



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-69762800-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-69762800-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CARIPRAL / CARIPRAZINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, CARIPRAZINA 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg – 6 mg; aprobado por Certificado N° 58.808.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CARIPRAL / CARIPRAZINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, CARIPRAZINA 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg – 6 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-120450146-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-120450436-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.808, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-69762800-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rl



Proyecto de Prospecto
CARIPRAL 1,5 / 3 / 4,5 / 6
CARIPRAZINA 1,5 / 3 / 4,5 / 6 mg
Cápsulas

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

Cada cápsula de CARIPRAL 1,5 contiene:

Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 1,63 mg) 1,5 mg

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

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo de quinolina (CI 47005), amarillo ocaso (CI 15985).

Cada cápsula de CARIPRAL 3 contiene:

Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 3,26 mg) 3 mg

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

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

Cada cápsula de CARIPRAL 4,5 contiene:

Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 4,89 mg) 4,5 mg

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

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, azul brillante (CI 42090), magenta ácido rápido (CI 17200).

Cada cápsula de CARIPRAL 6 contiene:

Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 6,52 mg) 6 mg

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

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo de quinolina (CI 47005), azul brillante (CI 42090), amarillo ocaso (CI 15985).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antipsicótico atípico. (Código ATC: N05AX15)

INDICACIONES:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

ALEJANDRO SARAFOLLA

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de cariprazina es desconocido. Sin embargo, la eficacia de cariprazina podría estar mediada a través de la combinación del agonismo parcial de los receptores centrales dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos tipo 1 ($5-HT_{1A}$) 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 D_2 y D_3 (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) e histaminérgicos H_1 .

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.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: tras la administración de una única dosis por vía oral, la C_{max} se alcanza aproximadamente 3-6 horas después de la toma. La toma conjunta de una dosis de 1,5 mg con un alimento rico en grasas, no tiene efecto sobre la C_{max} ni el ABC.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas de cariprazina y sus metabolitos activos, DCAR y DDCAR, es de 91-97% aproximadamente.

Metabolismo: cariprazina sufre un extenso metabolismo hepático, es metabolizada vía CYP3A4 y en menor medida por el CYP2D6, a sus metabolitos activos.

DCAR adicionalmente se metaboliza vía CYP3A4 y CYP2D6 a DDCAR. Luego, DDCAR es metabolizado vía CYP3A4 a metabolitos hidroxilados.

Eliminación: luego de la administración de 12,5 mg de cariprazina, una vez al día, durante 27 días, aproximadamente un 21% se excreta en orina. Alrededor de 1,2% de la dosis administrada se excreta sin cambios.

Situaciones clínicas particulares:

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada que recibieron una dosis de 0,5 mg o 1 mg durante 14 días, se observó un aumento del 25% en la concentración plasmática de cariprazina y una disminución aproximadamente 20 a 30% de los metabolitos activos, DCAR y DDCAR.

Insuficiencia renal: cariprazina y sus metabolitos son escasamente eliminados en orina. El análisis farmacocinético no demostró relación entre el clearance plasmático y el clearance de creatinina.

Pacientes que fuman: cariprazina no es sustrato de CYP1A2, por lo tanto, en pacientes que fuman los parámetros farmacocinéticos no se verán modificados.



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Información general de administración: el producto se administra por vía oral. Debido a su elevada vida media tanto de la droga como de sus metabolitos, los cambios en la dosis de cariprazina no se reflejan en plasma durante varias semanas. Se debe monitorear a los pacientes durante las semanas posteriores al inicio del tratamiento y ante un ajuste de dosis.

En estudios clínicos controlados, de corta duración, dosis superiores a 6 mg/día no demostraron ser más eficaces que dosis inferiores, y se han asociado a reacciones adversas

- Tratamiento de la esquizofrenia, en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2° día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de 1,5 a 3 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 1,5 a 6 mg/día.

La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

- Tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados al trastorno bipolar I, en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2° día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de 1,5 a 3 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 3 a 6 mg/día.

La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

- Tratamiento de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I, en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a 3 mg/día, en el día 15 de iniciado el tratamiento.

La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día.

- Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, como terapia adyuvante con antidepresivos, en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a 3 mg/día, en el día 15 de iniciado el tratamiento.

