

VRAYLAR®**(cariprazina) cápsulas, para uso oral****PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar VRAYLAR de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para VRAYLAR.

VRAYLAR® (cariprazina) cápsulas, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2015

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON LA DEMENCIA y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS
Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia.

- Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia. (5.1)
- Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Monitorear atentamente a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar empeoramiento clínico y aparición de pensamientos y comportamientos suicidas. No se han establecido la seguridad ni la efectividad de VRAYLAR en pacientes pediátricos (5.2, 8.4)

—PRINCIPALES CAMBIOS EFECTUADOS RECIENTEMENTE—

Indicaciones y uso (1)	12/2022
Dosificación y administración (2.5)	12/2022
Advertencias y precauciones (5.7, 5.12)	12/2022

—INDICACIONES Y USO—

VRAYLAR es un antipsicótico atípico indicado para lo siguiente:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos (1)
- Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I en adultos (1)
- Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) en adultos (1)
- Terapia complementaria a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos (1).

—DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN—

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

	Dosis inicial	Dosis recomendada
Esquizofrenia (2.2)	1.5 mg diarios	1.5 mg a 6 mg diarios
Manía bipolar (2.3)	1.5 mg diarios	3 mg a 6 mg diarios
Depresión bipolar (2.4)	1.5 mg diarios	1.5 mg o 3 mg diarios
Terapia complementaria a los antidepresivos para el TDM (2.5)	1.5 mg diarios	1.5 mg o 3 mg diarios

- Esquizofrenia y manía bipolar: la dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren un beneficio significativo, pero aumentan el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis (2.2, 2.3)
- Depresión bipolar: la dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg (2.4)
- Terapia complementaria para el tratamiento del TDM: la dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg (2.5)

—FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES—

Cápsulas: 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg y 6 mg (3)

—CONTRAINDICACIONES—

- Hipersensibilidad conocida a VRAYLAR (4)

—ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES—

- *Reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia:* aumento de la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio) (5.3)
- *Síndrome neuroléptico maligno:* manejar con interrupción inmediata y monitoreo estricto (5.4)
- *Discinesia tardía:* interrumpir si es adecuado (5.5)
- *Reacciones adversas de aparición tardía:* debido a la prolongada semivida de VRAYLAR, se debe monitorear si hay reacciones adversas y la respuesta del paciente durante varias semanas después de iniciar el tratamiento con VRAYLAR y con cada cambio de dosis (5.6)
- *Cambios metabólicos:* monitorear para detectar hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso (5.7)
- *Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:* realizar hemogramas completos (CBC) en pacientes con recuento bajo de glóbulos blancos (WBC) preexistente o antecedentes de leucopenia o neutropenia. Considerar la interrupción de VRAYLAR si se produce una disminución clínicamente significativa en los leucocitos en ausencia de otros factores causales (5.8)

- *Hipotensión ortostática y síncope:* monitorear la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y advertir a los pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida y riesgo de deshidratación o síncope (5.9)
- *Convulsiones:* usar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsión o con afecciones que disminuyan el umbral de convulsión (5.11)
- *Posibilidad de deterioro cognitivo y motriz:* tener cuidado al operar maquinaria (5.12)

—REACCIONES ADVERSAS—

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$ y al menos el doble de la tasa del placebo) fueron (6.1):

- Esquizofrenia: síntomas extrapiramidales y acatisia
- Manía bipolar: síntomas extrapiramidales, acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia e inquietud
- Depresión bipolar: náuseas, acatisia, inquietud y síntomas extrapiramidales
- Tratamiento complementario del TDM: acatisia, inquietud, fatiga, estreñimiento, náuseas, insomnio, aumento del apetito, mareos y síntomas extrapiramidales

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con **Allergan llamando al 1-800-678-1605 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.**

—INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS—

- Inhibidores potentes de CYP3A4: reducir la dosis de VRAYLAR a la mitad (2.6, 7.1)
- Inductores de CYP3A4: no se recomienda el uso concomitante (2.6, 7.1)

—USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS—

- *Embarazo:* de acuerdo con los datos obtenidos en animales, puede causar daño fetal. (8.1)

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento

Revisado: 12/2022

—INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON LA DEMENCIA y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

1 INDICACIONES Y USO**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Información general sobre la administración de dosis
- 2.2 Dosis recomendada en la esquizofrenia
- 2.3 Dosis recomendada en episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I
- 2.4 Dosis recomendada en episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar)
- 2.5 Dosis recomendada para la terapia complementaria con antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor
- 2.6 Ajustes de la dosis para inhibidores e inductores de CYP3A4
- 2.7 Interrupción del tratamiento

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia
- 5.2 Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes
- 5.3 Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia
- 5.4 Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
- 5.5 Discinesia tardía
- 5.6 Reacciones adversas de aparición tardía
- 5.7 Cambios metabólicos
- 5.8 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- 5.9 Hipotensión ortostática y síncope
- 5.10 Caídas
- 5.11 Convulsiones
- 5.12 Posibilidad de deterioro cognitivo y motriz
- 5.13 Desregulación de la temperatura corporal
- 5.14 Disfagia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con VRAYLAR

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal
- 8.8 Tabaquismo
- 8.9 Otras poblaciones específicas

9 DROGADICCIÓN Y FARMACODEPENDENCIA

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Experiencia en seres humanos
- 10.2 Manejo de la sobredosis

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Esquizofrenia
- 14.2 Episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I
- 14.3 Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar)
- 14.4 Tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON LA DEMENCIA Y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Pensamientos y comportamientos suicidas

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en estudios a corto plazo. Monitorear atentamente a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar empeoramiento clínico y aparición de pensamientos y comportamientos suicidas [ver Advertencias y precauciones (5.2)]. No se han establecido la seguridad ni la efectividad de VRAYLAR en pacientes pediátricos [ver Uso en poblaciones específicas (8.4)].

1. INDICACIONES Y USO

VRAYLAR® está indicado para lo siguiente:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos [ver Estudios clínicos (14.1)]
- Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I en adultos [ver Estudios clínicos (14.2)]
- Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) en adultos [ver Estudios clínicos (14.3)]
- Terapia complementaria a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos [ver Estudios clínicos (14.4)]

2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información general sobre la administración de dosis

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

Debido a la prolongada semivida de la cariprazina y sus metabolitos activos, los cambios en la dosis no se reflejarán completamente en el plasma durante varias semanas. Quienes prescriben el medicamento deben monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas y respuesta al tratamiento durante varias semanas después de iniciar el tratamiento con VRAYLAR y después de cada cambio de dosis [ver Advertencias y precauciones (5.6), Farmacología clínica (12.3)].

2.2 Dosis recomendada en la esquizofrenia

La dosis inicial de VRAYLAR es de 1.5 mg una vez al día. El rango de dosis recomendado es de 1.5 mg a 6 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar a 3 mg el día 2. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se pueden realizar ajustes adicionales de la dosis en incrementos de 1.5 mg o 3 mg. La dosis máxima recomendada es de 6 mg diarios. En ensayos controlados a corto plazo, las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis [ver Reacciones adversas (6.1), Estudios clínicos (14.1)].

2.3 Dosis recomendada en episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I

La dosis inicial de VRAYLAR es de 1.5 mg una vez al día y se debe aumentar a 3 mg una vez al día el día 2. El intervalo posológico recomendado es de 3 mg a 6 mg una vez al día. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se pueden realizar ajustes adicionales de la dosis en incrementos de 1.5 mg o 3 mg. La dosis máxima recomendada es de 6 mg diarios. En ensayos controlados a corto plazo, las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis [ver Reacciones adversas (6.1), Estudios clínicos (14.2)].

2.4 Dosis recomendada en episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar)

La dosis inicial de VRAYLAR es de 1.5 mg una vez al día. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 3 mg una vez al día el día 15. La dosis máxima recomendada es de 3 mg una vez al día.

2.5 Dosis recomendada para la terapia complementaria a los antidepresivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor

La dosis inicial de VRAYLAR es de 1.5 mg una vez al día. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 3 mg una vez al día el día 15. En los ensayos clínicos, el ajuste de dosis a intervalos inferiores a 14 días dio lugar a una mayor incidencia de reacciones adversas [ver Reacciones adversas (6.1)]. La dosis máxima recomendada es de 3 mg una vez al día.

