonia, agitación, temblor, somnolencia, trastornos respiratorios y de la alimentación, de severidad variada. La recuperación puede ser rápida o requerir hospitalización prolongada.

Debe monitorearse al recién nacido para detectar estos signos y síntomas extrapiramidales.

La administración de Cariprazina a ratas preñadas causó toxicidad en el desarrollo fetal con malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, así como retrasos en el desarrollo.

No se recomienda el uso de Cariprazina durante el embarazo como tampoco se recomienda su uso en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces. Luego de la interrupción del tratamiento con Cariprazina las mujeres en edad fértil deben continuar utilizando métodos anticonceptivos eficaces al menos durante 10 semanas ya que la eliminación de los metabolitos activos es lenta.

En la actualidad se desconoce si la Cariprazina disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, por esta razón las mujeres que utilizan estos anticonceptivos deben añadir un método de barrera.

Lactancia

Cariprazina se excreta en la leche materna en ratas durante la lactancia. No se conoce si la Cariprazina o sus principales metabolitos activos se excretan por leche materna, por lo que no se puede excluir el riesgo sobre el recién nacido o niño lactante. Se recomienda la interrupción de la lactancia durante el tratamiento con Cariprazina.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No se han realizado estudios pediátricos de Cariprazina. Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto.

Pacientes de edad avanzada

No se cuenta con suficiente número de casos de pacientes mayores de 65 años tratados con Cariprazina por esquizofrenia o manía bipolar. En estos casos, deberá tenerse prudencia en la dosificación, teniendo en cuenta el estado de la función hepática, renal y cardiovascular, así como las posibles enfermedades concomitantes y sus posibles tratamientos.

En el caso de pacientes ancianos con psicosis y demencia tratados con Cariprazina, habría mayor riesgo de muerte en comparación con placebo.

No hay estudios de tratamiento con Cariprazina en pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Cariprazina en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh 5 a 9). No se recomienda el uso de Cariprazina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh 10 a 15).

No hay estudios de Cariprazina en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Cl Cr ≥30 ml/minuto y <89 ml/min), no es necesario ajustar la dosis de Cariprazina.

No se recomienda el uso de Cariprazina en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl Cr <30 ml/minuto) ya que no se ha evaluado la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Pacientes tabaquistas

No es necesario ajustar la dosis de Cariprazina en pacientes fumadores.

Otras poblaciones especiales

No se requieren ajustes de dosis específicos según edad, raza y sexo de los pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Si bien el efecto de Cariprazina sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias es considerado moderado o escaso, se desaconseja su uso hasta estar seguros de que el uso de Cariprazina no afecta estas capacidades.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido mencionadas con mayor detalle en otras partes de esta información:

• Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia.

• Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido el accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia.

• Síndrome neuroléptico maligno.

• Disquinesia tardía.

• Reacciones adversas de ocurrencia tardía.

• Cambios metabólicos.

• Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.

• Hipotensión ortostática y síncope.

• Caídas.

• Convulsiones.

• Potencial de deterioro cognitivo y motor.

• Desregulación de la temperatura corporal.

• Disfagia.

Experiencia de los ensayos clínicos con Cariprazina

La siguiente información se deriva de los estudios clínicos integrados de Cariprazina que consta de 4753 pacientes adultos expuestos a una o más dosis para todas sus indicaciones. Esta experiencia corresponde con una experiencia global de 940 pacientes/año. Un total de 2568 pacientes tratados con Cariprazina tuvieron al menos 6 semanas y 296 pacientes tratados tuvieron al menos 48 semanas de exposición al medicamento.

Pacientes con esquizofrenia

No hubo reacción adversa que llevara a la interrupción del tratamiento y se produjo una tasa mayor al 2% en pacientes tratados con Cariprazina.

Reacciones adversas comunes (mayor o igual al 5%): síntomas extrapiramidales y acatisia.