En estudios clínicos, se ha observado que la titulación de la dosis a intervalos inferiores a 14 días, resultó en una mayor incidencia de reacciones adversas.

La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día.

Situaciones posológicas particulares:

Pacientes de edad avanzada: debido a que pacientes de edad avanzada pueden ser propensos a desarrollar problemas cardíacos, renales y hepáticos, se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no es necesario realizar un ajuste de 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:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



-En pacientes que con dosis establecidas de cariprazina inician un tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 (como ketoconazol): puede ser necesario reducir a la mitad la dosis de cariprazina. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. En pacientes en tratamiento con dosis de 4,5 mg diarios, se debe reducir la dosis a 1,5 o 3 mg diarios, en pacientes en tratamiento con dosis de 1,5 mg diarios, la dosis puede ajustarse a días alternos. En caso de discontinuar el inhibidor de CYP3A4, la dosis de cariprazina debe aumentarse al nivel original.

-En pacientes que con dosis establecidas de inhibidores de CYP3A4 inician un tratamiento con cariprazina: la dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día el 1° día y el 3° día. No administrar la dosis el 2° día. A partir del 4° día en adelante, se debe administrar 1,5 mg/día hasta alcanzar un máximo de 3 mg/día.

En caso de discontinuar el inhibidor de CYP3A4, la dosis de cariprazina debe aumentarse al nivel original.

Tratamiento con inductores de CYP3A4: el uso concomitante de cariprazina con inductores de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, rifampicina) no ha sido estudiado, por lo tanto, no se recomienda.

Discontinuación del tratamiento: la disminución de la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos, como consecuencia de la discontinuación del tratamiento, puede no verse reflejada inmediatamente en los pacientes. Luego de una semana, la disminución de la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos es del 50%.

No se ha recolectado sistemáticamente información específica acerca del cambio de otro antipsicótico a cariprazina, o de la administración concomitante.

Modo de administración:

Las cápsulas pueden administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

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

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

Ideación y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes: en estudios clínicos controlados con antidepresivos (ISRS y de otras clases) en pacientes adultos (aprox. 77.000) y pediátricos

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leopoldo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



(aprox. 4.500) se ha observado un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con placebo. El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se incrementa en pacientes jóvenes (menores de 24 años) para la mayoría de antidepresivos estudiados; y en pacientes con trastorno depresivo la incidencia es mayor.

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

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

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

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

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

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

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

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



los cambios en los niveles de glucosa (en el límite), fue similar en los pacientes tratados con cariprazina con respecto al grupo placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRECAUCIONES:

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

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

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina, se 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 $< 1000 / \text{mm}^3$) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.

Convulsiones: se han reportado convulsiones con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina. El producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como la enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.

Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha reportado somnolencia (hipersomnolia, sedación y somnolencia) en el 7% de los pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina (vs el 6% del grupo placebo). En el 8% de los pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, se ha reportado somnolencia (vs el 4% del grupo placebo). En el 7% de los pacientes con depresión bipolar tratados con cariprazina, se ha reportado somnolencia (vs. el 4% del grupo placebo). En el 6% y en el 11 % de los pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con cariprazina, se ha reportado somnolencia (vs. el 4% y el 6% del grupo placebo), en estudios de 6 y 8 semanas, respectivamente.

Dado que cariprazina, como otros antipsicóticos, tiene el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la capacidad para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe

ALEJANDRO SARAFOLW

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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.

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

Pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos de cariprazina, no incluyeron un número significativo de pacientes mayores de 65 años, por lo tanto, no se pudieron determinar diferencias en la eficacia y seguridad entre este grupo de pacientes y el grupo de adultos jóvenes.

Embarazo: no hay estudios adecuados y bien controlados de cariprazina en mujeres embarazadas. Neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto. Se han reportado en esos neonatos casos de: agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno en la alimentación. La gravedad de estas complicaciones fue variada.

Con la administración de cariprazina en ratas durante el período de organogénesis se observaron malformaciones, disminución de la supervivencia postnatal y retraso en el desarrollo con dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos (6 mg/día). Sin embargo, cariprazina no ha demostrado efectos teratogénicos en conejos con dosis hasta 4,6 veces la dosis recomendada en humanos.

