

## DESTACADOS de la prescripción ----- INFORMACIÓN Y ADVERTENCIAS-----

### PRECAUCIONES

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar

vos χον Δεμεντια- ζΡΑΨΛΑΡ σεγυριδαδ ψ εφτιχαγια. ζερ ινφορμαχι Γν δε πρεσχυριπι Γν χομπλεταpara la incidencia de cerebrovascular adversa VRAYLAR. transitorio) (5,2)

**VRAYLAR™ (cariprazina) cápsulas, para uso oral**

**Aprobación inicial en los Estados Unidos: XXXX**

**ADVERTENCIA: aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis demencia RELACIONADOS**

*Ver ficha técnica completa de advertencia en el envase completa.*

- Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte.
- VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de

### Indicaciones y ----- USO -----

VRAYLAR es un antipsicótico atípico indicado para el:

- Tratamiento de la esquizofrenia (1)
- El tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I (1)

### DOSIS Y ----- ADMINISTRACIÓN-----

- Administrar VRAYLAR una vez al día con o sin alimentos (2)

	dosis Inicial	dosis recomendada
La esquizofrenia (2,2)	1,5 mg / día	1,5 mg a 6 mg / día
Manía bipolar (2,3)	1,5 mg / día	3 mg a 6 mg / día

- Las dosis superiores a 6 mg al día no confieren un beneficio significativo, pero aumentó la
  - ινηβιδορεσ ποτεντες δε ΧΨΠ3Α4: ρεδυχιρ λα δοσις ζΡΑΨΛΑΡ α λα μιταδ (2.4, 7.1) riesgo de dosis-relacionados adverso reacciones.
  - ινδυχορεσ δε ΧΨΠ3Α4: νο σε ρεχομενδα συ υσο χον ζΡΑΨΛΑΡ (2.4, 7.1)

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y los puntos fuertes ----- USO EN-----

#### ESPECÍFICO POBLACIONES

Cápsulas: 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg y 6 mg (3)

ινεγχια εν

### CONTRAINDICACIONES-----

Hipersensibilidad conocida a VRAYLAR (4)

**PACIENTE**

- ρεαχχιονεσ αδπερσασ χερεβροασχυλαρεσ εν παχιεντες ανγια *La psicosis relacionadas:* Aumento de reacciones (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico

- *Síndrome neuroléptico maligno:* Manejar con la interrupción inmediata y vigilancia estrecha (5,3)
- *La discinesia tardía:* Suspender si apropiado (5,4)
- *Finales concurrentes Reacciones adversas:* Debido a la larga vida media de VRAYLAR, controlar de reacciones adversas y la respuesta del paciente durante varias semanas después de comenzar VRAYLAR y con cada cambio de dosis (5,5)
- *Los cambios metabólicos:* Monitor para la hiperglucemia / diabetes mellitus, dislipidemia y la ganancia de peso (5.6)
- *Hipotensión ortostática:* Monitor de la frecuencia cardíaca y la presión arterial y advertir a los pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida, y el riesgo de deshidratación o síncope (5,8)

### ADVERSO REACCIONES-----

reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq$  5% y al menos dos veces la tasa de placebo) fueron (6.1):

- Esquizofrenia: síntomas extrapiramidales y acatisia
- manía bipolar: síntomas extrapiramidales, acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia, y la inquietud

**Para reportar sospechas de reacciones adversas en contacto con Actavis al 1 800-272-5525 o FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### FÁRMACO INTERACCIONES-----

- Εμβραζο: Πυδε προποχαρ σΓντομασ εξτραπιραμιδαλεσ ψ / ο αβστ neonatos con exposición tercer trimestre (8.1)

**Ver 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL**

**Revisado: 09/2015**

### Información completa: CONTENIDO\*

**ADVERTENCIA: aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con PSYCHOSIS DEMENTIA RELACIONADAS**

#### 1. INDICACIONES Y USO

#### 2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 solENERALES reOsing yoNFORMACION
- 2.2 SCHIZOPHRENIA
- 2.3 METROo ANIC METROixed miPISODES UNASSOCIATED CON segundoIPOLAR CARNÉ DE IDENTIDADISORDER
- 2.4 reOSAGE UNADJUSTMENTS PARA me CYP3A4Y NHIBITORS yoNDUCERS
- 2.5 TRATAMIENTO reISCONTINUATION

#### 3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4. Contraindicaciones

#### 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 yoNCREASED METROEN ortalidad miLDERLY PAGatients CON reEMENTIA- REXALTADO PAGSYCHOSIS
- 5.2 doEREBROVASCULAR UNADVERSE REACTIONS, YOncuding SStroke, EN miLDERLY PAGatients CON reEMENTIA- REXALTADO PAGSYCHOSIS
- 5.3 norteEUROLEPTIC METROALIGNANT SYNDROME (NMS)
- 5.4 TARDIVE reYSKINESIA
- 5.5 LATE-OCCURRING UNADVERSE REACTIONS
- 5.6 METROETABOLIC doAMBIOs
- 5.7 LEUKOPENIA, Neutropenia, Y UNAGranulocitosis
- 5.8 ORTHOSTATIC HY hipotensión SYNCOPE
- 5.9 SEIZURES
- 5.10 PAGOTENCIAL PARA doY OGNITIVE METROOTOR yoMPAIRMENT
- 5.11 segundoODY TEMPERATURA reYSREGULATION CARNÉ DE IDENTIDADISORDER
- 5.12 reYSPHAGIA

#### 6. REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 doDATOS CLÍNICOS TRIALS miXPERIENCIA

Cápsulas VRAYLAR™ (cariprazina) - proyecto de texto etiquetado -redline

- 8.1 PREGNANCY
- 8.2 LACTATION
- 8.4 PEDIATRIC TSE
- 8,5 GERIATRIC TSE
- 8,6 HEPATIC yoMPAIRMENT
- 8.7 RENAL yoMPAIRMENT
- 8.8 SMOKING
- 8,9 OEL R SESPECÍFICOS PAGOPULATIONS

#### ABUSO Y 9.DRUG DEPENDENCIA

- 9.1 CONTROLLED SUSTANCIAS
- 9.2 ABUSE
- 9.3 Dependencia

#### 10. SOBREDOSIS

- 10,1 HUMAN miXPERIENCIA
- 10,2 MGESTIÓN DE OVERDOSAGE

#### 11. Descripción

#### 12. Farmacología clínica

- 12,1 MMECANISMO DE UNAACCIÓN
- 12,2 PHARMACODYNAMICS
- 12,3 PHARMACOKINETICS

#### 13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13,1 CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, YOMPAIRMENT DE FERTILITY
- Un 13.2ANIMAL TY OXICOLOGY/O PAGHARMACOLOGY

#### 14. ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 SCHIZOPHRENIA
- 14,2 MO ANIC METROixed miPISODES UNASSOCIATED CON segundoIPOLAR

#### 16. / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16,1 HAY SUPPLIED
- 16.2 SY LMACENAMIENTO HANIPULACIÓN

**7. INTERACCIONES CON LA DROGAS**

7.1 reALFOMBRAS HAVING doLINICALLY yoIMPORTANTE yonTERACCIONES CON  
completa no están VRAYLAR

7.2 reALFOMBRAS HAVING norteO doLINICALLY yoIMPORTANTE yonTERACCIONES CON  
VRAYLAR

**8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**17. INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción  
enumerado

1

---

## Información de prescripción completa

**ADVERTENCIA: una mayor mortalidad en pacientes ancianos con demencia relacionada con la psicosis**

**Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. VRAYLAR (cariprazina) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver Advertencias y**

### 1. INDICACIONES Y USO

VRAYLAR™ está indicado para el:

- El tratamiento de la esquizofrenia [ver Estudios clínicos (14.1)]
- El tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I [véase Estudios clínicos (14.2)].

### 2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Información general de dosificación

VRAYLAR se administra por vía oral una vez al día y puede tomarse con o sin comida.

Debido a la larga vida media de cariprazina y sus metabolitos activos, los cambios en la dosis no se reflejarán plenamente en plasma durante varias semanas. Los médicos deben controlar a los pacientes para las reacciones adversas y la respuesta al tratamiento durante varias semanas después de comenzar VRAYLAR y después de cada cambio de dosis [ver Advertencias y precauciones (5.5) y Farmacología Clínica (12.3)].

La dosis máxima recomendada es de 6 mg al día. En ensayos controlados a corto plazo, las dosificaciones por encima de 6 mg al día no confieren una mayor eficacia suficiente para compensar las reacciones adversas relacionadas con la dosis [ver Reacciones adversas (6.1), los estudios clínicos (14)].

#### 2.2 Esquizofrenia

El rango de dosis recomendada es de 1,5 mg a 6 mg una vez al día. La dosis inicial de VRAYLAR es de 1,5 mg. La dosis se puede aumentar a 3 mg el Día 2. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, posteriores ajustes de dosis se pueden hacer en 1,5 mg o incrementos de 3 mg.

#### 2.3 Episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar I

El rango de dosis recomendada es de 3 mg a 6 mg una vez al día. La dosis inicial de VRAYLAR es 1,5 mg y se debe aumentar a 3 mg en el día 2. dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, posteriores ajustes de dosis se pueden hacer en 1,5 mg o incrementos de 3 mg.

#### 2.4 Los ajustes de dosificación para CYP3A4 inhibidores e inductores

CYP3A4 es responsable de la formación y eliminación de los principales metabolitos activos de cariprazina.

*recomendación de dosis para pacientes que inician un fuerte inhibidor CYP3A4, mientras que en una dosis estable de VRAYLAR:* Si se inicia un fuerte inhibidor CYP3A4, reducir la dosis actual de VRAYLAR por medio. Para los pacientes que toman 4,5 mg al día, la dosis debe reducirse a 1,5 mg o 3 mg al día. Para los pacientes que toman 1,5 mg al día, el régimen de dosificación debe ajustarse a cada otro día. Cuando se retira el inhibidor de CYP3A4, puede ser necesario aumentar la dosis VRAYLAR [ver Interacciones farmacológicas (7.1)].

*recomendación de dosis para pacientes que inician la terapia VRAYLAR mientras que ya están en un fuerte inhibidor CYP3A4:* Los pacientes deben ser administrados 1,5 mg de VRAYLAR en el Día 1 y el Día 3 con ninguna dosis administrada en el día 2. En el día 4 en adelante, la dosis debe ser administrada a 1,5 mg al día, entonces se aumentó hasta una dosis máxima de 3 mg al día. Cuando se retira el inhibidor de CYP3A4, puede ser necesario aumentar la dosis VRAYLAR [ver Interacciones farmacológicas (7.1)].