Las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, para cualquier dosis, se muestran en la siguiente tabla:

Clasificación por sistema de órganos	Placebo (n=584)	Cariprazina 1,5 a 3 mg/día (n=539)	Cariprazina 4,5 a 6 mg/día (n=575)	Cariprazina 9 a 12 mg/día (n=203)
<i>Trastornos cardíacos</i>				
Taquicardia	1	2	2	3
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Dolor abdominal	5	3	4	7
Constipación	5	6	7	10
Diarrea	3	1	4	5
Boca seca	2	1	2	3
Dispepsia	4	4	5	5
Náuseas	4	5	7	8
Dolor dental	5	3	3	6
Vómitos	3	4	5	5
<i>Trastornos generales</i>				
Fatiga	1	1	3	2
<i>Infecciones/infestaciones</i>				
Nasofaringitis	1	1	1	2
Infección urinaria	1	1	<1	2
<i>Investigación</i>				
CPK sérica elevada	1	1	2	3
Enzimas hepáticas elevadas	<1	1	1	2
Incremento del peso	1	3	2	3
<i>Trastornos metabólicos</i>				
Disminución del apetito	2	1	3	2
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>				
Artralgia	1	2	1	2
Dolor lumbar	2	3	3	1
Dolor en extremidades	3	2	2	4
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Acatisia	4	9	13	14
Síntomas extrapiramidales	8	15	19	20
Cefalea	13	9	11	18
Somnolencia	5	5	8	10
Mareos	2	3	5	5
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
Agitación	4	3	5	3
Insomnio	11	12	13	11
Piernas inquietas	3	4	6	5
Ansiedad	4	6	5	3
<i>Trastornos respiratorios y mediastínicos</i>				
Los	2	1	2	4
<i>Trastornos de la piel</i>				
Rash	1	<1	1	2
<i>Trastornos vasculares</i>				
Hipertensión	1	2	3	6

Pacientes con manía por trastorno bipolar del tipo I

Las reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento a una tasa mayor o igual del 2% fue acatisia (2%). En general el 12% de los pacientes en tratamiento suspendieron el mismo debido a una reacción adversa en comparación con el 7% de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas comunes (mayor al 5%): síntomas extrapiramidales, acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia e inquietud.

Las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2% se muestran en la siguiente tabla:

Clasificación por sistema de órganos	Placebo (n=442) %	Cariprazina 3 a 6 mg/día (n=263) %	Cariprazina 9 a 12 mg/día (n=360) %
<i>Trastornos cardíacos</i>			
Taquicardia	1	2	1
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Dolor abdominal	5	6	8
Constipación	5	6	11
Diarrea	5	5	6
Boca seca	2	3	2
Dispepsia	4	4	11
Náuseas	7	13	3
Dolor dental	2	4	3
Vómitos	4	10	8
<i>Trastornos generales</i>			
Fatiga	2	4	5
Pirexia	2	1	4
<i>Trastornos oculares</i>			
Visión borrosa	1	4	4
<i>Investigación</i>			
CPK sérica elevada	2	2	3
Enzimas hepáticas elevadas	<1	1	3
Incremento del peso	2	2	3
<i>Trastornos metabólicos</i>			
Disminución del apetito	3	3	4
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>			
Dolor lumbar	1	1	3
Dolor en extremidades	2	4	2
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Acatisia	5	20	21
Síntomas extrapiramidales	12	26	29
Cefalea	13	14	13
Somnolencia	4	7	8
Mareos	4	7	6
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
Insomnio	7	9	8
Piernas inquietas	2	7	7
<i>Trastornos respiratorios y mediastínicos</i>			
Dolor orofaríngeo	2	1	3
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hipertensión	1	5	4

Pacientes con depresión bipolar

No se encontraron reacciones adversas asociadas con la interrupción al tratamiento. En general el 6% de los pacientes que recibieron Cariprazina suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con el 5% de los que recibieron placebo.

Reacciones adversas comunes (mayores al 5%): náuseas, acatisias, inquietud, síntomas extrapiramidales.