2.6 Ajustes de la dosis para inhibidores e inductores de CYP3A4

Recomendación de dosis para pacientes que inician un inhibidor potente de CYP3A4 mientras reciben una dosis estable de VRAYLAR: Si se inicia la administración de un inhibidor potente de CYP3A4, reduzca la dosis actual de VRAYLAR a la mitad. Para los pacientes que toman 4.5 mg diarios, la dosis debe reducirse a 1.5 mg o 3 mg diarios. En el caso de los pacientes que toman 1.5 mg diarios, el régimen de administración de dosis debe ajustarse a día por medio. Cuando se retira el inhibidor de CYP3A4, es posible que sea necesario aumentar la dosis de VRAYLAR [ver Interacciones farmacológicas (7.1)].

Recomendación de dosis para pacientes que inician una terapia con VRAYLAR mientras reciben un inhibidor potente de CYP3A4: Se debe administrar a los pacientes 1.5 mg de VRAYLAR el día 1 y el día 3, sin administrar dosis el día 2. A partir del día 4, debe administrarse una dosis de 1.5 mg diarios y luego aumentarse a una dosis máxima de 3 mg diarios. Cuando se retira el inhibidor de CYP3A4, es posible que sea necesario aumentar la dosis de VRAYLAR [ver Interacciones farmacológicas (7.1)].

Recomendación de dosis para pacientes tratados concomitantemente con VRAYLAR e inductores de CYP3A4: El uso concomitante de VRAYLAR y un inductor de CYP3A4 no se ha evaluado y no se recomienda porque el efecto neto en el fármaco activo y los metabolitos no está claro [ver Dosificación y administración (2.1), Advertencias y precauciones (5.6), Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)].

2.7 Interrupción del tratamiento

Después de la interrupción de VRAYLAR, es posible que la disminución en las concentraciones plasmáticas del fármaco activo y sus metabolitos no se refleje inmediatamente en los síntomas clínicos de los pacientes; la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos disminuirá en un 50 % en aproximadamente 1 semana [ver Farmacología clínica (12.3)]. No existen datos recopilados sistemáticamente para abordar específicamente el cambio de pacientes de VRAYLAR a otros antipsicóticos o con respecto a la administración concomitante con otros antipsicóticos.

3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

VRAYLAR (cariprazina) en cápsulas está disponible en cuatro concentraciones.

- Cápsulas de 1.5 mg: Tapa blanca y cuerpo impreso con "FL 1.5"
- Cápsulas de 3 mg: Tapa verde a azul verdosa y cuerpo blanco impreso con "FL 3"
- Cápsulas de 4.5 mg: Tapa verde a azul verdosa y cuerpo blanco impreso con "FL 4.5"
- Cápsulas de 6 mg: Tapa púrpura y cuerpo blanco impreso con "FL 6"

4. CONTRAINDICACIONES

VRAYLAR está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad a la cariprazina. Las reacciones han variado desde erupción, prurito, urticaria y reacciones que sugieren angioedema (p. ej., hinchazón de la lengua, hinchazón labial, edema facial, edema faríngeo e hinchazón facial).

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia

Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo sobre psicosis relacionada con la demencia (duración modal de 10 semanas y, en gran parte, en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos) revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco de entre 1.6 y 1.7 veces el de los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con el fármaco fue de aproximadamente 4.5 %, en comparación con una tasa de aproximadamente 2.6 % en pacientes tratados con placebo.

Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia [ver el Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones (5.3)].

5.2 Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes

En análisis combinados de ensayos controlados con placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos y 4,500 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes de 24 años de edad o menos tratados con antidepresivos fue mayor que en pacientes tratados con placebo. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas entre los fármacos, pero se identificó un mayor riesgo en los pacientes jóvenes para la mayoría de los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de pensamientos y comportamientos suicidas en las diferentes indicaciones, con la incidencia más alta en pacientes con TDM. Las diferencias entre el fármaco y el placebo en la cantidad de casos de pensamientos y comportamientos suicidas por cada 1,000 pacientes tratados se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Diferencias de riesgo de la cantidad de pacientes con pensamientos y comportamientos suicidas en los ensayos agrupados controlados con placebo de antidepresivos en pacientes pediátricos* y adultos

Rango etario	Diferencia entre el fármaco y el placebo en la cantidad de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por cada 1,000 pacientes tratados
Aumentos en comparación con el placebo	
Menos de 18 años de edad	14 pacientes adicionales
18 a 24 años de edad	5 pacientes adicionales
Disminuciones en comparación con el placebo	
25 a 64 años de edad	1 paciente menos
≥65 años de edad	6 pacientes menos

* VRAYLAR no está aprobado para el uso en pacientes pediátricos.

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a más largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial de ensayos de mantenimiento controlados con placebo en adultos con TDM de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión y que la depresión en sí misma es un factor de riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas.

Monitorear a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar cualquier indicación en busca de empeoramiento clínico y aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los primeros meses de la terapia farmacológica y en los momentos de los cambios de dosis. Consejar a los familiares o cuidadores de los pacientes que monitoreen si hay cambios en el comportamiento y alerten al proveedor de atención médica. Considerar cambiar el régimen terapéutico, incluida la posible interrupción de VRAYLAR, en pacientes cuya depresión empeore de manera persistente o que experimenten pensamientos o comportamientos suicidas emergentes.

5.3 Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia

En ensayos controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, los pacientes aleatorizados a risperidona, aripiprazol y olanzapina tuvieron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio, incluido el accidente cerebrovascular mortal. VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia [ver el Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones (5.1)].

5.4 Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha informado síndrome neuroléptico maligno (SNM), un complejo de síntomas potencialmente mortales, en relación con la administración de fármacos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, delirio e inestabilidad autonómica. Los signos adicionales pueden incluir creatinina fosfocinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha SNM, interrumpir VRAYLAR inmediatamente y proporcionar tratamiento y monitoreo sintomáticos intensivos.

5.5 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios y discinéticos, puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos, incluido VRAYLAR. El riesgo parece ser más alto entre las personas de edad avanzada, especialmente en las mujeres de edad avanzada, pero no es posible predecir qué pacientes tienen probabilidades de desarrollar el síndrome. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos difieren en su potencial de causar discinesia tardía.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que esta se vuelva irreversible aumenta con la duración del tratamiento y la dosis acumulada. El síndrome puede desarrollarse después de un período de tratamiento relativamente breve, incluso con dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento con antipsicóticos en sí puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, lo que posiblemente oculte el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática en el curso a largo plazo de la discinesia tardía.

Dadas estas consideraciones, VRAYLAR debe recetarse de la manera que tenga más probabilidades de reducir el riesgo de discinesia tardía. En general, el tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes: 1) que padecen una enfermedad crónica que se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos; y 2) para quienes no hay tratamientos alternativos, eficaces pero potencialmente menos perjudiciales, disponibles o adecuados. En pacientes que sí requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente que recibe VRAYLAR, se debe considerar la interrupción del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con VRAYLAR a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Reacciones adversas de aparición tardía

Las reacciones adversas pueden aparecer varias semanas después del inicio del tratamiento con VRAYLAR, probablemente porque los niveles plasmáticos de cariprazina y sus metabolitos principales se acumulan con el tiempo. Como resultado, la incidencia de reacciones adversas en ensayos a corto plazo puede no reflejar las tasas después de exposiciones más prolongadas [ver Dosificación y administración (2.1), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3)].

Monitoree si hay reacciones adversas, incluidos los síntomas extrapiramidales (SEP) o la acatisia, y la respuesta del paciente durante varias semanas después de que el paciente haya comenzado a recibir VRAYLAR y después de cada aumento de la dosis. Considere reducir la dosis o interrumpir permanentemente el fármaco.

5.7 Cambios metabólicos

Los fármacos antipsicóticos atípicos, incluido VRAYLAR, han causado cambios metabólicos, que incluyen hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso. Se han notificado casos de hiperglucemia en pacientes tratados con VRAYLAR. Aunque todos los fármacos de la clase hasta la fecha han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Evalúe la glucosa plasmática en ayunas antes o poco después del inicio del medicamento antipsicótico y monitoree periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

Esquizofrenia

En los ensayos de 6 semanas de duración, controlados con placebo, realizados en pacientes adultos con esquizofrenia, la proporción de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de normal (<100 mg/dl) a alta (≥126 mg/dl) y de limítrofe (≥100 y <126 mg/dl) a alta fue similar en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo. En los estudios a largo plazo, de etiqueta abierta, realizados en pacientes con esquizofrenia, el 4 % de los pacientes con valores iniciales normales de hemoglobina A1c desarrollaron niveles elevados (≥6.5 %).