*recomendación de dosis para la administración conjunta con VRAYLAR con inductores del CYP3A4:* El uso concomitante de VRAYLAR y un inductor de CYP3A4 no ha sido evaluado y no se recomienda debido a que el efecto neto sobre el fármaco activo y metabolitos está claro [ver Dosificación y administración (2.1), Advertencias y precauciones (5.5), Interacciones de Fármacos (7.1), Clinical Farmacología (12.3)].

## **2.5 Interrupción del tratamiento**

Tras la interrupción de VRAYLAR, la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármaco activo y metabolitos no puede ser reflejada inmediatamente en los síntomas clínicos de los pacientes; la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos se reducirá en un 50% en ~ 1 semana [ver Farmacología clínica (12.3)]. No existen datos recogidos sistemáticamente para abordar específicamente conmutación pacientes de VRAYLAR a otros antipsicóticos ni respecto de la administración concomitante con otros antipsicóticos.

## **3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

**VRAYLAR (cariprazina) cápsulas están disponibles en cuatro puntos fuertes.**

- 1,5 mg cápsulas: cuerpo y tapa blancos impresa con “FL 1.5”
- 3 mg cápsulas: Green a tapa azul-verde y el cuerpo blanco impresa con “FL 3”
- 4.5 mg cápsulas: Green a tapa azul-verde y el cuerpo impresa con “FL 4.5”
- 6 mg cápsulas: Casquillo púrpura y el cuerpo blanco impresa con “FL 6”

## **4. Contraindicaciones**

VRAYLAR está contraindicado en pacientes con antecedentes de una reacción de hipersensibilidad a cariprazina. Las reacciones se han extendido de erupción cutánea, prurito, urticaria, y eventos sugestivos de angioedema (por ejemplo, inflamación de la lengua, labio hinchazón, edema facial, edema de la faringe, y la cara hinchazón).

## **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 El aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia**

Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de todas las causas de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo psicosis relacionada con demencia (duración modal de 10 semanas y en gran medida en pacientes que toman fármacos antipsicóticos atípicos) reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con drogas de entre 1.6 a 1.7 veces mayor que en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típica de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco fue de aproximadamente 4,5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2,6% en los pacientes tratados con placebo.

A pesar de que se variaron las causas de la muerte, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo,

neumonía) en la naturaleza. VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con demencia relacionada con la psicosis-[ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.2)].

## **5.2 Las reacciones adversas cerebrovasculares, incluido el accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia**

En los ensayos controlados con placebo en sujetos de edad avanzada con demencia, los pacientes asignados al azar a la risperidona, aripiprazol y olanzapina tuvieron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio, incluyendo apoplejía fatal. VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con demencia relacionada con la psicosis-[ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.1)].

## **5.3 El síndrome neuroléptico maligno (SNM)**

Síndrome neuroléptico maligno (NMS), un complejo de síntomas potencialmente fatal, se ha reportado en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, delirio, y la inestabilidad autonómica. Otros signos pueden incluir fosfoquinasa elevada creatina, mioglobinuria (rabdomiolisis), e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha NMS, interrumpir inmediatamente VRAYLAR y proporcionar tratamiento sintomático intensivo y control.

## **5.4 La discinesia tardía**

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en potencialmente irreversible, movimientos involuntarios, discinéticos, puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos, incluyendo VRAYLAR. El riesgo parece ser mayor entre los ancianos, las mujeres de edad avanzada, especialmente, pero no es posible predecir qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Si los productos de drogas antipsicóticas difieren en su potencial de causar discinesia tardía es desconocida.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que se convierta en aumento irreversible con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa. El síndrome puede desarrollarse después de un período de tratamiento relativamente breve, incluso a dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

No se conoce ningún tratamiento para la discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. propio tratamiento antipsicótico, sin embargo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, posiblemente enmascarar el proceso subyacente. El efecto que la supresión sintomática tiene sobre el curso a largo plazo de la discinesia tardía es desconocida.

Dadas estas consideraciones, VRAYLAR debe ser prescrito de una manera más probable para reducir el riesgo de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico en general, debe reservarse para pacientes: 1) que sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos; y 2) para quienes alternativas, eficaces, pero potencialmente menos dañinos tratamientos no están disponibles o apropiado. En los pacientes que requieran tratamiento crónico, utilizar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento que produce una respuesta clínica satisfactoria se deben buscar. Periódicamente reevaluar la necesidad de un tratamiento continuado.

Si los signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en VRAYLAR, la interrupción del tratamiento debe ser considerado. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con VRAYLAR pesar de la presencia del síndrome.

## **5.5 Finales concurrentes Reacciones Adversas**

Los eventos adversos pueden aparecer en primer lugar varias semanas después del inicio del tratamiento VRAYLAR, probablemente debido a que los niveles plasmáticos de cariprazina y sus principales metabolitos se acumulan con el tiempo. Como resultado, la incidencia de reacciones adversas en los

ensayos a corto plazo puede no reflejar las tasas después de exposiciones a largo plazo [véase Dosificación y administración (2.1), las reacciones adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3)].

Monitor para reacciones adversas, incluyendo EPS o acatisia, y la respuesta del paciente durante varias semanas después de que un paciente ha comenzado VRAYLAR y después de cada aumento de la dosis. Considere reducir la dosis o suspender el fármaco.

## **5.6 Los cambios metabólicos**

fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo VRAYLAR, han causado cambios metabólicos, incluyendo la hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia, y aumento de peso. A pesar de todos los medicamentos de la clase hasta la fecha han demostrado que producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

### *Hiperglucemia y diabetes mellitus*

Hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Evaluar la glucosa en plasma en ayunas antes o poco después de la iniciación de la medicación antipsicótica, y supervisar periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

### Esquizofrenia

En el 6-semanas, los ensayos controlados con placebo de pacientes adultos con esquizofrenia, la proporción de pacientes con los cambios en la glucosa en ayunas desde normal ( $<100$  mg / dL) a alto ( $\geq 126$  mg / dL) y borderline ( $\geq 100$  y  $<126$  mg / dl) a alto fueron similares en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo. A largo plazo, de etiqueta abierta estudios de la esquizofrenia, 4% de los pacientes con valores de línea de base A1c hemoglobina normal desarrollados niveles elevados ( $\geq 6.5\%$ ).

### manía bipolar

En el 3-semanas, los ensayos controlados con placebo de pacientes adultos con trastorno bipolar, la proporción de pacientes con los cambios en la glucosa en ayunas desde normal ( $<100$  mg / dL) a alto ( $\geq 126$  mg / dL) y borderline ( $\geq 100$  y  $<126$  mg / dl) a alto fueron similares en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo. A largo plazo, de etiqueta abierta estudios de trastornos bipolar, 4% de los pacientes con valores de línea de base A1c hemoglobina normal desarrollados niveles elevados ( $\geq 6.5\%$ ).

### *dislipidemia*

Los antipsicóticos atípicos causan alteraciones adversas en lípidos. Antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica, obtener un perfil de lípidos en ayunas al inicio del estudio y vigilar periódicamente durante el tratamiento.

### Esquizofrenia

En el 6-semanas, los ensayos controlados con placebo de pacientes adultos con esquizofrenia, la proporción de pacientes con los cambios en ayunas de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos fueron similares en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo.

### manía bipolar

En el 3-semanas, los ensayos controlados con placebo de pacientes adultos con trastorno bipolar, la proporción de pacientes con los cambios en ayunas de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos fueron similares en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo.

### *Aumento de peso*



El aumento de peso se ha observado con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo VRAYLAR. Vigilar el peso al inicio del estudio y con frecuencia a partir de entonces. Tablas 1 y 2 muestran el cambio en el peso corporal que ocurre desde el inicio hasta el punto final en 6 semanas esquizofrenia y 3 semanas ensayos bipolar manía.

**Tabla 1. Cambio en el peso corporal (kg) en 6 semanas de ensayos de esquizofrenia**

		VRAYLAR *		
	Placebo (N = 573)	1,5-3 mg / día (N = 512)	4,5-6 mg / día (N = 570)	9 - 12 El mg / día (N = 203)
Cambio en el punto final significaría	0.3	0.8	1	1
Proporción de pacientes con aumento de peso (≥ 7%)	5%	8%	8%	17%

\* Los datos mostrados por dosis diaria modal, definidos como dosis administrada más frecuentemente por paciente

**Tabla 2. Cambio en el peso corporal (kg) en 3 semanas de ensayos manía bipolar**

		VRAYLAR *	
	Placebo (N = 439)	3 - 6 mg / día (N = 259)	9 - 12 El mg / día (N = 360)
Cambio en el punto final significaría	0.2	0.5	0.6
Proporción de pacientes con aumento de peso (≥ 7%)	2%	1%	3%

\* Los datos mostrados por dosis diaria modal, definidos como dosis administrada más frecuentemente por paciente

En largo plazo, ensayos no controlados con VRAYLAR en la esquizofrenia, los cambios medios de la línea de base en el peso a los 12, 24, y 48 semanas fueron 1,2 kg, 1,7 kg y 2,5 kg, respectivamente.

### 5.7 Leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y

La leucopenia y la neutropenia se han reportado durante el tratamiento con agentes antipsicóticos, incluyendo VRAYLAR. La agranulocitosis (incluyendo casos fatales) se ha observado con otros agentes en la clase.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y neutropenia incluyen pre-existente recuento bajo de glóbulos blancos (WBC) o recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y de la historia de la leucopenia o neutropenia inducida por fármacos. En los pacientes con un WBC bajo pre-existente o ANC o un historial de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos, realizar un recuento sanguíneo completo (CBC) con frecuencia durante los primeros meses de terapia. En tales pacientes, considere la suspensión del VRAYLAR a la primera señal de un deterioro clínicamente significativo de la CMB en ausencia de otros factores causales.

Controlar a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para la fiebre u otros síntomas o signos de infección y el tratamiento de inmediato si se presentan tales síntomas o signos. Suspender VRAYLAR en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos <1.000 / mm<sup>3</sup> y seguir su WBC hasta la recuperación.

### 5.8 La hipotensión ortostática y síncope

Los antipsicóticos atípicos causan hipotensión ortostática y síncope. En general, el riesgo es mayor durante ajuste de la dosis inicial y al aumentar la dosis. hipotensión ortostática sintomática fue poco frecuente en los ensayos de VRAYLAR y no fue más frecuente en VRAYLAR que el placebo. No se han descrito síncope.

los signos vitales ortostáticos deben ser controlados en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (por ejemplo, los pacientes ancianos, pacientes con deshidratación, hipovolemia y tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos), los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca , o alteraciones de la conducción), y pacientes con enfermedad cerebrovascular.

VRAYLAR no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización.