Asimismo, se observó una disminución del peso corporal fetal, un retraso de la osificación y un incremento en la incidencia de anomalías leves del tejido blando.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados del uso de cariprazina en embarazadas, no se recomienda el uso del producto durante el embarazo.

Lactancia: se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. No obstante, en estudios en animales se ha observado que la droga se excreta en la leche de ratas lactantes. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes, se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, dependiendo de la importancia de cariprazina para la madre que amamanta.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores potentes de CYP3A4: la administración conjunta de cariprazina con inhibidores potentes de CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol), puede incrementar la concentración plasmática de cariprazina y

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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 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} el estado estacionario de cariprazina. De manera similar, no se observaron cambios significativos en la exposición a DDCAR ni a DCAR.

Estudios in vitro: se ha observado que cariprazina y sus principales metabolitos activos, no inducen las enzimas CYP1A2 ni CYP3A4, y son inhibidores débiles de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. Cariprazina también resultó ser un inhibidor leve de CYP2C19, CYP2A6 y CYP2E1.

Cariprazina y sus principales metabolitos activos no son sustratos de la glicoproteína P (P-gp), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) tipo 1B1 e 1B3 ni de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Cariprazina y sus principales metabolitos activos son inhibidores pobres o nulos de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, transportador de cationes orgánicos OCT2 y, transportador de aniones orgánicos OAT1 y OAT3. Los principales metabolitos activos son inhibidores pobres del transportador de la P-gp a pesar de que cariprazina inhiba la P-gp (basado en las concentraciones gastrointestinales luego de altas dosis *in vitro*)

Por lo tanto, basado en estudios *in vitro*, es poco probable que cariprazina pueda causar interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2, OAT1 y OAT3.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de cariprazina ha sido evaluada en aproximadamente 6722 pacientes en estudios clínicos.

No se observaron reacciones adversas que llevaran a la discontinuación del tratamiento (con una frecuencia $\geq 2\%$ y al menos el doble que con placebo), en estudios clínicos controlados de corta duración, en pacientes con esquizofrenia o en pacientes con depresión bipolar.

Acatisia, fue la única reacción adversa con una incidencia $\geq 2\%$, que llevó a la discontinuación del tratamiento en pacientes con manía bipolar (afectó al 12% de los pacientes en comparación con el 7% del

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



grupo placebo) y en pacientes con trastorno depresivo mayor (afectó al 6% de los pacientes en comparación con el 3% del grupo placebo).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes con manía bipolar, fueron: síntomas extrapiramidales, acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia e inquietud.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes con depresión bipolar, fueron: náuseas, acatisia, inquietud, síntomas extrapiramidales.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes con trastorno depresivo mayor, fueron: acatisia, náuseas e insomnio (en estudios clínicos de 6 semanas de duración), y fatiga, estreñimiento, náuseas, aumento del apetito, mareo, insomnio y síntomas extrapiramidales (en un estudio clínico de 8 semanas de duración).

Con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo se han reportado las siguientes reacciones adversas:

	<i>Esquizofrenia</i>	<i>Manía Bipolar</i>	<i>Depresión Bipolar</i>	<i>Trastorno depresivo mayor (terapia adyuvante con antidepresivos)</i>
<i>Cardíacas</i>	taquicardia	taquicardia		palpitaciones
<i>Vasculares</i>	hipertensión	hipertensión		
<i>Gastrointestinales</i>	dolor abdominal, constipación, diarrea, sequedad bucal, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor dental	náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, dolor dental	náuseas	náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal,
<i>Respiratorias</i>	tos	odinofagia		
<i>Infecciones</i>	nasofaringitis, infección del tracto urinario			nasofaringitis
<i>De laboratorio</i>	CPK sérica elevada, enzimas hepáticas elevadas, aumento de peso	CPK sérica elevada, enzimas hepáticas elevadas, aumento de peso	aumento de peso	aumento de peso
<i>Visuales</i>		visión borrosa		visión borrosa
<i>Dermatológicas</i>	reacciones alérgicas			hiperhidrosis
<i>Metabólicas y nutricionales</i>	disminución del apetito	disminución del apetito	aumento del apetito	aumento del apetito

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



<i>Músculo-esqueléticas</i>	artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades	dolor de espalda, dolor en las extremidades		dolor de espalda, mialgia
<i>Neurológicas</i>	acatisia, síntomas extrapiramidales, cefalea, somnolencia, mareo	acatisia, síntomas extrapiramidales, cefalea, mareo, somnolencia	acatisia, síntomas extrapiramidales, mareo, somnolencia	acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia, mareo
<i>Psiquiátricas</i>	agitación, insomnio, inquietud, ansiedad	insomnio, inquietud	insomnio, inquietud	insomnio, inquietud, ansiedad, agitación
<i>Otras</i>	fatiga	fatiga, pirexia	fatiga	Fatiga, edemas

Otras reacciones adversas observadas fueron:

Gastrointestinales: Poco frecuentes: reflujo gastroesofágico, gastritis.