Trastorno bipolar

En seis ensayos controlados con placebo de hasta 8 semanas de duración en pacientes adultos con trastorno bipolar (manía o depresión), la proporción de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de normal (<100 mg/dl) a alta (≥126 mg/dl) y de limítrofe (≥100 y <126 mg/dl) a alta fue similar en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo. En los estudios a largo plazo, abiertos, sobre el trastorno bipolar, el 4 % de los pacientes con valores iniciales de hemoglobina A1c normales desarrollaron niveles elevados (≥6.5 %).

Tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

En dos ensayos controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor, la proporción de pacientes con cambios en los niveles de glucosa en ayunas de normales (<100 mg/dl) a altos (≥126 mg/dl) fue mayor en el grupo tratado con VRAYLAR 3 mg por día + grupo de terapia con antidepresivos (3.2 %) en comparación con los tratados con VRAYLAR 1.5 mg por día + terapia con antidepresivos (2 %) o aquellos tratados con placebo (1.3 %). La proporción de pacientes con cambios de normales a límite (≥100 y <126 mg/dl) o de límite a alto fue similar en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo. En un estudio a largo plazo, de etiqueta abierta, de tratamiento complementario sobre el TDM, el 7 % de los pacientes con valores iniciales normales de hemoglobina A1c presentaron niveles elevados (>6 %).

En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas de duración en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor, los cambios desde el inicio hasta el final del ensayo en la glucosa en ayunas fueron similares entre los grupos de tratamiento con VRAYLAR y placebo + terapia con antidepresivos. Durante el ensayo de 8 semanas, los niveles de insulina sérica aumentaron en 12 pmol/l en el grupo de VRAYLAR 1 mg a 2 mg por día, 20 pmol/l en el grupo de VRAYLAR 2 mg a 4.5 mg por día y 8.5 pmol/l en el grupo de placebo.

Dislipidemia

Los antipsicóticos atípicos causan alteraciones adversas en los lípidos. Antes o poco después de iniciar el medicamento antipsicótico, obtener un perfil lipídico en ayunas inicial y monitorearlo periódicamente durante el tratamiento.

Esquizofrenia

En los ensayos de 6 semanas de duración, controlados con placebo, realizados en pacientes adultos con esquizofrenia, la proporción de pacientes con cambios en el colesterol total, lipoproteína de baja densidad (low density lipoprotein, LDL), lipoproteína de alta densidad (high density lipoprotein, HDL) y triglicéridos en ayunas fue similar en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo.

Trastorno bipolar

En seis ensayos controlados con placebo de hasta 8 semanas de duración en pacientes adultos con trastorno bipolar (manía o depresión), la proporción de pacientes con cambios en el colesterol total en ayunas, LDL, HDL y triglicéridos fue similar en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo.

Tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

En dos ensayos de 6 semanas de duración, controlados con placebo, realizados en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor, la proporción de pacientes con cambios en el colesterol total, LDL y HDL en ayunas y triglicéridos en ayunas fue similar en los pacientes tratados con VRAYLAR y placebo.

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos, incluido VRAYLAR. Controlar el peso al inicio y con frecuencia en lo sucesivo. Las tablas 2, 3, 4 y 5 muestran el cambio en el peso corporal que ocurre desde el inicio hasta alcanzar el criterio de valoración en ensayos de esquizofrenia de 6 semanas, ensayos de manía bipolar de 3 semanas, ensayos de depresión bipolar de 6 semanas y 8 semanas, y ensayos de 6 semanas y 8 semanas de tratamiento complementario para el trastorno depresivo mayor, respectivamente.

Tabla 2. Cambio en el peso corporal (kg) en ensayos de esquizofrenia de 6 semanas

	Placebo (N = 573)	VRAYLAR*		
		1.5-3 mg/día (N = 512)	4.5-6 mg/día (N = 570)	9-12° mg/día (N = 203)
Cambio medio al alcanzar el criterio de valoración	+0.3	+0.8	+1	+1
Proporción de pacientes con aumento de peso (≥7 %)	5 %	8 %	8 %	17 %

*Datos mostrados por dosis diaria modal, definida como la dosis administrada con mayor frecuencia por paciente

°La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

En ensayos a largo plazo, no controlados, con VRAYLAR en la esquizofrenia, los cambios medios en el peso desde el inicio a las 12, 24 y 48 semanas fueron de 1.2 kg, 1.7 kg y 2.5 kg, respectivamente.

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

	Placebo (N = 439)	VRAYLAR*	
		3-6 mg/día (N = 259)	9-12° mg/día (N = 360)
Cambio medio al alcanzar el criterio de valoración	+0.2	+0.5	+0.6
Proporción de pacientes con aumento de peso (≥7 %)	2 %	1 %	3 %

*Datos mostrados por dosis diaria modal, definida como la dosis administrada con mayor frecuencia por paciente

°La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Tabla 4. Cambio en el peso corporal (kg) en dos ensayos de depresión bipolar de 6 semanas y uno de 8 semanas

	Placebo (N = 463)	VRAYLAR	
		1.5 mg/día (N = 467)	3 mg/día (N = 465)
Cambio medio al alcanzar el criterio de valoración	-0.1	+0.7	+0.4
Proporción de pacientes con aumento de peso (≥7 %)	1 %	3 %	3 %

Tabla 5. Cambio en el peso corporal (kg) en dos ensayos de tratamiento complementario de 6 semanas y uno de 8 semanas para el trastorno depresivo mayor

	Placebo + TAD (N = 503)	VRAYLAR	
		1.5 mg/día + TAD (N = 502)	3 mg/día + TAD (N = 503)
Cambio medio al alcanzar el criterio de valoración	+0.2	+0.7	+0.7

	1 %	2 %	2 %
Proporción de pacientes con aumento de peso (≥7 %)			
Ensayo de 8 semanas	Placebo + TAD (N = 266)	1 a 2 mg/día + TAD (N = 273)	2 a 4.5 mg/día + TAD (N = 273)
Cambio medio al alcanzar el criterio de valoración	0	+0.9	+0.9
Proporción de pacientes con aumento de peso (≥7 %)	2 %	2 %	3 %

En el ensayo a largo plazo, abierto, de tratamiento complementario del TDM, 2 pacientes (0.6 %) interrumpieron su participación debido al aumento de peso. VRAYLAR se asoció con un cambio medio desde el inicio en el peso de 1.7 kg en la semana 26. En el ensayo a largo plazo, abierto, de tratamiento complementario de TDM, el 19 % de los pacientes demostró un aumento ≥7 % en el peso corporal y el 5 % demostró una disminución ≥7 % en el peso corporal.

5.8 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han informado casos de leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos, incluido VRAYLAR. Se ha informado agranulocitosis (incluidos casos mortales) con otros agentes de la clase.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia y neutropenia incluyen recuento bajo de glóbulos blancos (GB) preexistente o recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducidas por fármacos. En pacientes con un recuento bajo de GB o RAN preexistente, o antecedentes de leucopenia o neutropenia inducidas por fármacos, realizar un hemograma completo (complete blood count, CBC) con frecuencia durante los primeros meses de terapia. En tales pacientes, se debe considerar la interrupción de VRAYLAR ante el primer signo de disminución clínicamente significativa en los GB en ausencia de otros factores causales.

Monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratarlos de inmediato si se presentan dichos síntomas o signos. Interrumpir VRAYLAR en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³ y hacer un seguimiento de sus GB hasta la recuperación.

5.9 Hipotensión ortostática y síncope

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

Los signos vitales ortostáticos deben controlarse en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (p. ej., pacientes de edad avanzada, pacientes con deshidratación, hipovolemia y tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de conducción) y pacientes con enfermedad cerebrovascular. VRAYLAR no se ha evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización.

5.10 Caídas

Los antipsicóticos, incluido VRAYLAR, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, que pueden provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. En el caso de los pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, realizar evaluaciones del riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de manera recurrente en el caso de los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

5.11 Convulsiones

Al igual que otros fármacos antipsicóticos, VRAYLAR puede causar convulsiones. Este riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsión o con afecciones que bajan el umbral de convulsión. Las afecciones que bajan el umbral de convulsión pueden ser más prevalentes en pacientes de mayor edad.

5.12 Posibilidad de deterioro cognitivo y motriz

VRAYLAR, al igual que otros antipsicóticos, puede causar somnolencia y tiene el potencial de deteriorar el criterio, el pensamiento o las habilidades motoras.