## **5.9 convulsiones**

Al igual que otros fármacos antipsicóticos, VRAYLAR puede causar convulsiones. Este riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral convulsivo. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsiones pueden ser más frecuentes en los pacientes de edad avanzada.

## **5.10 Potencial para cognitiva y deterioro motor**

VRAYLAR, al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial de afectar la capacidad de juicio, pensamiento o motoras.

En ensayos de esquizofrenia de 6 semanas, somnolencia (hipersomnolia, sedación y somnolencia) se informó en 7% de los pacientes tratados con VRAYLAR comparación con el 6% de los pacientes tratados con placebo. En 3 semanas ensayos bipolar manía, se informó somnolencia en 8% de los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con 4% de los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que la terapia con VRAYLAR no les afecta negativamente.

## **5.11 La desregulación de la temperatura corporal**

Los antipsicóticos atípicos pueden interrumpir la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal. El ejercicio extenuante, la exposición a calor extremo, deshidratación y medicamentos anticolinérgicos pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal; VRAYLAR utilizar con precaución en pacientes que pueden experimentar estas condiciones.

## **5.12 La disfagia**

dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el uso de drogas antipsicóticas. La disfagia se ha reportado con VRAYLAR. VRAYLAR y otros fármacos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se discuten con más detalle en otras secciones del etiquetado:

- El aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia [ver recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)]
- Las reacciones adversas cerebrovasculares, incluido el accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia [véase Advertencias y precauciones (5.2)]
- Síndrome neuroléptico maligno [ver Advertencias y precauciones (5.3)]
- Discinesia tardía [ver Advertencias y precauciones (5.4)]
- Tardías que se presentan reacciones adversas [véase Advertencias y precauciones (5.5)]
- Los cambios metabólicos [véase Advertencias y precauciones (5.6)]
- Leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y [ver Advertencias y precauciones (5.7)]
- Hipotensión ortostática y síncope [ver Advertencias y precauciones (5.8)]
- convulsiones [ver Advertencias y precauciones (5.9)]
- Potencial para cognitiva y deterioro motor [ver Advertencias y precauciones (5.10)]
- La desregulación de la temperatura de Administración [véase Advertencias y precauciones (5.11)]
- Disfagia [ver Advertencias y precauciones (5.12)]

## Ensayos 6.1 Clinical Experiencia

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La siguiente información se deriva de la base de datos de ensayos clínicos para VRAYLAR, que consiste en 1733 pacientes con esquizofrenia y 1025 pacientes con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I (de 18 a 65) se exponen a una o más dosis (18 a 65 años) con una experiencia total de 566,5 pacientes-año. De estos pacientes, 1.317 participaron en ensayos esquizofrenia 6-semanas controlado con placebo con dosis que van de 1,5 mg a 12 mg / día y 623 participaron en, 3-semana ensayos manía bipolar controlados con placebo con dosis que van de 3 mg a 12 mg /día. Un total de 364 pacientes tratados con VRAYLAR tenido al menos 24 semanas de exposición y 239 pacientes tratados con VRAYLAR tenían al menos 48 semanas de exposición.

### *Los pacientes con esquizofrenia*

Los siguientes resultados se basan en cuatro, de 6 semanas de ensayos de esquizofrenia controlados con placebo con dosis VRAYLAR comprendidos entre 1,5 y 12 mg una vez al día.

Las reacciones adversas asociadas con la Interrupción del tratamiento: No hubo ninguna reacción adversa único que conduce a la interrupción que se produjo a una velocidad de  $\geq 2\%$  en los pacientes tratados con VRAYLAR y al menos dos veces la tasa de placebo.

Las reacciones adversas comunes ( $\geq 5\%$  y al menos dos veces la tasa de placebo): síntomas extrapiramidales y acatisia.

Reacciones adversas con una incidencia de  $\geq 2\%$  y mayor que el placebo, en cualquier dosis se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados VRAYLAR-> y tratados con placebo en pacientes adultos de 6 semanas de ensayos de esquizofrenia**

Sistema de clasificación de órganos / Término preferido	Placebo (N = 584) (%)	VRAYLAR *		
		1,5-3 mg / día (N = 539) (%)	4,5-6 mg / día (N = 575) (%)	9 - 12 El mg / día (N = 203) (%)
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Tachycardiaa	1	2	2	3
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>				
paing abdominal	5	3	4	7
Estreñimiento	5	6	7	10
Diarrheah	3	1	4	5
Boca seca	2	1	2	3
Dispepsia	4	4	5	5
Náusea	5	5	7	8
Dolor de muelas	4	3	3	6
vómitos	3	4	5	5
<b>Trastornos generales / lugar de administración</b>				
Fatigueb	1	1	3	2
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
nasofaringitis	1	1	1	2
Infección del tracto urinario	1	1	<1	2
<b>investigaciones</b>				
creatina fosfoquinasa Blood aumentado	1	1	2	3
increasedi enzima hepática	<1	1	1	2
aumento de peso	1	3	2	3
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Disminucion del apetito	2	1	3	2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	1	2	1	2
Dolor de espalda	2	3	3	1
Dolor en las extremidades	3	2	2	4
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
acatisia	4	9	13	14
extrapiramidal Symptomsc	8	15	19	20
Headachej	13	9	11	18
Somnolenced	5	5	8	10
Mareo	2	3	5	5
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>				
Agitación	4	3	5	3
Insomniae	11	12	13	11
Inquietud	3	4	6	5
Ansiedad	4	6	5	3



Tos	2	1	2	4
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción	1	<1	1	2
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensionf	1	2	3	6

Nota: Las cifras redondeadas al entero más cercano

\* Los datos mostrados por dosis diaria modal, definidos como dosis administrada más frecuentemente por paciente  
 una **taquicardia términos:** aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal, taquicardia

segundo **términos de fatiga:** astenia, fatiga

do **Extrapiramidales términos Síntomas:** bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, discinesia, distonía, extrapiramidal desorden, hipocinesia, facies enmascarados, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, crisis oculógira, distonía oromandibular, parkinsonismo, hipersecreción salival, discinesia tardía, tortícolis, temblor, trismo

re **somnolencia términos:** hipersomnia, sedación, somnolencia

mi **insomnio términos:** insomnio inicial, insomnio, insomnio medio, insomnio terminal de

F **Hipertensión términos:** la presión arterial diastólica aumenta, la presión arterial aumenta, la presión arterial sistólica aumentó, hipertensión

so **términos de dolor abdominal:** malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior, dolor gastrointestinal

h **términos diarrea:** diarrea, evacuaciones frecuentes

yo **términos de aumento de las enzimas hepáticas:** alanina aminotransferasa aumentó, aspartato aminotransferasa, una enzima hepática aumentó

j **términos de dolor de cabeza:** dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional

### Los pacientes con manía bipolar

Los siguientes resultados se basan en tres, ensayos manía 3-semana bipolares controlados con placebo con dosis VRAYLAR van de 3 a 12 mg una vez al día.

Las reacciones adversas asociadas con la Interrupción del tratamiento: La única reacción adversa que conduce a la interrupción que se produjo a una velocidad de  $\geq 2\%$  en los pacientes tratados con VRAYLAR y al menos dos veces la tasa de placebo fue acatisia (2%). En general, el 12% de los pacientes que recibieron VRAYLAR interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 7% de los pacientes tratados con placebo en estos ensayos.

Las reacciones adversas comunes ( $\geq 5\%$  y al menos dos veces la tasa de placebo): síntomas extrapiramidales, acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia, y la inquietud.

Reacciones adversas con una incidencia de  $\geq 2\%$  y mayor que el placebo en cualquier dosis se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4. Reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con VRAYLAR y > tratados con placebo en pacientes adultos 3 de semana Ensayos manía bipolar**

Sistema de clasificación de órganos / Término preferido	Placebo (N = 442) (%)	VRAYLAR *	
		3 - 6 mg / día (N = 263) (%)	9 - 12 El mg / día (N = 360) (%)
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Tachycardiai	1	2	1
<b>Trastornos oculares</b>			
visión borrosa	1	4	4



<b>Desórdenes gastrointestinales</b>			
Náusea	7	13	11
Estreñimiento	5	6	11

**Tabla 4. Reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con VRAYLAR y > tratados con placebo en pacientes adultos 3 de semana Ensayos manía bipolar**

Sistema de clasificación de órganos / Término preferido	Placebo (N = 442) (%)	VRAYLAR *	
		3 - 6 mg / día (N = 263) (%)	9 - 12 El mg / día (N = 360) (%)
vómitos	4	10	8
Boca seca	2	3	2
Dispepsia	4	7	9
Paina abdominal	5	6	8
Diarrheab	5	5	6
Dolor de muelas	2	4	3
<b>Trastornos generales / lugar de administración</b>			
Fatiguec	2	4	5
Pyrexiaj	2	1	4
<b>investigaciones</b>			
creatina fosfocinasa en sangre aumentó	2	2	3
enzimas hepáticas increasedd	<1	1	3
aumento de peso	2	2	3
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>			
Disminucion del apetito	3	3	4
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor en las extremidades	2	4	2
Dolor de espalda	1	1	3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>			
acatisia	5	20	21
extrapiramidal Symptomse	12	26	29
Headachek	13	14	13
Mareo	4	7	6
Somnolencef	4	7	8
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>			
Insomniag	7	9	8
Inquietud	2	7	7
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos trastornos</b>			
dolor orofaríngeo	2	1	3
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hypertensionh	1	5	4

Nota: Las cifras redondeadas al entero más cercano

\* Los datos mostrados por dosis diaria modal, definidos como dosis administrada más frecuentemente por paciente una **términos de dolor abdominal:** malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior,

segundo **Diarrhea:** diarrea, evacuaciones frecuentes

do **términos de fatiga:** astenia, fatiga

re **enzimas hepáticas aumentaron términos:** alanina aminotransferasa aumentó, aspartato aminotransferasa, una enzima hepática aumentada, aumento de las transaminasas

mi **Extrapiramidales términos Síntomas:** bradicinesia, babeo, la discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, distonía oromandibular, parkinsonismo, hipersecreción salival, temblor

F **somnolencia términos:** hipersomnia, sedación, somnolencia

<sup>sol</sup> **insomnio términos:** insomnio inicial, insomnio, insomnio medio

<sup>h</sup> **Hipertensión términos:** la presión arterial diastólica aumenta, la presión arterial aumentó, hipertensión

<sup>yo</sup> **taquicardia términos:** aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal, taquicardia

<sup>j</sup> **pirexia términos:** la temperatura corporal aumentado, pirexia

<sup>k</sup> **términos de dolor de cabeza:** dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional

### *distonía*

Los síntomas de la distonía, contracciones anormales prolongados de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces progresando a la estanqueidad de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, y / o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, que se producen con más frecuencia y con mayor gravedad con alta potencia y dosis más altas de fármacos antipsicóticos de primera generación. Un riesgo elevado de distonía aguda se observa en los hombres y de los grupos de edad más jóvenes.