Hepatobiliares: Raras: hepatitis.

Metabólicas y nutricionales: Frecuentes: disminución del apetito. *Poco frecuente:* hiponatremia.

Musculoesqueléticas: Raras: rhabdomiolisis.

Neurológicas: Raras: accidente cerebrovascular isquémico.

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

Renales: Poco frecuentes: polaquiuria.

Dermatológicas: Poco frecuentes: hiperhidrosis.

Distonía: se han observado síntomas de distonía (como espasmo de los músculos del cuello, opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y protrusión de la lengua), durante los primeros días de tratamiento con antipsicóticos, especialmente a altas dosis.

Síntomas extrapiramidales y acatisia: en estudios clínicos, la incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) en pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina fue del 17% (vs 8% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,3% de los pacientes (vs 0,2% del grupo placebo).

La incidencia de acatisia en pacientes con esquizofrenia fue del 11% (vs 4% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,5% de los pacientes (vs 0,2% del grupo placebo).

En pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, la incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) fue del 28% (vs 12% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 1% de los pacientes (vs 0,2% del grupo placebo).

La incidencia de acatisia en pacientes con manía bipolar fue del 20% (vs 5% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 2% de los pacientes (vs 0% del grupo placebo).

La incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) en pacientes con depresión bipolar fue del 4% (vs. 2% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,4% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo).

La incidencia de acatisia en pacientes con depresión bipolar fue del 8% (vs. 2% del grupo placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 1,5% de los pacientes (vs 0% del que recibió grupo placebo).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



En pacientes con trastorno depresivo mayor bajo tratamiento adyuvante con antidepresivos tratados con cariprazina, la incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) fue del 6% (vs 4% del grupo que recibió placebo) en estudios de 6 semanas de duración y del 12% (vs 5% del grupo que recibió placebo) en estudio de 8 semanas de duración. Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,3% y en el 1% de los pacientes (vs. 0,6% y 0,4% del grupo placebo), en estudios de 6 y 8 semanas de duración, respectivamente. La incidencia de acatisia e inquietud, en pacientes con trastorno depresivo mayor fue del 12% (vs. 4% del grupo que recibió placebo) en estudios de 6 semanas de duración y del 22% (vs. 6% del grupo que recibió placebo) en estudio de 8 semanas de duración. Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 2% y en el 3% de los pacientes (vs 0,4% y 0% del grupo placebo) en estudios de 6 y 8 semanas de duración, respectivamente.

Cambios en los signos vitales: el tratamiento con dosis altas de cariprazina se asoció con un incremento en la presión arterial diastólica supina en pacientes con esquizofrenia.

Cataratas: en estudios no controlados a largo plazo, la incidencia de cataratas en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar fue de 0,1% y 0,2%, respectivamente.

Cambios en los parámetros de laboratorio: en estudios clínicos, en pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones (≥ 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas en aproximadamente el 1% - 2% de los pacientes (vs 1% del grupo que recibió placebo).

En pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones (≥ 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas en aproximadamente el 2% - 4% de los pacientes (vs 2% del grupo que recibió placebo).

En pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones (> 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas en aproximadamente el 0% - 1% de los pacientes (vs 0% del grupo que recibió placebo).

En estudios clínicos de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones en la creatinofosfoquinasa (CPK) (≥ 1000 U/L) en aproximadamente el 4% - 6% de los pacientes (vs 4% del grupo que recibió placebo).

En estudios clínicos de 3 semanas de duración, en pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones de CPK (≥ 1000 U/L) en aproximadamente el 4% (al igual que el grupo que recibió placebo).