En ensayos de 6 semanas sobre la esquizofrenia, se informó somnolencia (hipersomnolia, sedación y somnolencia) en el 7 % de los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con el 6 % de los pacientes tratados con placebo. En ensayos de manía bipolar de 3 semanas, se informó somnolencia en el 8 % de los pacientes tratados con VRAYLAR, en comparación con el 4 % de los pacientes tratados con placebo. En dos ensayos de 6 semanas y uno de 8 semanas de episodios depresivos de trastorno bipolar de tipo I, los pacientes tratados con VRAYLAR notificaron somnolencia al 7 % y 4 % en el caso de los pacientes tratados con placebo. En ensayos de 6 semanas del tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor, se informó somnolencia en el 6 % de los pacientes tratados con VRAYLAR, en comparación con el 4 % de los pacientes tratados con placebo. En un ensayo de 8 semanas del tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor, se informó somnolencia en el 11 % de los pacientes tratados con VRAYLAR, en comparación con el 6 % de los pacientes tratados con placebo.

Se debe advertir a los pacientes sobre la operación de maquinaria peligrosa, incluidos vehículos motorizados, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con VRAYLAR no les afecta de manera adversa.

5.13 Desregulación de la temperatura corporal

Los antipsicóticos atípicos pueden alterar la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central. El ejercicio extenuante, la exposición al calor extremo,

la deshidratación y los medicamentos anticolinérgicos pueden contribuir a la elevación de la temperatura corporal central; usar VRAYLAR con precaución en pacientes que puedan experimentar estas afecciones.

5.14 Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. Se ha informado disfagia con VRAYLAR. VRAYLAR y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia [ver el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)]
- Pensamientos y comportamientos suicidas [ver el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.2)]
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia [ver Advertencias y precauciones (5.3)]
- Síndrome neuroleptico maligno [ver Advertencias y precauciones (5.4)]
- Discinesia tardía [ver Advertencias y precauciones (5.5)]
- Reacciones adversas de aparición tardía [ver Advertencias y precauciones (5.6)]
- Cambios metabólicos [ver Advertencias y precauciones (5.7)]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [ver Advertencias y precauciones (5.8)]
- Hipotensión ortostática y síncope [ver Advertencias y precauciones (5.9)]
- Caídas [ver Advertencias y Precauciones (5.10)]
- Convulsiones [ver Advertencias y Precauciones (5.11)]
- Posible deterioro cognitivo y motriz [ver Advertencias y precauciones (5.12)]
- Desregulación de la temperatura corporal [ver Advertencias y precauciones (5.13)]
- Disfagia [ver Advertencias y precauciones (5.14)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La siguiente información se deriva de una base de datos integrada de estudios clínicos de VRAYLAR que consiste en 6,722 pacientes adultos expuestos a una o más dosis de VRAYLAR para el tratamiento de la esquizofrenia, episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, depresión bipolar y el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor en estudios controlados con placebo. Esta experiencia corresponde a una experiencia total de 1,182.8 años-paciente. Un total de 4,329 pacientes tratados con VRAYLAR tuvieron al menos 6 semanas y 296 pacientes tratados con VRAYLAR tuvieron al menos 48 semanas de exposición.

Pacientes con esquizofrenia

Los siguientes hallazgos se basan en cuatro ensayos de esquizofrenia controlados con placebo de 6 semanas de duración, con dosis de VRAYLAR que oscilaron entre 1.5 y 12 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 6 mg diarios.

Reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento: no hubo una única reacción adversa que llevara a la interrupción y que ocurriera a una tasa $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con VRAYLAR y al menos el doble de la tasa del placebo.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 5\%$ y al menos el doble de la tasa del placebo): síntomas extrapiramidales y acatisia.

Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 2\%$ y mayor que con el placebo, en cualquier dosis, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con VRAYLAR y más que en los pacientes adultos tratados con placebo en ensayos de esquizofrenia de 6 semanas

Clasificación por órganos y sistemas/Término preferido	Placebo (N = 584) (%)	VRAYLAR*		
		1.5 a 3 mg/día (N = 539) (%)	4.5 a 6 mg/día (N = 575) (%)	9 a 12 mg/día ^o (N = 203) (%)
Trastornos cardíacos				
Taquicardia ^a	1	2	2	3
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal ^b	5	3	4	7
Estreñimiento	5	6	7	10
Diarrea ^c	3	1	4	5
Sequedad de la boca	2	1	2	3
Dispepsia	4	4	5	5
Náuseas	5	5	7	8
Dolor de diente	4	3	3	6
Vómitos	3	4	5	5

Clasificación por órganos y sistemas/Término preferido	Placebo (N = 584) (%)	VRAYLAR*		
		1.5 a 3 mg/día (N = 539) (%)	4.5 a 6 mg/día (N = 575) (%)	9 a 12 mg/día ^o (N = 203) (%)
Trastornos generales/alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^d	1	1	3	2
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	1	1	1	2
Infección de las vías urinarias	1	1	<1	2
Investigaciones				
Creatina fosfocinasa en sangre aumentada	1	1	2	3
Aumento de enzimas hepáticas ^e	<1	1	1	2
Aumento de peso	1	3	2	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	2	1	3	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1	2	1	2
Dolor de espalda	2	3	3	1
Dolor en una extremidad	3	2	2	4
Trastornos del sistema nervioso				
Acatisia	4	9	13	14
Síntomas extrapiramidales ^f	8	15	19	20
Dolor de cabeza ^g	13	9	11	18
Somnolencia ^h	5	5	8	10
Mareos	2	3	5	5
Trastornos psiquiátricos				
Agitación	4	3	5	3
Insomnio ⁱ	11	12	13	11
Inquietud	3	4	6	5
Ansiedad	4	6	5	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	2	1	2	4
Trastornos de la piel y subcutáneos				
Erupción cutánea	1	<1	1	2
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^j	1	2	3	6

Nota: Cifras redondeadas al número entero más cercano

*Datos mostrados por dosis diaria modal, definida como la dosis administrada con mayor frecuencia por paciente

^a **Términos de taquicardia:** aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia sinusal, taquicardia

^b **Términos de dolor abdominal:** malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, dolor gastrointestinal

^c **Términos de diarrea:** diarrea, deposiciones frecuentes

^d **Términos de fatiga:** astenia, fatiga

^e **Términos de aumento de enzimas hepáticas:** aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

^f **Términos de síntomas extrapiramidales:** bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, facies de máscara, rigidez muscular, opresión muscular, rigidez musculoesquelética, crisis oculógras, distonía oromandibular, parkinsonismo, hipersecreción salival, discinesia tardía, tortícolis, temblores, trismo

^g **Términos de dolor de cabeza:** dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional

^h **Términos de somnolencia:** hipersomnio, sedación, somnolencia

ⁱ **Términos de insomnio:** insomnio inicial, insomnio, insomnio medio, insomnio terminal

^j **Términos de hipertensión:** aumento de la presión arterial diastólica, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica, hipertensión

^o La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Pacientes con manía bipolar

Los siguientes hallazgos se basan en tres ensayos de manía bipolar de 3 semanas, controlados con placebo, con dosis de VRAYLAR que oscilaron entre 3 y 12 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 6 mg diarios.

Reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento: la reacción adversa que provocó la interrupción y que se produjo a una tasa $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con VRAYLAR y al menos el doble de la tasa del placebo fue la acatisia (2%). En total, 12% de los pacientes que recibieron VRAYLAR interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con 7% de los pacientes tratados con placebo en estos ensayos.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 5\%$ y al menos el doble de la tasa del placebo): síntomas extrapiramidales, acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia e inquietud.

Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 2\%$ y mayor que la del placebo en cualquier dosis se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con VRAYLAR y más que en los pacientes adultos tratados con placebo en ensayos de manía bipolar de 3 semanas

Clasificación por órgano y sistema/ Término preferido	Placebo (N = 442) (%)	VRAYLAR*	
		3 a 6 mg/día (N = 263) (%)	9 a 12 mg/día ^o (N = 360) (%)
Trastornos cardíacos			
Taquicardia ^a	1	2	1
Trastornos oculares			
Visión borrosa	1	4	4
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	7	13	11
Estreñimiento	5	6	11
Vómitos	4	10	8
Sequedad en la boca	2	3	2
Dispepsia	4	7	9
Dolor abdominal ^b	5	6	8
Diarrea ^c	5	5	6
Dolor de diente	2	4	3
Trastornos generales/alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ^d	2	4	5
Pirexia ^e	2	1	4
Investigaciones			
Creatina fosfoquinasa en sangre aumentada	2	2	3
Aumento de las enzimas hepáticas ^f	<1	1	3
Aumento de peso	2	2	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	3	3	4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad	2	4	2
Dolor de espalda	1	1	3
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	5	20	21
Síntomas extrapiramidales ^g	12	26	29
Dolor de cabeza ^h	13	14	13
Mareos	4	7	6
Somnolencia ⁱ	4	7	8
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio ^j	7	9	8
Inquietud	2	7	7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Dolor orofaríngeo	2	1	3
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^k	1	5	4

Nota: Cifras redondeadas al número entero más cercano

*Datos mostrados por dosis diaria modal, definida como la dosis administrada con mayor frecuencia por paciente

^a **Términos de taquicardia:** aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia sinusal, taquicardia

^b **Términos de dolor abdominal:** malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal

^c **Diarrea:** diarrea, deposiciones frecuentes

^d **Términos de fatiga:** astenia, fatiga

^e **Términos de pirexia:** aumento de la temperatura corporal, pirexia

^f **Términos de aumento de enzimas hepáticas:** aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de enzima hepática, aumento de las transaminasas

^g **Términos de síntomas extrapiramidales:** bradicinesia, babeo, discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, opresión muscular, rigidez musculoesquelética, distonía oromandibular, parkinsonismo, hipersecreción salival, temblores

^h **Términos de dolor de cabeza:** dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional

ⁱ **Términos de somnolencia:** hipersomnio, sedación, somnolencia

^j **Términos de insomnio:** insomnio inicial, insomnio, insomnio medio

^k **Términos de hipertensión:** aumento de la presión arterial diastólica, aumento de la presión arterial, hipertensión

^o La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Pacientes con depresión bipolar

Los siguientes hallazgos se basan en tres ensayos controlados con placebo, dos de 6 semanas y uno de 8 semanas, sobre depresión bipolar con dosis de VRAYLAR de 1.5 mg y 3 mg una vez al día.

Reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento: no hubo ninguna reacción adversa que llevara a la interrupción del tratamiento con VRAYLAR que

ocurriera a una tasa $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con VRAYLAR y al menos el doble de la tasa del placebo. En total, 6 % de los pacientes que recibieron VRAYLAR interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con 5 % de los pacientes tratados con placebo en estos ensayos.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 5\%$ y al menos el doble de la tasa del placebo): náuseas, acatisia, inquietud y síntomas extrapiramidales.

Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 2\%$ y mayor que la del placebo en dosis de 1.5 mg o 3 mg se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con VRAYLAR y más que en los pacientes adultos tratados con placebo en dos ensayos de depresión bipolar de 6 semanas y uno de 8 semanas

	Placebo (N = 468) (%)	VRAYLAR	
		1.5 mg/día (N = 470) (%)	3 mg/día (N = 469) (%)
Inquietud	3	2	7
Acatisia	2	6	10
Síntomas extrapiramidales ^a	2	4	6
Mareos	2	4	3
Somnolencia ^b	4	7	6
Náuseas	3	7	7
Aumento del apetito	1	3	3
Aumento de peso	<1	2	2
Fatiga ^c	2	4	3
Insomnio ^d	7	7	10

^a **Términos de síntomas extrapiramidales:** acinesia, babeo, discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, opresión muscular, rigidez musculoesquelética, mioclono, crisis oculogíra, hipersecreción salival, discinesia tardía, temblores

^b **Términos de somnolencia:** hipersomnio, sedación, somnolencia

^c **Términos de fatiga:** astenia, fatiga, malestar general

^d **Términos de insomnio:** insomnio inicial, insomnio, insomnio relacionado con otra afección mental, insomnio medio, trastorno del sueño, insomnio terminal

Terapia complementaria en el trastorno depresivo mayor

Los siguientes hallazgos se basan en dos ensayos de dosis fija de 6 semanas controlados con placebo con dosis de VRAYLAR de 1.5 y 3 mg una vez al día más un antidepresivo y un ensayo de dosis flexible y controlado con placebo de 8 semanas con dosis de VRAYLAR de (1 a 2 mg) y (2 a 4.5 mg) una vez al día más un antidepresivo para la terapia complementaria en el TDM.

Reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento: la reacción adversa que provocó la interrupción y que se produjo a una tasa $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con VRAYLAR y al menos el doble de la tasa del placebo fue la acatisia (2 %). En total, 6 % de los pacientes que recibieron VRAYLAR interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con 3 % de los pacientes tratados con placebo en estos ensayos.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 5\%$ y al menos el doble de la tasa del placebo): se produjeron acatisia, náuseas e insomnio en dos ensayos de dosis fijas de 6 semanas de duración. En un ensayo de dosis flexible de 8 semanas se produjeron acatisia, inquietud, fatiga, estreñimiento, náuseas, aumento del apetito, mareos, insomnio y síntomas extrapiramidales.

Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 2\%$ y mayor que la del placebo en dosis de 1.5 mg o 3 mg se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con VRAYLAR y más que en los pacientes adultos tratados con placebo en dos ensayos controlados con placebo de dosis fija de 6 semanas de tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

Clasificación por órgano y sistema/ Término preferido	Placebo + TAD (N = 503) (%)	VRAYLAR	
		1.5 mg/día + TAD (N = 502) (%)	3 mg/día + TAD (N = 503) (%)
Trastornos oculares			
Visión borrosa	<1	<1	2
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	3	7	6
Sequedad de la boca	2	3	3
Estreñimiento	1	2	2
Vómitos	1	1	2
Trastornos generales			
Fatiga	2	3	3
Investigaciones			
Aumento de peso	1	2	2
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia ^a	2	7	10
Somnolencia ^b	4	5	7
Síntomas extrapiramidales ^c	4	5	6

Clasificación por órganos y sistemas/Término preferido	Placebo + TAD (N = 503) (%)	VRAYLAR	
		1.5 mg/día + TAD (N = 502) (%)	3 mg/día + TAD (N = 503) (%)
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio ^d	5	9	10
Inquietud	2	4	4
Ansiedad	1	2	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Hiperhidrosis	1	1	2

Nota: Cifras redondeadas al número entero más cercano

^a**Términos de acatisia:** acatisia, hiperactividad psicomotora, sensación de agitación, nerviosismo, tensión

^b**Términos de somnolencia:** hipersomnia, sedación, letargo, somnolencia

^c**Términos de síntomas extrapiramidales:** babeo, discinesia, trastorno extrapiramidal, hipotonía, contracciones musculares involuntarias, rigidez muscular, espasmos musculares, tensión muscular, contracciones musculares, rigidez musculoesquelética, mioclonía, distonía oromandibular, parkinsonismo, temblor en reposo, síndrome de piernas inquietas, síndrome de piernas rígidas, hipersecreción salival, lengua rígida, discinesia tardía, temblores, trismo

^d**Términos del insomnio:** insomnio inicial, insomnio, insomnio medio, mala calidad del sueño, trastorno del sueño, insomnio terminal

Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 2\%$ y mayor que la del placebo en dosis de 1 mg a 2 mg por día o 2 mg a 4.5 mg por día se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con VRAYLAR y más que en los pacientes adultos tratados con placebo en un ensayo controlado con placebo de dosis flexible de 8 semanas de tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

Clasificación por órganos y sistemas/Término preferido	Placebo + TAD (N = 266) (%)	VRAYLAR 1 a 2 mg/día + TAD (N = 273) (%)	VRAYLAR 2 a 4.5 mg/día + TAD (N = 273) (%)
Trastornos cardíacos			
Palpitaciones	1	2	<1
Trastornos oculares			
Visión borrosa	1	1	4
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	5	7	13
Estreñimiento	2	2	5
Sequedad en la boca	3	5	4
Vómitos	<1	1	3
Trastornos generales			
Fatiga	4	7	10
Edema	<1	2	1
Infecciones			
Nasofaringitis	2	4	1
Investigaciones			
Aumento del apetito	2	2	5
Aumento de peso	1	2	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	1	2	3
Mialgia	0	1	2
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia ^a	3	8	23
Síntomas extrapiramidales ^b	5	12	18
Somnolencia ^c	6	10	11
Mareos	2	4	5
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio ^d	8	14	16
Inquietud	3	8	8
Agitación	<1	<1	3
Ansiedad	<1	1	3

^a**Términos de acatisia:** acatisia, sensación de agitación, nerviosismo, tensión

^b**Términos de síntomas extrapiramidales:** rigidez de rueda dentada, babeo, discinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonía, rigidez de la mandíbula, contracciones musculares involuntarias, trastorno muscular, rigidez muscular, espasmos musculares, tensión muscular, contracciones musculares, rigidez musculoesquelética, rigidez nucal, parkinsonismo, retraso psicomotor, expresión facial reducida, temblor en reposo, síndrome de piernas inquietas, sensación de pesadez, hipersecreción salival, temblores

^c**Términos de somnolencia:** hipersomnia, sedación, letargo, somnolencia

^d**Términos del insomnio:** insomnio inicial, insomnio, insomnio medio, insomnio terminal, trastorno del sueño, mala calidad del sueño

Distonía

Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en personas susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden presentarse con dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y gravedad con fármacos antipsicóticos de alta potencia y dosis más altas de fármacos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos etarios más jóvenes.