### *Los síntomas extrapiramidales (EPS) y acatisia*

En la esquizofrenia y los ensayos de manía bipolar, los datos se recogieron objetivamente usando el Simpson Angus Rating Scale (SAS) para EPS emergentes del tratamiento (parkinsonismo) (puntuación de SAS total de  $\leq 3$  al inicio del estudio y  $> 3$  posterior a la línea de base) y la Escala de Acatisia de Barnes (BARS ) para la acatisia emergente del tratamiento (barras puntuación total  $\leq 2$  al inicio del estudio y  $> 2$  post-línea de base).

En ensayos de esquizofrenia de 6 semanas, la incidencia de eventos reportados relacionados con síntomas extrapiramidales (EPS), excepto la acatisia y la inquietud fue del 17% para los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 8% para los pacientes tratados con placebo. Estos eventos condujeron a la suspensión en 0,3% de los pacientes tratados con VRAYLAR frente a 0,2% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acatisia fue del 11% para los pacientes tratados con VRAYLAR frente a 4% para los pacientes tratados con placebo. Estos eventos condujeron a la suspensión en 0,5% de los pacientes tratados con VRAYLAR frente a 0,2% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de EPS se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5. La incidencia de EPS en comparación con el placebo de 6 semanas de estudios de la esquizofrenia**

Adversos a largo plazo de eventos	Placebo (N = 584) (%)	VRAYLAR *		
		1,5-3 mg / día (N = 539) (%)	4,5-6 mg / día (N = 575) (%)	9-12 mg / día (N = 203) (%)
<b>Todos los eventos EPS</b>	14	24	32	33
<b>Todos los eventos EPS, excluyendo Acatisia / Inquietud</b>	8	15	19	20
acatisia	4	9	13	14
distonía **	<1	2	2	2
Parkinsonism§	7	13	dieciséis	18
Inquietud	3	4	6	5
rigidez musculoesquelética	1	1	3	1

Nota: Las cifras redondeadas al entero más cercano

\* Los datos mostrados por dosis diaria modal, definidos como dosis administrada más frecuentemente por paciente

\*\* **Distonía incluye términos de eventos adversos:** distonía, crisis oculógira, distonía oromandibular, trismo, tortícolis

§ **Parkinsonismo incluye términos de eventos adversos:** bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, la discinesia, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, facies enmascarados, rigidez muscular, tensión muscular, parkinsonismo, temblor, hipersecreción salival

En 3 semanas ensayos manía bipolar, la incidencia de eventos reportados relacionados con síntomas extrapiramidales (EPS), con exclusión de la acatisia y la inquietud, fue de 28% para los pacientes tratados con VRAYLAR frente a 12% para los pacientes tratados con placebo. Estos eventos condujeron a una interrupción en el 1% de los pacientes tratados con VRAYLAR frente a 0,2% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acatisia fue del 20% para los pacientes tratados con VRAYLAR frente a 5% para los pacientes tratados con placebo. Estos acontecimientos llevaron a la interrupción en el 2% de los pacientes tratados con VRAYLAR frente a 0% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de EPS se proporciona en la Tabla 6.

**Tabla 6. Incidencia de EPS en comparación con placebo en 3 de semana Trials manía bipolar**

Adversos a largo plazo de eventos	Placebo (N = 442) (%)	VRAYLAR *	
		3 - 6 mg / día (N = 263) (%)	9 - 12 El mg / día (N = 360) (%)
<b>Todos los eventos EPS</b>	18	41	45
<b>Todos los eventos EPS, excluyendo Acatisia / Inquietud</b>	12	26	29
acatisia	5	20	21
distonía **	1	5	3
Parkinsonism§	10	21	26
Inquietud	2	7	7
rigidez musculoesquelética	1	2	2

Nota: Las cifras redondeadas al entero más cercano

\* Los datos mostrados por dosis diaria modal, definidos como dosis administrada más frecuentemente por paciente

\*\* **Distonía incluye términos de eventos adversos:** distonía, distonía oromandibular

§ **Parkinsonismo incluye términos de eventos adversos:** bradicinesia, babeo, la discinesia, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, tensión muscular, parkinsonismo, hipersecreción salival, temblor

## Las cataratas

En la esquizofrenia a largo plazo no controlada (48 semanas) y la manía bipolar (16 semanas) ensayos, la incidencia de cataratas era 0,1% y 0,2%, respectivamente. Se observó el desarrollo de cataratas en estudios no clínicos [véase Toxicología no clínica (13.2)]. La posibilidad de cambios lenticulares o cataratas no se puede descartar en este momento.

## Los cambios de signos vitales

No hubo diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con placebo y VRAYLAR pacientes tratados en el cambio medio desde el inicio hasta el punto final en los parámetros de presión sanguínea supina a excepción de un aumento en la presión sanguínea diastólica en posición supina en 9 - 12 mg / día VRAYLAR tratados pacientes con esquizofrenia .

Los datos agrupados de 6 semanas de la esquizofrenia y de 3 semanas ensayos manía bipolar se muestran en las Tablas 7 y 8.

**Tabla 7. cambio medio en la presión arterial al final del estudio en 6 semanas de ensayos de esquizofrenia**

	Placebo (N = 574)	VRAYLAR *		
		1,5-3 mg / día (N = 512)	4,5-6 mg / día (N = 570)	9- 12 mg / día (N = 203)
Supino presión arterial sistólica (mmHg)	0.9	0.6	1.3	2.1
Supino presión arterial diastólica (mmHg)	0.4	0.2	1.6	3.4

\* Los datos mostrados por dosis diaria modal, definidos como dosis administrada más frecuentemente por paciente

**Tabla 8. cambio medio en la presión arterial al final del estudio en 3-Semana Bipolar Ensayos Mania**

	Placebo (N = 439)	VRAYLAR *	
		3 - 6 mg / día (N = 259)	9 - 12 El mg / día (N = 360)
Supino presión arterial sistólica (mmHg)	-0.5	0.8	1.8
Supino presión arterial diastólica (mmHg)	0.9	1.5	1.9

\* Los datos mostrados por dosis diaria modal, definidos como dosis administrada más frecuentemente por paciente

## Los cambios en Pruebas de laboratorio

Las proporciones de pacientes con elevación de las transaminasas de  $\geq 3$  veces el límite superior del rango de referencia normal en ensayos de esquizofrenia 6 semanas oscilaron entre 1% y 2% en los pacientes tratados con VRAYLAR, aumentando con la dosis, y fue del 1% para los tratados con placebo

pacientes. Las proporciones de pacientes con elevación de las transaminasas de  $\geq 3$  veces el límite superior del rango de referencia normal en 3 semanas ensayos manía bipolar oscilaron entre 2% y 4% para los pacientes tratados con VRAYLAR dependiendo del grupo de dosis administrada y 2% para tratados con placebo pacientes.

Las proporciones de pacientes con elevaciones de creatina fosfoquinasa (CPK) mayor que 1.000 U / L en 6 ensayos semanas esquizofrenia oscilaron entre 4% y 6% para los pacientes tratados con VRAYLAR, aumentando con la dosis, y fue de 4% para los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes con elevaciones de CPK mayor que 1.000 U / L en 3 semanas ensayos manía bipolar fue de aproximadamente 4% en cariprazina y los pacientes tratados con placebo.

*Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación previa a la comercialización de VRAYLAR*

Las reacciones adversas enumeradas a continuación fueron reportados por los pacientes tratados con VRAYLAR a dosis de  $\geq 1,5$  mg una vez al día dentro de la base de datos de 2758 pacientes tratados con VRAYLAR. Las reacciones enumerados son los que podrían ser de importancia clínica, así como las reacciones que son plausiblemente en farmacológica u otros motivos relacionados con las drogas. Las reacciones que aparecen en otras partes de la etiqueta VRAYLAR no están incluidos.

Las reacciones se clasifican además por órganos y se enumeran en orden decreciente de frecuencia, de acuerdo con la siguiente definición: los que ocurren en al menos 1/100 pacientes (frecuente) [sólo aquellos que todavía no está en los resultados tabulados de los estudios controlados con placebo aparecen en este listado]; los que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes (poco frecuentes); y los que se producen en menos de 1/1000 pacientes (raro).

*Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: la enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastritis*  
*Trastornos hepato biliares: Raras: hepatitis*  
*Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes: disminución del apetito; Poco frecuentes: hiponatremia*  
*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: rabdomiolisis*  
*Trastornos del sistema nervioso: Raras: accidente cerebrovascular isquémico*  
*Trastornos psiquiátricos: intentos de suicidio, ideación suicida,; baja frecuencia Raras: completado el suicidio*  
*Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: polaquiuria*  
*La piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: hiperhidrosis*

**7. INTERACCIONES CON LA DROGAS**

**7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con la**

**Tabla VRAYLAR 9: interacciones clínicamente importantes con**

<b>Los inhibidores potentes de CYP3A4</b>	
<b>VRAYLAR</b>	El uso concomitante de VRAYLAR con un fuerte inhibidor de CYP3A4 aumenta las exposiciones de cariprazina y su principal metabolito activo, didesmethylcariprazine (DDCAR), en comparación con el uso de VRAYLAR solo [véase <i>Farmacología clínica (12.3)</i> ].
<i>Impacto clínico:</i>	
<i>Intervención:</i>	Si se utiliza VRAYLAR con un fuerte inhibidor de CYP3A4, reducir la dosis VRAYLAR [ver <i>Dosificación y administración (2.3)</i> ].
<i>Ejemplos:</i>	itraconazol, ketoconazol
<b>Los inductores de CYP3A4</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	CYP3A4 es responsable de la formación y eliminación de los metabolitos activos de cariprazina. El efecto de los inductores de CYP3A4 sobre la exposición de VRAYLAR no ha sido evaluado, y el efecto neto es claro [ver <i>Farmacología clínica (12.3)</i> ].



<i>Intervención:</i>	No se recomienda el uso concomitante de VRAYLAR con un inductor del CYP3A4 [véase <i>Dosificación y administración (2.1, 2.3)</i> ].
<i>Ejemplos:</i>	rifampicina, carbamazepina

## 7.2 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con VRAYLAR

Sobre la base de estudios in vitro, VRAYLAR es poco probable que cause interacciones clínicamente significativas farmacocinéticas con sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, y CYP3A4, o OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2, OAT1 y OAT3 [ver Farmacología Clínica (12.3)].