En estudios clínicos de entre 6 y 8 semanas de duración, en pacientes con depresión bipolar tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones de CPK (≥ 1000 U/L) en aproximadamente el 0,2% - 1% de los pacientes (vs 0,2% del grupo que recibió placebo).

En estudios clínicos de 6 semanas de duración, en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con cariprazina, se han reportado elevaciones de CPK ≥ 1000 U/L en aproximadamente el 0,6% - 0,8% de los pacientes (vs 0% del grupo que recibió placebo).

ALEJANDRO SARAFOLUJ

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de cariprazina en el mercado se ha reportado la siguiente reacción adversa: trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo (síndrome de Stevens Johnson).

SOBREDOSIFICACIÓN:

La experiencia precomercialización incluye un reporte de sobredosis aguda accidental con dosis de 48 mg/día de cariprazina, observándose hipotensión ortostática y sedación. El paciente se recuperó el mismo día.

Tratamiento sintomático: no se conoce antídoto específico de cariprazina. En caso de una sobredosis, deberán instituirse medidas de soporte apropiadas y considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.

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

Caripral 1,5 – 3 – 4,5 – 6 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

PRESENTACIÓN:

CARIPRAL 1,5 / 3 / 4,5 / 6: envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas.

CARIPRAL 1,5: Cápsulas de gelatina rígida, color gris.

CARIPRAL 3: Cápsulas de gelatina rígida, color blanco.

CARIPRAL 4,5: Cápsulas de gelatina rígida, color azul claro.

CARIPRAL 6: Cápsulas de gelatina rígida, color azul.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 58.808

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-69762800- BALIARDA - Prospectos - Certificado N58.808

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 10:16:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 10:16:52 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto

Prospecto para el paciente

CARIPRAL 1,5 / 3 / 4,5 / 6

CARIPRAZINA 1,5 / 3 / 4,5 / 6 mg

Cápsulas

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, **INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

¿Que contiene CARIPRAL?

Contiene *cariprazina*, una sustancia perteneciente al grupo de medicamentos denominados antipsicóticos atípicos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de CARIPRAL?

CARIPRAL está indicado para:

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

¿En qué casos no debo tomar CARIPRAL?

No debe tomar CARIPRAL si usted:

-Es alérgico (hipersensible) a cariprazina o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional"). Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir rash en la piel, prurito, urticaria y signos de angioedema (hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar).

El producto no se debe administrar en pacientes pediátricos.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Ha tenido un empeoramiento de una depresión preexistente, ha pensado hacerse daño, ha sufrido un cambio inusual en su humor o en su comportamiento.
- Presenta síntomas como ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquieta o sensación de necesitar moverse). Asegúrese que sus

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



familiares o la persona encargada de cuidarlo conozcan estos síntomas, de modo que puedan llamar al médico si usted no puede buscar ayuda por sí mismo.

- Tiene o ha tenido niveles altos de glucosa en sangre.
- Padece diabetes mellitus o presenta factores de riesgo de diabetes (como obesidad, antecedentes familiares).
- Tiene o ha tenido niveles altos en sangre de colesterol total o triglicéridos.
- Ha notado que su peso corporal ha aumentado.
- Padece o tiene antecedentes de alguna enfermedad cardiovascular conocida (como insuficiencia cardíaca o anomalías en la conducción cardíaca, infarto de miocardio o isquemia) o enfermedad cerebrovascular.
- Tiene predisposición a una hipotensión (como deshidratación o tratamiento con antihipertensivos).
- Tiene o ha tenido caídas, debido a un descenso brusco de la presión arterial cuando se levanta luego de haber estado acostado (hipotensión postural) y, en consecuencia, traumatismos o fracturas.
- Tiene o ha tenido bajo recuento de glóbulos blancos en sangre.
- Presenta fiebre o signos de infección.
- Tiene antecedentes de convulsiones o condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como la enfermedad de Alzheimer).
- Presenta somnolencia (sensación de sueño durante el día).
- Presenta disfagia (dificultad para tragar).

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí antes de comenzar a tomar CARIPRAL debe informarle a su médico si está embarazada presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que cariprazina puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de cariprazina. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: itraconazol, ketoconazol, rifampicina, carbamazepina.

¿Qué dosis debo tomar de CARIPRAL y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis de mantenimiento (dosis diaria) dependerá de su enfermedad y de sus necesidades, y podrá variar entre 1,5 y 6 mg/día.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de CARIPRAL?