Síntomas extrapiramidales (SEP) y acatisia

En los ensayos de esquizofrenia, manía bipolar, depresión bipolar y tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor, los datos se recopilaron objetivamente utilizando la Escala de Simpson Angus (Simpson Angus Scale, SAS) para SEP emergentes del tratamiento (parkinsonismo) (puntaje total de SAS ≤ 3 al inicio y >3 después del inicio) y la Escala de Barnes de clasificación de la acatisia (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS) para acatisia emergente del tratamiento (puntaje total de BARS ≤ 2 al inicio y >2 después del inicio).

En ensayos de esquizofrenia de 6 semanas, la incidencia de reacciones adversas informadas relacionadas con síntomas extrapiramidales (SEP), sin incluir acatisia e inquietud, fue del 17 % para los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 8 % para los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones provocaron la interrupción en el 0.3 % de los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 0.2 % de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acatisia fue del 11 % para los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con el 4 % para los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones provocaron la interrupción en el 0.5 % de los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 0.2 % de los pacientes tratados con placebo.

En ensayos de manía bipolar de 3 semanas, la incidencia de reacciones adversas informadas relacionadas con síntomas extrapiramidales (SEP), sin incluir acatisia e inquietud, fue del 28 % para los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con el 12 % para los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones llevaron a la interrupción del tratamiento en el 1 % de los pacientes tratados con VRAYLAR, en comparación con el 0.2 % de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acatisia fue del 20 % para los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con el 5 % para los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones llevaron a la interrupción del tratamiento en el 2 % de los pacientes tratados con VRAYLAR, en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

En los dos ensayos de depresión bipolar de 6 semanas y uno de 8 semanas, la incidencia de reacciones adversas informadas relacionadas con SEP, excepto acatisia e inquietud, fue del 4 % en los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con el 2 % en los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones llevaron a la interrupción del tratamiento en el 0.4 % de los pacientes tratados con VRAYLAR, en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acatisia fue del 8 % para los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con el 2 % para los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones llevaron a la interrupción del tratamiento en el 1.5 % de los pacientes tratados con VRAYLAR, en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

En los dos ensayos de 6 semanas del tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor, la incidencia de reacciones adversas informadas relacionadas con SEP, excepto acatisia e inquietud, fue del 6 % en los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 4 % en los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones provocaron la interrupción en el 0.3 % de los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 0.6 % de los pacientes tratados con placebo. La incidencia combinada de acatisia e inquietud fue del 12 % para los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con el 4 % para los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones provocaron la interrupción en el 2 % de los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

En un ensayo de 8 semanas del tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor, la incidencia de reacciones adversas informadas relacionadas con SEP, excepto acatisia e inquietud, fue del 12 % en los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 5 % en los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones provocaron la interrupción en el 1 % de los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 0.4 % de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acatisia e inquietud fue del 22 % para los pacientes tratados con VRAYLAR en comparación con el 6 % para los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones provocaron la interrupción en el 3 % de los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 0.0 % de los pacientes tratados con placebo.

Cataratas

El desarrollo de cataratas se observó en estudios no clínicos [ver *Toxicología no clínica* (13.2)]. Se notificaron cataratas durante los ensayos clínicos previos a la comercialización de cariprazina; sin embargo, la duración de los ensayos fue demasiado corta para evaluar cualquier asociación con el uso de cariprazina.

Cambios en los signos vitales

No hubo diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con VRAYLAR y los pacientes tratados con placebo en cuanto al cambio medio desde el inicio hasta al alcanzar el criterio de valoración en los parámetros de presión arterial en posición supina, excepto por un aumento en la presión arterial diastólica en posición supina en pacientes con esquizofrenia tratados con 9-12 mg/día de VRAYLAR.

Los datos agrupados de ensayos de esquizofrenia de 6 semanas se muestran en la Tabla 11 y los de ensayos de manía bipolar de 3 semanas se muestran en la Tabla 12.

Tabla 11. Cambio medio en la presión arterial al momento de alcanzar el criterio de valoración en ensayos de esquizofrenia de 6 semanas

	Placebo (N = 574)	VRAYLAR*		
		1.5-3 mg/día (N = 512)	4.5-6 mg/día (N = 570)	9-12 mg/día ^o (N = 203)
Presión arterial sistólica en decúbito supino (mmHg)	+0.9	+0.6	+1.3	+2.1
Presión arterial diastólica en decúbito supino (mmHg)	+0.4	+0.2	+1.6	+3.4

*Datos mostrados por dosis diaria modal, definida como la dosis administrada con mayor frecuencia por paciente

^o La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Tabla 12. Cambio medio en la presión arterial al momento de alcanzar el criterio de valoración en ensayos de manía bipolar de 3 semanas

	Placebo (N = 439)	VRAYLAR*	
		3-6 mg/día (N = 259)	9-12 mg/día ^o (N = 360)
Presión arterial sistólica en posición supina (mmHg)	-0.5	+0.8	+1.8
Presión arterial diastólica en posición supina (mmHg)	+0.9	+1.5	+1.9

*Datos mostrados por dosis diaria modal, definida como la dosis administrada con mayor frecuencia por paciente

^o La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

En los dos ensayos de depresión bipolar de 6 semanas y uno de 8 semanas, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con VRAYLAR y los pacientes tratados con placebo en el cambio medio desde el inicio hasta el criterio de valoración en la presión arterial sistólica y diastólica en posición supina. La presión arterial en posición supina de los pacientes tratados con VRAYLAR aumentó de 0.1 a 0.3 mmHg; la presión arterial en posición supina de los pacientes tratados con placebo aumentó en 0.2 mmHg.

En dos ensayos de 6 semanas y uno de 8 semanas del tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con VRAYLAR y los pacientes tratados con placebo en el cambio medio desde el inicio hasta el criterio de valoración en la presión arterial sistólica y diastólica en posición supina. Al final de los ensayos de 6 semanas, la presión arterial sistólica en posición supina de los pacientes tratados con VRAYLAR disminuyó entre 0.1 y 0.7 mmHg; la presión arterial sistólica en posición supina de los pacientes tratados con placebo disminuyó en 0.1 mmHg. La presión arterial diastólica en posición supina de los pacientes tratados con VRAYLAR aumentó en 0.1 mmHg y la presión arterial diastólica en posición supina de los pacientes tratados con placebo aumentó en 0.2 mmHg.

Cambios en los análisis de laboratorio

Las proporciones de pacientes con aumentos de las transaminasas ≥ 3 veces los límites superiores del rango de referencia normal en ensayos de esquizofrenia de 6 semanas oscilaron entre el 1 % y el 2 % para los pacientes tratados con VRAYLAR, aumentando con la dosis y fueron del 1 % para los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes con aumentos de las transaminasas ≥ 3 veces los límites superiores del rango de referencia normal en ensayos de manía bipolar de 3 semanas oscilaron entre el 2 % y el 4 % para los pacientes tratados con VRAYLAR, dependiendo del grupo de dosis administrada, y fueron del 2 % para los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes con aumentos de las transaminasas ≥ 3 veces los límites superiores del rango de referencia normal en los ensayos de depresión bipolar de 6 semanas y de 8 semanas oscilaron entre 0 % y 0.5 % para los pacientes tratados con VRAYLAR, dependiendo del grupo de dosis administrado, y 0.4 % para los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes con aumentos de las transaminasas ≥ 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en dos ensayos del tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor de 6 semanas oscilaron entre 0 % y 1 % para los pacientes tratados con VRAYLAR, según el grupo de dosis administrado y 0 % para los pacientes tratados con placebo.