## 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 El embarazo

#### *Registro de embarazo exposición*

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a VRAYLAR durante el embarazo. Para obtener más información, póngase en contacto con el Registro Nacional de Embarazo Los antipsicóticos atípicos en el 1-866-961-2388 o visita <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research/programas/pregnancyregistry/>.

#### *Resumen de riesgos*

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y / o de abstinencia después del parto. No hay datos disponibles sobre VRAYLAR uso en mujeres embarazadas para informar a los riesgos asociados con las drogas en busca de defectos de nacimiento o aborto involuntario. Basado en VRAYLAR datos de animales pueden causar daño fetal. La administración de cariprazina a ratas durante el periodo de malformaciones organogénesis causado, supervivencia de las crías inferior, y retrasos en el desarrollo a exposiciones de drogas menor que la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 6 mg / día. Sin embargo, cariprazina no era teratogénico en conejos a dosis de hasta 4,6 veces la MRHD de 6 mg / día [ver datos]. El riesgo estimado de fondo de los principales defectos de nacimiento y el aborto involuntario de las poblaciones indicadas se desconoce. En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente. Aconsejar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

#### *Consideraciones clínicas*

##### Las reacciones adversas fetales / neonatales

Los síntomas extrapiramidales y / o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y el trastorno de la alimentación se han reportado en los recién nacidos cuyas madres fueron expuestas a los fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en gravedad. Algunos neonatos recuperados en cuestión de horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada. Monitorear los recién nacidos de los síntomas extrapiramidales y / o abstinencia y gestionar adecuadamente los síntomas.

#### *Datos*

##### Los datos en animales

La administración de cariprazina a ratas embarazadas durante el período de organogénesis a dosis orales

de 0,5, 2,5, y 7,5 mg / kg / día que de 0.2 3,5 veces la dosis máxima recomendada humana (MRHD) de

6 mg / día basado en AUC de cariprazina total (es decir suma de cariprazina, DCAR, y DDCAR) provocó toxicidad en el desarrollo fetal en todas las dosis que incluían peso corporal reducido, disminución de la distancia anogenital masculino y malformaciones esqueléticas de huesos de las extremidades dobladas, escápula y húmero. Estos efectos se produjeron en ausencia o presencia de toxicidad materna. La toxicidad materna, se observa como una reducción en el peso corporal y consumo de alimentos, producido a dosis de 1,2 y 3,5 veces la MRHD de 6 mg / kg / día basado en AUC de cariprazina total. A estas dosis, cariprazina causó malformaciones fetales externos (Edema localizado torácica fetal), variaciones viscerales (papilas sin desarrollar / subdesarrollado renal y / o la uretra distendido), y variaciones del desarrollo esquelético (costillas dobladas, esternones sin osificar). Cariprazina no tuvo efecto sobre la supervivencia del feto.

La administración de cariprazina a ratas embarazadas durante el embarazo y la lactancia en dosis orales de 0,1, 0,3 y 1 mg / kg / día, que son 0,03 a 0,4 veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total causó una disminución en la supervivencia postnatal, peso al nacer, y post-destete peso corporal de las crías de primera generación a la dosis que es 0,4 veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total ausencia de toxicidad materna. crías de primera generación también tenían, cuerpos fríos pálidos y retrasos en el desarrollo (papilas renales no desarrollado o subdesarrollado y disminución de la respuesta de sobresalto auditivo en los hombres). El comportamiento reproductivo de las primeras crías de generación no se vio afectada; sin embargo, los segundos cachorros generación había signos clínicos y menor peso corporal similares a estas de las primeras crías de generación.

La administración de cariprazina a conejos embarazadas durante el período de organogénesis a dosis orales de 0,1, 1 y 5 mg / kg / día, que son 0,02 a 4,6 veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total no fue teratogénico. peso corporal de la madre y el consumo de alimentos se redujo a 4,6 veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina totales; Sin embargo, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros de embarazo o los órganos reproductores.

## **8.2 Lactancia**

### *Resumen de riesgos*

No se han realizado estudios de lactancia para evaluar la presencia de cariprazina en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Cariprazina está presente en la leche de ratas. Los beneficios del desarrollo y de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre por VRAYLAR y los posibles efectos adversos sobre el lactante de VRAYLAR o de la condición materna subyacente.

## **8.4 uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. No se han realizado estudios pediátricos de VRAYLAR. Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y / o de abstinencia después del parto [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)]

## **8.5 uso geriátrico**

Los ensayos clínicos de VRAYLAR en el tratamiento de la esquizofrenia y la manía bipolar no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si o no responden de manera diferente a partir de pacientes más jóvenes. En general, la dosis para un paciente anciano debe ser cauteloso, generalmente comenzando en el extremo inferior del intervalo de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de hepática disminuida, renal, o la función cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia de fármacos.

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con VRAYLAR tienen un mayor

riesgo de muerte en comparación con el placebo. VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada dementia- [ver recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)].

## **8.6 Deterioro hepático**

No se requiere ajuste de dosis en VRAYLAR en pacientes con leve a moderada insuficiencia hepática (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9) [ver Farmacología Clínica 12.3)]. El uso de VRAYLAR no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh entre 10 y 15). VRAYLAR no ha sido evaluado en esta población de pacientes.

## **8.7 Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de la dosis para VRAYLAR en pacientes con leve a moderada ( $\text{CrCl} \geq 30$  ml / minuto) insuficiencia renal [ver Farmacología Clínica 12.3)].

El uso de VRAYLAR no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CrCl} < 30$  ml / minuto). VRAYLAR no ha sido evaluado en esta población de pacientes.

## **8.8 De fumar**

No es necesario ajustar la dosis para VRAYLAR para los pacientes que fuman. VRAYLAR no es un sustrato de CYP1A2, no se espera fumar para tener un efecto sobre la farmacocinética de VRAYLAR.

## **8.9 Otras poblaciones específicas**

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad del paciente, sexo o raza. Estos factores no afectan la farmacocinética de VRAYLAR [ver Farmacología Clínica 12.3)].

# **9. ABUSO Y DEPENDENCIA**

## **9.1 Sustancia controlada**

VRAYLAR no es una sustancia controlada.

## **9.2 Abuso**

VRAYLAR no se ha estudiado sistemáticamente en animales o seres humanos por su potencial de abuso o su capacidad para inducir la tolerancia.

## **9.3 Dependencia**

VRAYLAR no se ha estudiado sistemáticamente en animales o seres humanos por su potencial de dependencia física.

# **10. SOBREDOSIS**

## **10.1 Experiencia humana**

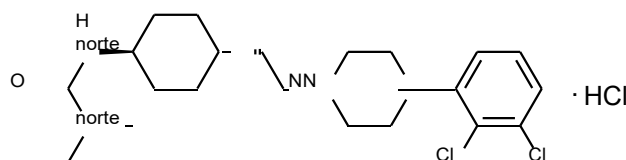
En pre-comercialización de los ensayos clínicos con VRAYLAR en aproximadamente 5.000 pacientes o sujetos sanos, sobredosis aguda accidental (48 mg / día) se informó en un paciente. Este paciente presentó hipotensión ortostática y sedación. El paciente se recuperó totalmente el mismo día.

## **10.2 Tratamiento de la Sobredosis**

No se conocen antídotos específicos para VRAYLAR. En el manejo de la sobredosis, proporcionar atención de apoyo, incluyendo la estrecha supervisión médica y supervisión, y considerar la posibilidad de múltiples drogas. En caso de una sobredosis, consulte a un centro de control de envenenamientos certificado (1-800-222-1222) para la orientación y el asesoramiento actualizada.

# **11. DESCRIPCIÓN**

El ingrediente activo de VRAYLAR es cariprazina HCl, un antipsicótico atípico. El nombre químico es trans-N- {4- [2- [4- (2,3-diclorofenil) piperazina-1-il] etil] ciclohexil} -N', clorhidrato de N'-dimetilurea; su fórmula empírica es C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O y su peso molecular es 463,9 g / mol. La estructura química es:



cápsulas VRAYLAR están destinadas para la administración oral solamente. Cada cápsula de gelatina dura contiene un polvo blanco a blanquecino de cariprazina HCl, que es equivalente a 1,5, 3, 4,5 o 6 mg de base cariprazina. Además, cápsulas incluyen los siguientes ingredientes inactivos: gelatina, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, goma laca, y dióxido de titanio. Colorantes incluyen óxido de hierro negro (1,5, 3, y 6 mg), FD & C Blue 1 (3, 4,5 y 6 mg), FD & C Red 3 (6 mg), FD & C Red 40 (3 y 4,5 mg), o amarillo óxido de hierro (3 y 4,5 mg).

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de cariprazina en el trastorno de la esquizofrenia y bipolar I es desconocida. Sin embargo, la eficacia de cariprazina podría ser mediada a través de una combinación de actividad agonista parcial en D<sub>2</sub> de dopamina central y receptores 5-HT<sub>1A</sub> de serotonina y actividad antagonista en los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina. Cariprazina forma dos metabolitos principales, cariprazina desmetil (DCAR) y didesmetil cariprazina (DDCAR), que tienen en los perfiles de unión al receptor in vitro similares a los del fármaco original.

### 12.2 farmacodinámica

Cariprazina actúa como un agonista parcial en los de dopamina D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub> receptores con alta afinidad de unión (valores de K<sub>i</sub> 0,085 nM, y 0,49 nM (D<sub>2L</sub>) y 0,69 nM (D<sub>2S</sub>), respectivamente) y en los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> (valor K<sub>i</sub> 2,6 Nuevo Méjico). Cariprazina actúa como un antagonista en 5-HT<sub>2B</sub> y receptores 5-HT<sub>2A</sub> con una afinidad de unión alta y moderada (valores de K<sub>i</sub> 0,58 nM y 18,8 nM, respectivamente), así como que se une a los receptores de histamina H<sub>1</sub> (valor K<sub>i</sub> 23,2 nM). Cariprazina muestra menor afinidad de unión a la HT<sub>2C</sub> de serotonina 5 y receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1A- (valores de K<sub>i</sub> 134 nM y 155 nM, respectivamente) y no tiene una afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos (IC<sub>50</sub> > 1000 nM).

#### *Efecto sobre el intervalo QTc*

A una dosis de dosis de tres veces el máximo recomendado, cariprazina no prolonga el intervalo QTc a grado clínicamente relevante.

### 12.3 farmacocinética

actividad VRAYLAR se cree que está mediada por cariprazina y sus dos principales metabolitos activos, cariprazina desmetil (DCAR) y didesmetil cariprazina (DDCAR), que son farmacológicamente equipotente a cariprazina.