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

No, no es necesario modificar la dosis si usted padece insuficiencia renal de leve a moderada. Si usted padece insuficiencia renal severa, el uso de CARIPRAL no está recomendado.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis?

No, no es necesario modificar la dosis si usted padece insuficiencia hepática de leve a moderada. Si usted padece insuficiencia hepática severa, el uso de CARIPRAL no está recomendado.

¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis?

Sí, posiblemente el médico indique reducir la dosis.

¿Cómo debo tomar CARIPRAL?

Las cápsulas de CARIPRAL pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con CARIPRAL?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento con CARIPRAL, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de CARIPRAL?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de CARIPRAL mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de CARIPRAL, consulte a su médico.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 o del Hospital de Pediatría R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con CARIPRAL?

Como todos los medicamentos, CARIPRAL puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas que se han observado con mayor frecuencia con cariprazina fueron: síntomas extrapiramidales (dificultad para moverse o movimientos lentos, temblores, rigidez, movimientos corporales involuntarios), acatisia (sensación de inquietud muscular, necesidad de moverse, especialmente mover las piernas), dispepsia (sensación de malestar abdominal que sucede durante o después de comer), vómitos, somnolencia, inquietud, náuseas, fatiga, estreñimiento, aumento del apetito, mareo, insomnio (dificultad para dormir).

Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia fueron: taquicardia (ritmo cardíaco aumentado), hipertensión, dolor abdominal, constipación, diarrea, sequedad bucal, dolor dental, tos, nasofaringitis (infección en vía superior que afecta la nariz), infección del tracto urinario, aumento de peso, reacciones alérgicas en la piel, disminución del apetito, artralgia (dolor en las articulaciones), dolor de espalda, dolor en las extremidades, cefalea (dolor de cabeza), agitación, ansiedad.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse alguna otra reacción seria que requiera inmediata asistencia médica?

Sí, pueden presentarse los siguientes efectos indeseables que requieren inmediata asistencia médica:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

- Síndrome Neuroléptico Maligno (se manifiesta por: agitación, alucinaciones, problemas de coordinación, rigidez muscular, ritmo cardíaco acelerado, alteración de la presión sanguínea, fiebre).
- Síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios (movimientos que no se pueden controlar en cara, lengua u otra parte del cuerpo).

¿Puedo conducir automóviles, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con CARIPRAL?

CARIPRAL puede alterar su pensamiento y habilidades motoras. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta CARIPRAL.

¿Qué debo evitar durante el tratamiento con CARIPRAL?

Usted debe evitar la exposición a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, deshidratación, tratamiento con anticolinérgicos como atropina, clorpromazina, ipratropio).

¿Cómo debo conservar CARIPRAL?

Debe conservarse a una temperatura entre 15°C y 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice CARIPRAL después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada cápsula de CARIPRAL 1,5 contiene:

Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 1,63 mg) 1,5 mg

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

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo de quinolina (CI 47005), amarillo ocaso (CI 15985).

Cada cápsula de CARIPRAL 3 contiene:

Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 3,26 mg) 3 mg

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

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

Cada cápsula de CARIPRAL 4,5 contiene:

Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 4,89 mg) 4,5 mg

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

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, azul brillante (CI 42090), magenta ácido rápido (CI 17200).

Cada cápsula de CARIPRAL 6 contiene:

Cariprazina (como cariprazina clorhidrato 6,52 mg) 6 mg

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

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

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo de quinolina (CI 47005), azul brillante (CI 42090), amarillo ocaso (CI 15985).

Caripral 1,5 – 3 – 4,5 – 6 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

Contenido del envase:

CARIPRAL 1,5 / 3 / 4,5 / 6: envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas.

CARIPRAL 1,5: Cápsulas de gelatina rígida, color gris.

CARIPRAL 3: Cápsulas de gelatina rígida, color blanco.

CARIPRAL 4,5: Cápsulas de gelatina rígida, color azul claro.

CARIPRAL 6: Cápsulas de gelatina rígida, color azul.

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

Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de CARIPRAL en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

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

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.808

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-69762800- BALIARDA - inf pacientes - Certificado N58.808

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 10:17:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 10:17:08 -03:00