Las proporciones de pacientes con aumentos de la creatina fosfoquinasa (creatin phosphokinase, CPK) superiores a 1000 U/l en ensayos de esquizofrenia de 6 semanas oscilaron entre el 4 % y el 6 % para los pacientes tratados con VRAYLAR, aumentando con la dosis y fueron del 4 % para los pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes con aumentos de la CPK superiores a 1000 U/l en ensayos de 3 semanas realizados en pacientes con manía bipolar fue de aproximadamente 4 % en los pacientes tratados con VRAYLAR y con placebo. Las proporciones de pacientes con aumentos de la CPK superiores a 1000 U/l en ensayos de depresión bipolar de 6 semanas y 8 semanas oscilaron entre el 0.2 % y el 1 % para los pacientes tratados con VRAYLAR frente al 0.2 % para los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes con aumentos de la CPK superiores a 1000 U/l en dos ensayos de 6 semanas del tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor oscilaron entre 0.6 % y 0.8 % en los pacientes tratados con VRAYLAR, frente a 0 % en 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 informadas por pacientes tratados con VRAYLAR en dosis ≥ 1.5 mg una vez al día dentro de la base de datos previa a la comercialización de 5,763 pacientes tratados con VRAYLAR. Las reacciones enumeradas son aquellas que podrían ser de importancia clínica, así como reacciones que están plausiblemente relacionadas con el fármaco por motivos farmacológicos o de otro tipo. No se incluyen las reacciones que aparecen en otras partes de la etiqueta de VRAYLAR.

Las reacciones se categorizan adicionalmente según la clasificación por órganos y se enumeran por orden de frecuencia decreciente, de acuerdo con la siguiente definición: aquellas que ocurren en al menos 1/100 pacientes (frecuentes) [solo aquellas que no están enumeradas en los resultados tabulados de los estudios controlados con placebo aparecen en esta lista]; aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1,000 pacientes (poco frecuentes); y aquellas que ocurren en menos de 1/1,000 pacientes (raras).

Trastornos gastrointestinales: **Infrecuentes:** enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis

Trastornos hepato biliares: **Raras:** hepatitis

Trastornos del metabolismo y la nutrición: **Frecuentes:** disminución del apetito; **Raras:** hiponatremia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Raras:** rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso: **Raras:** accidente cerebrovascular isquémico

Trastornos psiquiátricos: **Infrecuentes:** ideas de suicidio; **Raras:** suicidio consumado, intentos de suicidio

Trastornos renales y urinarios: **Infrecuentes:** polaquiuria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Infrecuentes:** hiperhidrosis

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de VRAYLAR posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con VRAYLAR

Tabla 13. Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con VRAYLAR

Inhibidores potentes de CYP3A4	
Impacto clínico:	El uso concomitante de VRAYLAR con un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta las exposiciones de la cariprazina y su metabolito activo principal, didesmetilcariprazina (DDCAR), en comparación con el uso de VRAYLAR solo [ver Farmacología clínica (12.3)].
Intervención:	Si VRAYLAR se usa con un inhibidor potente de CYP3A4, reducir la dosis de VRAYLAR [ver Dosificación y administración (2.6)].
Inductores de CYP3A4	
Impacto clínico:	CYP3A4 es responsable de la formación y eliminación de los principales metabolitos activos de la cariprazina. No se ha evaluado el efecto de los inductores de CYP3A4 en la exposición a VRAYLAR, y el efecto neto no está claro [ver Farmacología clínica (12.3)].
Intervención:	El uso concomitante de VRAYLAR con un inductor de CYP3A4 no se recomienda [ver Dosificación y administración (2.1, 2.6)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición de mujeres embarazadas

Hay un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los desenlaces de embarazos en mujeres expuestas a VRAYLAR durante el embarazo. Para obtener más información, comuníquese con el Registro Nacional de Embarazos para Antipsicóticos Atípicos al 1-866-961-2388 o visite <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgo

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de tener síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto (ver Consideraciones clínicas). No existen suficientes datos disponibles acerca del uso de VRAYLAR en mujeres embarazadas como para informar sobre riesgos de defecto congénito o aborto espontáneo asociados con el fármaco. El principal metabolito activo de la cariprazina, DDCAR, se ha detectado en pacientes adultos hasta 12 semanas después de la interrupción de VRAYLAR [ver Farmacología clínica (12.3)]. De acuerdo con los datos obtenidos en animales, VRAYLAR puede causar daño fetal.

La administración de cariprazina a ratas durante el período de organogénesis provocó malformaciones, menor supervivencia de las crías y retrasos en el desarrollo con exposiciones al fármaco menores que la exposición humana a la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 6 mg/día. Sin embargo, la cariprazina no fue teratogénica en conejos en dosis de hasta 4.6 veces la MRHD de 6 mg/día [ver Datos].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo de embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluidos agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno alimentario en neonatos cuyas madres estuvieron expuestas a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en gravedad. Algunos neonatos se recuperaron en el plazo de horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada. Monitorear a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y manejar los síntomas de manera adecuada.

Datos

Datos en animales

La administración de cariprazina a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 0.5, 2.5 y 7.5 mg/kg/día, que son 0.2 a 3.5 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 6 mg/día en función del área bajo la curva (area under the curve, AUC) de cariprazina total (es decir, suma de cariprazina, DCAR y DDCAR), causó toxicidad en el desarrollo fetal con todas las dosis, lo que incluyó disminución del peso corporal, disminución de la distancia anogenital en machos y malformaciones esqueléticas en huesos de las extremidades, escápulas y húmeros doblados. Estos efectos ocurrieron en ausencia o presencia de toxicidad materna. La toxicidad materna, observada como una reducción en el peso corporal y el consumo de alimentos, se produjo con dosis 1.2 y 3.5 veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total. Con estas dosis, la cariprazina causó malformaciones fetales externas (edema torácico fetal localizado), variaciones viscerales (papilas renales no desarrolladas/subdesarrolladas y/o uretra distendida) y variaciones del desarrollo esquelético (costillas dobladas, esternebras no osificadas). La cariprazina no tuvo ningún efecto en la supervivencia fetal.

La administración de cariprazina a ratas preñadas durante la preñez 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 en función del AUC de la cariprazina total, causó una disminución en la supervivencia posnatal, el peso al nacer y el peso corporal posterior al destete de las crías de la primera generación en la dosis que es 0.4 veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total en ausencia de toxicidad materna. Las crías de la primera generación también tuvieron cuerpos pálidos y fríos y retrasos en el desarrollo (papilas renales no desarrolladas o subdesarrolladas y disminución de la respuesta al sobresalto auditivo en machos). El desempeño reproductivo de las crías de la primera generación no se vio afectado; sin embargo, las crías de la segunda generación presentaron signos clínicos y un peso corporal más bajo, similares a los de las crías de la primera generación.

La administración de cariprazina a conejas preñadas 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 en función del AUC de la cariprazina total, no fue teratogénica. El peso corporal materno y el consumo de alimentos disminuyeron con 4.6 veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total; sin embargo, no se observaron efectos adversos en los parámetros de embarazo ni en los órganos reproductivos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No se han realizado estudios de lactancia para evaluar la presencia de cariprazina en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. La cariprazina está presente en la leche de las ratas. Deben considerarse los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VRAYLAR y todo posible efecto adverso de VRAYLAR o de la afección materna subyacente en el lactante.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos. No se han realizado estudios pediátricos de VRAYLAR. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos [ver el Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones (5.2)].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de VRAYLAR no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o más como para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, se debe tener prudencia al seleccionar la dosis para un paciente de edad avanzada, normalmente comenzando en el tramo inferior del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra farmacoterapia.

Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia. VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia [ver el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)].

8.6 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de VRAYLAR en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntaje Child-Pugh entre 5 y 9) [ver Farmacología clínica (12.3)]. No se recomienda el uso de VRAYLAR en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntaje de Child-Pugh entre 10 y 15). VRAYLAR no se ha evaluado en esta población de pacientes.

8.7 Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de la dosis de VRAYLAR para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl ≥ 30 ml/min [ver Farmacología clínica (12.3)]).

No se recomienda el uso de VRAYLAR en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/minuto). VRAYLAR no se ha evaluado en esta población de pacientes.