Después de la administración de dosis múltiples de VRAYLAR, significa cariprazina y las concentraciones de DCAR alcanzado el estado estable en alrededor de la semana 1 a la semana 2 y las concentraciones medias de DDCAR parecían estar acercándose estado estacionario a alrededor de la

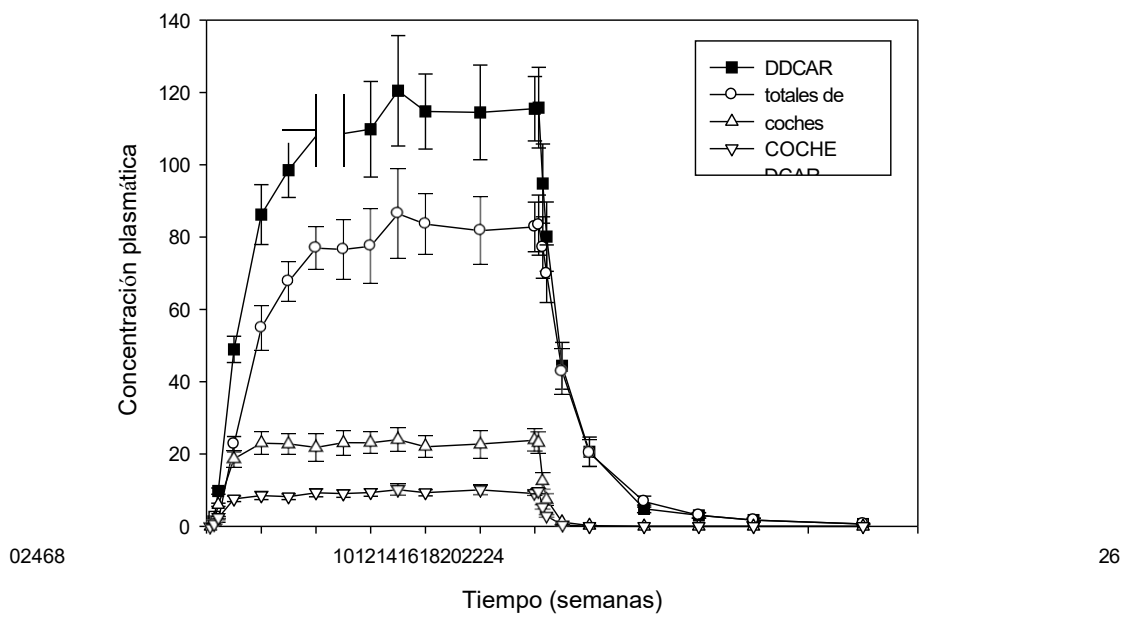
semana 4 a la semana 8 en un estudio de 12 semanas (Figura 1). Las vidas medias basadas en el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio, estimada a partir de la media de las curvas de concentración-tiempo, son de 2 a 4 días para cariprazina,

y aproximadamente 1 a 3 semanas para DDCAR. El tiempo para alcanzar el estado de equilibrio de la mayor DDCAR metabolito activo fue variable entre los pacientes, con algunos pacientes que no alcanzaron el estado estacionario al final de la 12 semanas de tratamiento [véase Dosis y Administración (2.1), Advertencias y Precauciones (5.5)]. Las concentraciones medias de DCAR y DDCAR son de aproximadamente 30% y 400%, respectivamente, de las concentraciones de cariprazina por el final del tratamiento de 12 semanas.

Después de la interrupción de VRAYLAR, cariprazina, las concentraciones plasmáticas DCAR, y DDCAR disminuyó de una manera multi-exponencial. La media de las concentraciones plasmáticas de DDCAR disminuyó en aproximadamente 50%, 1 semana después de la última dosis y significar cariprazina y concentración DCAR disminuido en alrededor de 50% en aproximadamente 1 día. Hubo un descenso de aproximadamente el 90% en la exposición de plasma dentro de 1 semana para cariprazina y DCAR, y en alrededor de 4 semanas para DDCAR. Tras una dosis única de 1 mg de la administración cariprazina, DDCAR permaneció detectable 8 semanas después de la dosis.

Después de una dosificación múltiple de VRAYLAR, la exposición plasmática de cariprazina, DCAR, y DDCAR, aumenta aproximadamente proporcional en el rango de dosis terapéuticas.

**Figura 1. Concentración de plasma (media  $\pm$  SE) Perfil -Tiempo durante y después de 12 semanas de tratamiento con cariprazina 6 mg / día**



<sup>una</sup> Las concentraciones mínimas que se muestran durante el tratamiento con cariprazina 6 mg / día.

SE: error estándar; Total Car: concentración de la suma de cariprazina, DCAR y DDCAR; CAR: cariprazina

### Absorción

Después de la administración de una sola dosis de VRAYLAR, la concentración pico cariprazina plasma se produjo en aproximadamente 3-6 horas.

La administración de una dosis única de 1,5 mg VRAYLAR cápsula con una comida rica en grasas no afectó significativamente la C<sub>max</sub> y el AUC de cariprazina o DCAR.





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

### *Eliminación*

#### Metabolismo

Cariprazina es extensamente metabolizada por el CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP2D6 a DCAR y DDCAR. DCAR se metaboliza más en DDCAR por CYP3A4 y CYP2D6. DDCAR es luego metabolizado por CYP3A4 a un metabolito hidroxilado.

#### Excreción

Tras la administración de 12,5 mg / día cariprazina a los pacientes con esquizofrenia durante 27 días, alrededor del 21% de la dosis diaria se encuentra en la orina, con aproximadamente 1,2% de la dosis diaria se excretó en la orina cariprazina como sin cambios.

### *Los estudios realizados en poblaciones específicas*

#### Deterioro hepático

En comparación con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh entre 5 y 9) tuvieron exposición aproximadamente 25% mayor (C<sub>max</sub> y AUC) para cariprazina y exposición 45% menor de aproximadamente para los principales metabolitos activos, DCAR y DDCAR, después de una sola dosis de 1 mg cariprazina o 0,5 mg cariprazina durante 14 días [véase uso en poblaciones específicas (8.6)].

#### Insuficiencia renal

Cariprazina y sus principales metabolitos activos se excretan mínimamente en la orina. Los análisis farmacocinéticos indicaron ninguna relación significativa entre el aclaramiento plasmático y el aclaramiento de creatinina [ver Uso en poblaciones específicas (8.7)].

#### Metabolizadores lentos de CYP2D6

CYP2D6 estado metabolizador lento no tiene efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de cariprazina, DCAR o DDCAR.

#### La edad, el sexo, la raza

La edad, el sexo o la raza no tiene efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de cariprazina, DCAR o DDCAR.

### *Drug Interaction*

#### *estudios in vitro estudios*

Cariprazina y sus principales metabolitos activos no indujeron enzimas CYP1A2 y CYP3A4 y eran inhibidores débiles de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 y in vitro. Cariprazina también fue un inhibidor débil de la CYP2C19, CYP2A6, CYP2E1 y in vitro.

Cariprazina y sus principales metabolitos activos no son sustratos de la P-glicoproteína (P-gp), el polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (OATP1B1 y OATP1B3), y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Cariprazina y sus principales metabolitos activos eran pobres o no inhibidores de transportadores de OATP1B1, OATP1B3, BCRP, catión orgánico transportador 2 (OCT2), y los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3) in vitro. Los principales metabolitos activos también eran pobres o no inhibidores de transportador de P-gp

aunque cariprazina era probablemente un inhibidor de P-gp en base a las concentraciones de GI teórica en altas dosis en vitro.

#### inhibidores de CYP 3A4

La coadministración de ketoconazol (400 mg / día), un potente inhibidor del CYP3A4, con VRAYLAR (0,5 mg / día) aumentó cariprazina C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-24h</sub> en alrededor de 3,5 veces y 4 veces, respectivamente; aumento DDCAR C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-24h</sub> en alrededor de 1,5 veces; y la disminución de DCAR C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-24h</sub> en alrededor de un tercio. El impacto de los inhibidores moderados de CYP3A4 no ha sido estudiado.

#### inductores de CYP3A4

CYP3A4 es responsable de la formación y eliminación de los metabolitos activos de cariprazina. El efecto de inductores de CYP3A4 en la exposición en plasma de cariprazina y sus principales metabolitos activos no ha sido evaluado, y el efecto neto no está claro.

#### inhibidores de CYP2D6

No se espera que los inhibidores de CYP2D6 para influir en la farmacocinética de cariprazina, DCAR o DDCAR en base a las observaciones en metabolizadores lentos de CYP2D6.

### **13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

##### *carcinogénesis*

No hubo aumento en la incidencia de tumores después de la administración oral diaria de cariprazina a ratas durante 2 años y a ratones Tg.rasH2 para 6 meses a dosis que son de hasta 4 y 19 veces, respectivamente, la MRHD de 6 mg / día sobre la base de AUC de cariprazina total (es decir, suma de los valores de AUC de cariprazina, DCAR y DDCAR).

Las ratas se administraron cariprazina a dosis orales de 0,25, 0,75, y 2,5 (machos) / 1, 2,5, y 7,5 mg / kg / día (hembras) (que son de 0,2 a 1,8 (machos) / 0,8 a 4,1 (hembras) veces las MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total.

ratones Tg.rasH2 se administraron cariprazina a dosis orales de 1, 5, y 15 (machos) / 5, 15, y 50 mg / kg / día (hembras) que son de 0,2 a 7,9 (machos) / 2.6 a 19 (hembras) veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total.

##### *mutagénesis*

Cariprazina no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias in vitro, ni clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica in vitro de linfocitos humanos o en el ensayo de micronúcleos de médula in vivo ósea de ratón. Sin embargo, cariprazina aumentó la frecuencia de mutación en el ensayo de linfoma de ratón in vitro en condiciones de activación metabólica. El principal metabolito humano DDCAR no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana in vitro, sin embargo, era clastogénico e inducida aberración cromosómica estructural en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro.

##### *Deterioro de la fertilidad*

Cariprazina se administró oralmente a ratas machos y hembras antes del apareamiento, a través de

apareamiento y hasta el día 7 de gestación a dosis de 1, 3, y 10 mg / kg / día, que tienen 1,6 a 16 veces la MRHD de 6 mg basa / día

en mg / m<sup>2</sup>. En ratas hembra, se observaron índices de fertilidad y la concepción más bajos en todos los niveles de dosis que son igual o superior a 1,6 veces la MRHD de 6 mg / día sobre la base de mg / m<sup>2</sup>. No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina se observaron en cualquier dosis de hasta 4,3 veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total.

### **13.2 Toxicología y / o farmacología animal de**

Cariprazina causada catarata bilateral y la degeneración quística de la retina en el perro después de la administración oral diaria durante 13 semanas y / o 1 año y degeneración de la retina / atrofia en la rata después de la administración oral diaria durante 2 años. se observó de cataratas en el perro a 4 mg / kg / día, que es 7,1 (macho) y 7,7 (mujeres) veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total. El NOEL para la catarata y la toxicidad de la retina en el perro es 2 mg / kg / día, que es 5 (machos) a 3,6 (hembras) veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total. Aumento de la incidencia y la gravedad de la degeneración de la retina / atrofia en la rata se produjo en todas las dosis probadas, incluyendo la dosis baja de 0,75 mg / kg / día, en los niveles plasmáticos cariprazina total menos que la exposición clínica (AUC) en la MRHD de 6 mg / día .

Fosfolipidosis se observó en los pulmones de ratas, perros y ratones (con o sin inflamación) y en la corteza de la glándula suprarrenal de perros con exposiciones clínicamente relevantes (AUC) de cariprazina total. Fosfolipidosis no era reversible al final de los períodos libres de drogas 1-2 meses. se observó inflamación en los pulmones de perros dosificados diariamente durante 1 año con un NOEL de 1 mg / kg / día, que es de 2,7 (hombres) y 1,7 (mujeres) veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total. No se observó inflamación al final de 2 meses de periodo libre de drogas tras la administración de 2 mg / kg / día, que es 5 (hombres) y 3,6 (mujeres) veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina totales; sin embargo, la inflamación todavía estaba presente en dosis más altas.

Se observó hipertrofia de la corteza de la glándula adrenal a concentraciones totales de plasma cariprazina clínicamente relevantes en ratas (sólo hembras) y ratones después de la administración oral diaria de cariprazina durante 2 años y 6 meses, respectivamente. Se observaron Reversible hipertrofia / hiperplasia y vacuolización / vesiculación de la corteza de la glándula suprarrenal después de la administración oral diaria de cariprazina a los perros durante 1 año. El NOEL fue de 2 mg / kg / día, que es 5 (hombres) y 3,6 (mujeres) veces la MRHD de 6 mg / día basado en AUC de cariprazina total. La relevancia de estos hallazgos para el riesgo humano es desconocido.

## **14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 Esquizofrenia**

La eficacia de VRAYLAR para el tratamiento de la esquizofrenia se estableció en tres, de 6 semanas, los ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo en pacientes (de 18 a 60 años) que cumplían Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales cuarta edición, texto Revisión (DSM-IV-TR) criterios para la esquizofrenia. Un brazo de control activo (risperidona o aripiprazol) se incluyó en dos ensayos para evaluar la sensibilidad del ensayo. En los tres ensayos, VRAYLAR fue superior al placebo.

Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y la Impresión Clínica Global-Severidad (CGI-S) escalas de evaluación se utilizaron como las medidas primarias y secundarias de eficacia, respectivamente, para la evaluación de los signos y síntomas psiquiátricos en cada ensayo:

- PANSS es un 30-escala elemento que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 artículos), síntomas negativos de la esquizofrenia (7 artículos), y la psicopatología general (16 artículos), cada puntuación en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). La puntuación PANSS total puede variar de

30 a 210 con la mayor puntuación que refleja una mayor gravedad.

- El CGI-S es una escala relacionada médico-validada que mide el estado actual de la enfermedad del paciente y el estado clínico general en un 1 (normal, no del todo mala) a 7 puntos (muy mala) escala.

En cada estudio, el punto final primario fue el cambio desde el inicio en la puntuación PANSS total al final de la semana 6. El cambio desde la línea base para VRAYLAR y los grupos de control activo se comparó con placebo. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 10. El curso temporal de los resultados de eficacia de Estudio 2 se muestra en la Figura 2.

Estudio 1: En una de 6 semanas, controlado con placebo (N = 711) que incluye tres dosis fijas de VRAYLAR (1,5, 3, o 4,5 mg / día) y un control activo (risperidona), todas las dosis VRAYLAR y el control activo fueron superiores al placebo en la puntuación total de la PANSS y la CGI-S.

Estudio 2: En una de 6 semanas, controlado con placebo (N = 604) que implica dos dosis fijas de VRAYLAR (3 o 6 mg / día) y un control activo (aripiprazol), ambas dosis VRAYLAR y el control activo eran superiores a el placebo en la puntuación total de la PANSS y la CGI-S.

Estudio 3: En una de 6 semanas, controlado con placebo (N = 439) la participación de dos grupos de rango de dosis flexible de VRAYLAR (de 3 a 6 mg / día o 6 a 9 mg / día), ambos grupos VRAYLAR fueron superiores al placebo en la puntuación total de la PANSS y la CGI-S.

La eficacia de VRAYLAR se demostró en dosis comprendidos entre 1,5 y 9 mg / día en comparación con placebo. Hubo, sin embargo, un aumento relacionado con la dosis en ciertas reacciones adversas, en particular por encima de 6 mg. Por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 6 mg / día.

El examen de los subgrupos de población en base a la edad (había pocos pacientes mayores de 55 años), sexo y raza no sugirieron ninguna evidencia clara de la capacidad de respuesta diferencial.

**Tabla 10. Análisis primaria resultados de los ensayos Esquizofrenia**

Grupo StudyTreatment asignaturas)		La eficacia primaria Punto final: PANSS Número Total (# ITT	MeanLS placebo cambio de línea de base de la diferencia <sup>una</sup> (CI 95%)	Media Puntuación (SD) de línea de base (SE)	La sustracción de la diferencia <sup>una</sup> de línea de base (SE)
estudio 1	VRAYLAR (1,5 mg / día) * (N = 140)	97,1 (9,1)	-19,4 (1,6)	-7,6 (-11,8, -3,3)	
	VRAYLAR (3 mg / día) * (N = 140)	97,2 (8,7)	-20,7 (1,6)	-8,8 (-13,1, -4,6)	
	VRAYLAR (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	VRAYLAR (3 mg / día) * (N = 151)	96,1 (8,7)	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	
	VRAYLAR (6 mg / día) * (N = 154)	95,7 (9,4)	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	
	Placebo (N = 149)	96,5 (9,1)	-14,3 (1,5)	-	
estudio 3	VRAYLAR (3-6 mg / día) * (N = 147)	96,3 (9,3)	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	
	VRAYLAR (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)	-	

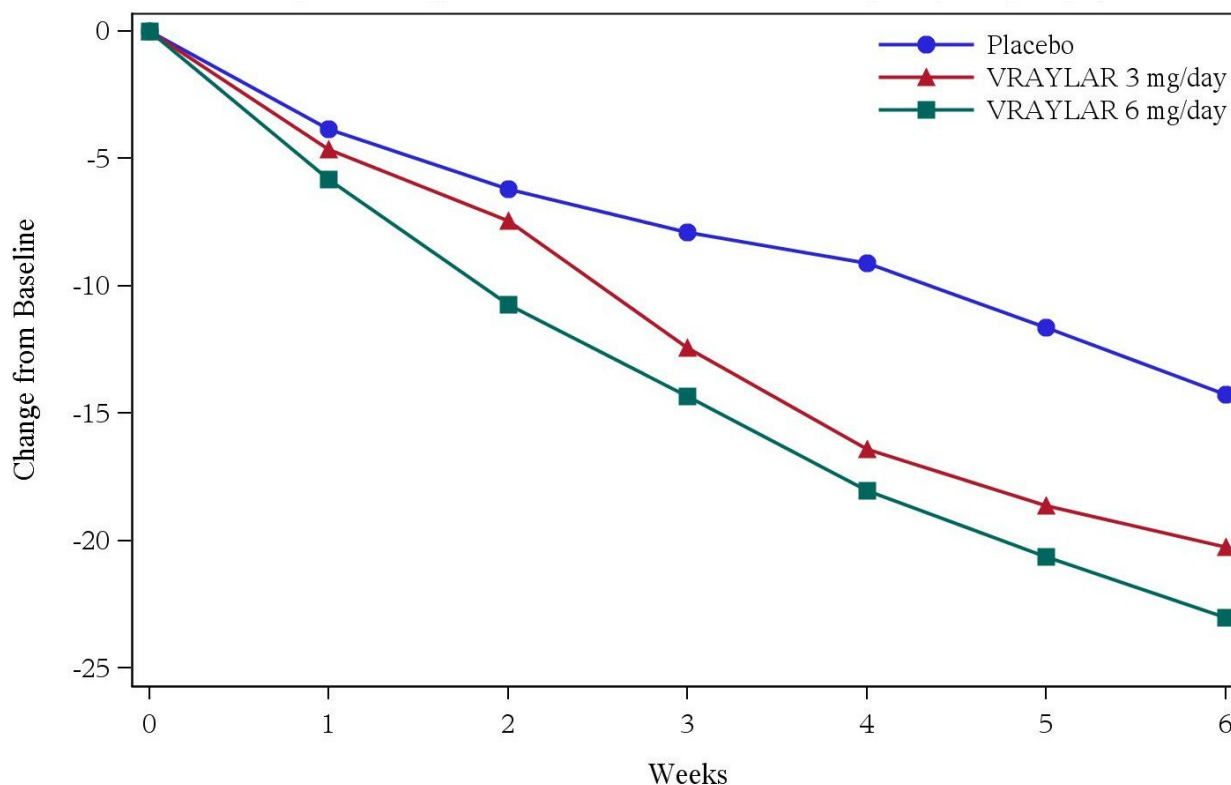
ITT: intención de tratar; SD: desviación estándar; SE: error estándar; LS decir: de mínimos cuadrados medios; IC: intervalo de confianza no ajustado

<sup>una</sup>Diferencia (medicamento menos placebo) en mínimos cuadrados cambio medio desde la línea de base

\* Las dosis que son estadísticamente significativamente superior al placebo



**Figura 2 cambio desde el inicio en la puntuación total de la PANSS mediante visitas semanales**



### (Estudio 2)

#### 14.2 Episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar I

La eficacia de VRAYLAR en el tratamiento agudo de la manía bipolar se estableció en tres ensayos controlados con placebo, de 3 semanas en pacientes (edad media de 39 años, rango de 18 a 65 años) que cumplieran los criterios DSM-IV-TR para el trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin características psicóticas. En los tres ensayos, VRAYLAR fue superior al placebo.

Joven Escala de Manía (YMRS) y la Escala Global Impresiones-gravedad clínica (CGI-S) se utilizaron como las medidas primarias y secundarias de eficacia, respectivamente, para la evaluación de los signos y síntomas psiquiátricos en cada ensayo:

- La YMRS es una escala de clasificación clínica de 11 ítems utilizada tradicionalmente para evaluar el grado de sintomatología maníaca. puntuación total YMRS puede variar de 0 a 60 con una puntuación más alta que refleja una mayor gravedad.
- Los CGI-S se valida la escala relacionados con el clínico que mide el estado actual de la enfermedad del paciente y el estado clínico general en un 1 (normal, no del todo mala) a 7 puntos (muy mala) escala.

En cada estudio, el criterio principal de valoración fue la disminución basal en la puntuación total YMRS al final de la semana

3. El cambio de línea de base para cada grupo de dosis VRAYLAR se comparó con placebo. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 11. El curso temporal de los resultados de eficacia se muestra en la Figura 3.

Estudio 1: En un 3-semanas, controlado con placebo (N = 492) la participación de dos grupos de rango de dosis flexible de VRAYLAR (de 3 a 6 mg / día o 6 a 12 mg / día), ambos grupos de dosis VRAYLAR eran superiores a el placebo en la puntuación total YMRS y la CGI-S. El grupo de dosis de 6 a 12 mg /

día no mostró ninguna ventaja adicional.

Estudio 2: En un 3-semanas, controlado con placebo (N = 235) que implica un rango de dosis flexible de VRAYLAR (3 a 12 mg / día), VRAYLAR fue superior al placebo en la puntuación total YMRS y la CGI-S .

Estudio 3: En un 3-semanas, controlado con placebo (N = 310) que implica un rango de dosis flexible de VRAYLAR (3 a 12 mg / día), VRAYLAR fue superior al placebo en la puntuación total YMRS y la CGI-S .

La eficacia de VRAYLAR se estableció en dosis que van de 3 a 12 mg / día. Las dosis superiores a 6 mg no parecen tener beneficio adicional sobre dosis más bajas (Tabla 11) y se produjo un aumento relacionado con la dosis en ciertas reacciones adversas. Por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 6 mg / día.

El examen de los subgrupos de población en base a la edad (había pocos pacientes mayores de 55 años), sexo y raza no sugirieron ninguna evidencia clara de la capacidad de respuesta diferencial.

**Tabla 11. Análisis primaria Resultados de episodios maníacos o mixtos asociados con Ensayos trastorno bipolar I**

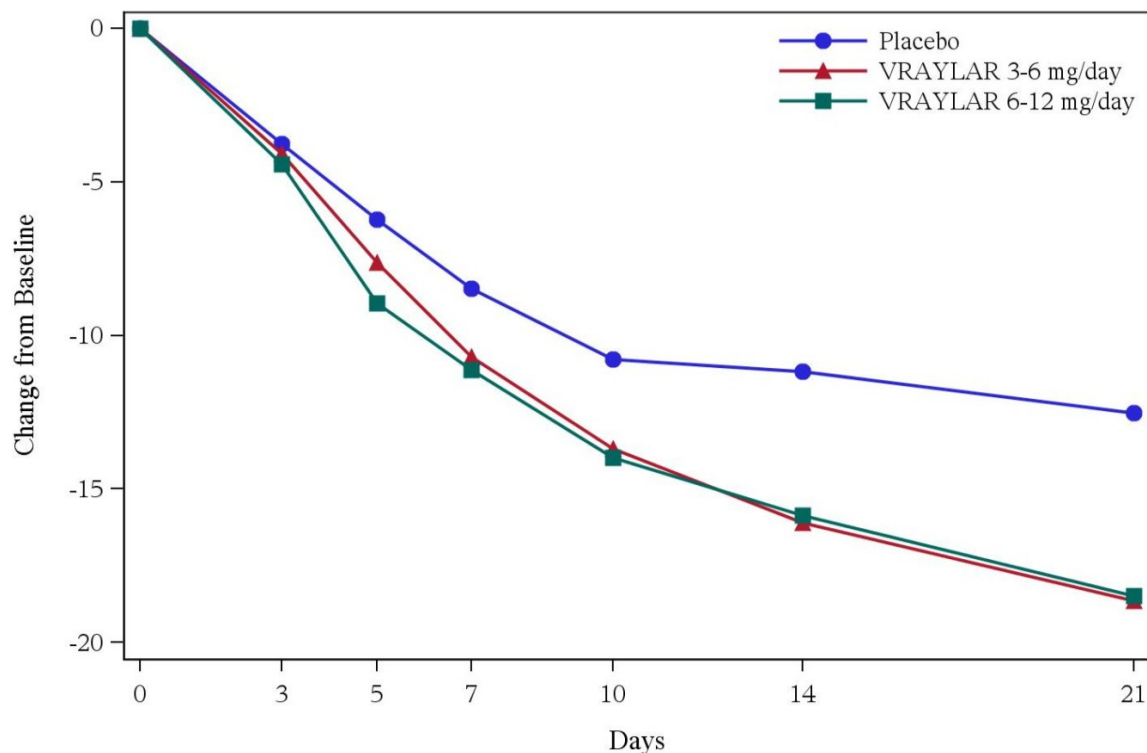
Número de estudio	Grupo de tratamiento (ITT # sujetos)	La eficacia primaria Punto final: YMRS total		
		Media basal Puntuación (SD)	LS Cambio medio desde el Línea de base (SE)	Placebo-resta Diferencia (95% CI)
estudio 1	VRAYLAR (3-6 mg / día) * (N = 165)	33,2 (5,6)	-18,6 (0,8)	-6,1 (-8,4, -3,8)
	VRAYLAR (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 2	VRAYLAR (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 (5,2)	-8,9 (1,1)	-
estudio 3	VRAYLAR (3-12 mg / día) * (N = 158)	32,3 (5,8)	-19,6 (0,9)	-4,3 (-6,7, -1,9)
	Placebo (n = 152)	32,1 (5,6)	-15,3 (0,9)	-

ITT: intención de tratar; SD: desviación estándar; SE: error estándar; LS decir: de mínimos cuadrados medios; IC: intervalo de confianza no ajustado

<sup>una</sup>Diferencia (medicamento menos placebo) en mínimos cuadrados cambio medio desde la línea de base

\* Las dosis que son estadísticamente significativamente superior al placebo

**Figura 3 cambio desde el inicio en la puntuación total YMRS por visita de estudio (Estudio 1)**



## 16. PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Cómo suministrado

cápsulas VRAYLAR se suministran como sigue:

Fuerza cápsula	Códigos de impresión	configuración de paquetes	Código NDC
1,5 mg	FL 1.5	blister de 7	61874-115-17
		Frasco de 30	61874-115-30
		Botella de 90	61874-115-90
		Caja de 100 (Hospital Dosis Unitaria)	61874-115-63
3 mg	FL 3	Frasco de 30	61874-130-30
		Botella de 90	61874-130-90
		Caja de 100 (Hospital Dosis Unitaria)	61874-130-63
4,5 mg	FL 4.5	Frasco de 30	61874-145-30
		Botella de 90	61874-145-90
		Caja de 100 (Hospital Dosis Unitaria)	61874-145-63
6 mg	FL 6	Frasco de 30	61874-160-30
		Botella de 90	61874-160-90
		Caja de 100 (Hospital Dosis Unitaria)	61874-160-63

(1) 1,5 mg, (6) 3 mg	FL 1.5 FL 3	Blister mixto de 7	61874-170-08
----------------------	----------------	--------------------	--------------

## 16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacenar a 20°C a 25 ° C (68°F a 77 ° F); excursiones permitidas entre 15 ° C y 30 ° C (59 ° F y 86 ° F) [ver USP el control de temperatura de la habitación]. Proteger 3 mg y 4,5 mg cápsulas de la luz para evitar potencial pérdida de color.

## 17. INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Se aconseja a los médicos para discutir con los pacientes para quienes prescriben VRAYLAR toda la información de seguridad importantes, incluyendo, pero no limitado a, los siguientes:

### *Dosificación y administración*

Aconsejar a los pacientes que VRAYLAR puede tomarse con o sin comida. Counsel sobre la importancia de seguir las instrucciones de escalamiento de dosis [véase Dosificación y administración (2)].

### *El síndrome neuroléptico maligno (SNM)*

aconsejar a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente fatal, síndrome neuroléptico maligno (NMS), que se ha reportado en asociación con la administración de los fármacos antipsicóticos [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

### *La discinesia tardía*

aconsejar a los pacientes sobre los signos y síntomas de discinesia tardía y ponerse en contacto con su proveedor de atención médica si se presentan estos movimientos anormales [ver Advertencias y precauciones (5.4)].

### *Los cambios metabólicos (hiperglucemia y la diabetes mellitus, dislipidemia, y el aumento de peso)*

Educación a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de la hiperglucemia y la diabetes mellitus, y la necesidad de monitorización específica, incluyendo la glucosa en sangre, lípidos, y el peso [ver Advertencias y precauciones (5.7)].

### *Leucopenia / neutropenia*

Aconsejar a los pacientes con un WBC bajo pre-existente o un historial de leucopenia / neutropenia inducida por fármacos que deben tener su CBC monitoreado mientras toma VRAYLAR [ver Advertencias y precauciones (5.8)].

### *Hipotensión ortostática*

aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión y síncope ortostática, especialmente al principio del tratamiento, y también en tiempos de re-iniciar el tratamiento o incrementos de la dosis [ver Advertencias y precauciones (5.9)].

### *La interferencia con el rendimiento cognitivo y motor*

pacientes precaución sobre la realización de actividades que requieran alerta mental, tales como el manejo de maquinaria peligrosa o conducir un vehículo motorizado, hasta que tengan la certeza de que la terapia VRAYLAR no les afecta negativamente a [véase Advertencias y precauciones (5.11)].

### *La exposición al calor y la deshidratación*

Educación a los pacientes sobre la atención adecuada para evitar el sobrecalentamiento y la deshidratación [véase Advertencias y precauciones (5.12)].

### *Medicaciones concomitantes*

Aconsejar a los pacientes a notificar a sus médicos si están tomando o planea tomar cualquier prescripción o medicamentos de venta libre ya que hay un potencial de interacciones [véase Interacciones farmacológicas

(7.1)].

*El embarazo*

Aconsejar a los pacientes que el uso tercer trimestre del VRAYLAR puede causar síntomas extrapiramidales y / o abstinencia en un recién nacido. Aconsejar a los pacientes a notificar a su proveedor de atención médica con un embarazo conocido o sospechado [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].

*Registro de embarazos*

Asesorar a los pacientes que no existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a VRAYLAR durante el embarazo [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Con licencia de Gedeon Richter Plc.

Distribuido por:  
Actavis Pharma, Inc.  
Parsippany, NJ 07054  
EE.UU.

VRAYLAR <sup>TM</sup> es una marca comercial de Actavis, Inc. o sus filiales.

© 20XX Actavis. Todos los derechos reservados.