8.8 Tabaquismo

No es necesario ajustar la dosis de VRAYLAR en los pacientes que fuman. VRAYLAR no es un sustrato de CYP1A2; no se espera que el tabaquismo tenga un efecto en la farmacocinética de VRAYLAR.

8.9 Otras poblaciones específicas

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

9 DROGADICCIÓN Y FARMACODEPENDENCIA

9.1 Sustancia controlada

VRAYLAR no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

VRAYLAR no se ha estudiado sistemáticamente en animales o seres humanos en cuanto a su potencial de abuso o su capacidad de inducir tolerancia.

9.3 Dependencia

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

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia en seres humanos

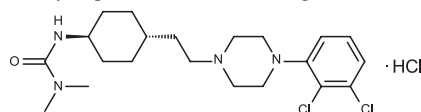
En ensayos clínicos previos a la comercialización con VRAYLAR en aproximadamente 5,000 pacientes o sujetos sanos, se informó sobredosis aguda accidental (48 mg/día) en un paciente. Este paciente experimentó ortostasis y sedación. El paciente se recuperó por completo el mismo día.

10.2 Manejo de la sobredosis

No se conocen antídotos específicos para VRAYLAR. En el manejo de la sobredosis, brindar tratamiento de apoyo, lo que incluye supervisión y monitoreo médicos estrictos, y considerar la posibilidad de que hayan intervenido múltiples fármacos. En caso de sobredosis, consulte a un Centro de Toxicología Certificado (1-800-222-1222) para obtener orientación y asesoramiento actualizados.

11 DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de VRAYLAR es cariprazina, un antipsicótico atípico, en forma de sal de clorhidrato. El nombre químico es clorhidrato de *trans*-N-[4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)piperazina-1-il]etil]ciclohexil]-N',N'-dimetilurea; su fórmula empírica es $C_{21}H_{32}Cl_2N_4O \cdot HCl$ y su peso molecular es 463.9 g/mol. La estructura química es:



Las cápsulas de VRAYLAR están previstas únicamente para administración oral. Cada cápsula de gelatina dura contiene un polvo blanco a blancuzco de HCl de cariprazina, que equivale a 1.5, 3, 4.5 o 6 mg de base de cariprazina. Además, las cápsulas incluyen los siguientes ingredientes inactivos: gelatina, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, goma laca y dióxido de titanio. Los colorantes incluyen óxido de hierro negro (1.5, 3 y 6 mg), azul 1 de FD&C (3, 4.5 y 6 mg), rojo 3 de FD&C (6 mg), rojo 40 de FD&C (3 y 4.5 mg) u óxido de hierro amarillo (3 y 4.5 mg).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la cariprazina se desconoce. Sin embargo, la eficacia de la cariprazina podría estar mediada por una combinación de actividad agonista parcial en los receptores centrales de dopamina D_2 y serotonina 5-HT $_{1A}$ y actividad antagonista en los receptores de serotonina 5-HT $_{2A}$. La cariprazina forma dos metabolitos principales, desmetilcariprazina (DCAR) y didesmetilcariprazina (DDCAR), que tienen perfiles de unión a receptores *in vitro* similares a los del fármaco original.

12.2 Farmacodinámica

La cariprazina actúa como un agonista parcial en los receptores de dopamina D_3 y D_2 con alta afinidad de unión (valores de K_i 0.085 nM, y 0.49 nM (D_{2L}) y 0.69 nM (D_{2S}), respectivamente) y en los receptores de serotonina 5-HT $_{1A}$ (valor de K_i 2.6 nM). La cariprazina actúa como antagonista en los receptores 5-HT $_{2B}$ y 5-HT $_{2A}$ con afinidad de unión alta y moderada (valores K_i de 0.58 nM y 18.8 nM, respectivamente) y se une a los receptores de histamina H_1 (valor K_i de 23.2 nM). La cariprazina muestra una menor afinidad de unión a los receptores de serotonina 5-HT $_{2C}$ y α_{1A} -adrenérgicos (valores K_i 134 nM y 155 nM, respectivamente) y no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos ($IC_{50} > 1000$ nM).

Efecto sobre el intervalo QTc

A una dosis tres veces la dosis diaria máxima recomendada, la cariprazina no prolonga el intervalo QTc en un grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

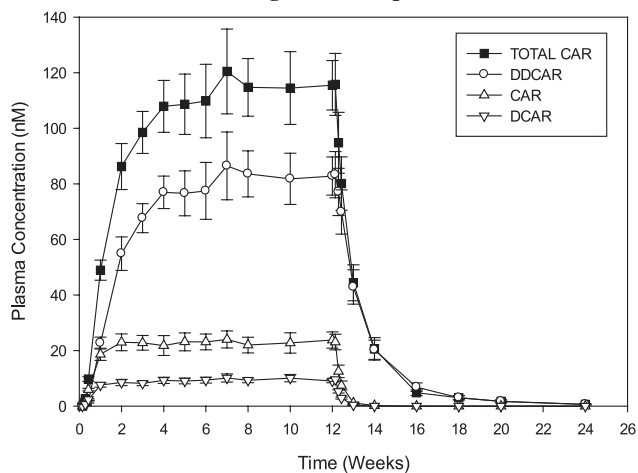
Se cree que la actividad de VRAYLAR está mediada por cariprazina y sus dos metabolitos activos principales, desmetilcariprazina (DCAR) y didesmetilcariprazina (DDCAR), que son farmacológicamente equipotentes con la cariprazina.

Después de la administración de dosis múltiples de VRAYLAR, la media de las concentraciones de cariprazina y DCAR alcanzó el equilibrio estacionario entre la semana 1 y la semana 2 y la media de las concentraciones de DDCAR pareció alcanzar el equilibrio estacionario entre la semana 4 y la semana 8 en un estudio de 12 semanas (Figura 1). Las semividas basadas en el tiempo hasta alcanzar el equilibrio estacionario, estimadas a partir de las curvas de concentración media-tiempo, son de 2 a 4 días para la cariprazina, de 1 a 2 días para la DCAR y de aproximadamente 1 a 3 semanas para la DDCAR. El tiempo hasta alcanzar el equilibrio estacionario para el metabolito activo principal DDCAR fue variable entre los pacientes, y algunos pacientes no alcanzaron el equilibrio estacionario al final del tratamiento de 12 semanas [ver *Dosificación y administración (2.1), Advertencias y precauciones (5.6)*]. Las concentraciones medias de DCAR y DDCAR son de aproximadamente el 30 % y el 400 %, respectivamente, de las concentraciones de cariprazina hacia el final del tratamiento de 12 semanas.

Después de la interrupción de VRAYLAR, las concentraciones plasmáticas de cariprazina, la DCAR y la DDCAR disminuyeron de manera multiexponencial. Las concentraciones plasmáticas medias de DDCAR disminuyeron alrededor del 50 % 1 semana después de la última dosis, y la concentración media de cariprazina y DCAR disminuyó alrededor del 50 % en alrededor de 1 día. Hubo una disminución de aproximadamente el 90 % en la exposición plasmática en el plazo de 1 semana para la cariprazina y la DCAR, y aproximadamente a las 4 semanas para la DDCAR. Después de una dosis única de 1 mg de cariprazina, la DDCAR permaneció detectable 8 semanas después de la dosis.

Después de la administración de dosis múltiples de VRAYLAR, la exposición plasmática a cariprazina, DCAR y DDCAR aumenta de manera aproximadamente proporcional en todo el rango de dosis terapéutica.

Figura 1. Perfil de concentración plasmática-tiempo (media ± EE) durante y después de 12 semanas de tratamiento con 6 mg/día de cariprazina^a



^a Concentraciones mínimas mostradas durante el tratamiento con cariprazina 6 mg/día. EE: error estándar; CAR TOTAL: concentración total de cariprazina, DCAR y DDCAR; CAR: cariprazina

Absorción

Después de la administración de una dosis única de VRAYLAR, la concentración plasmática máxima de cariprazina se produjo en aproximadamente 3 a 6 horas.

La administración de una dosis única de 1.5 mg de VRAYLAR en cápsulas con una comida rica en grasas no afectó significativamente la C_{\max} , ni el AUC de la cariprazina o la DCAR.

Distribución

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

Eliminación

Metabolismo

La cariprazina es metabolizada ampliamente a DCAR y DDCAR por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2D6. La DCAR continúa siendo metabolizada a DDCAR por CYP3A4 y CYP2D6. Luego, CYP3A4 metaboliza la DDCAR a un metabolito hidroxilado.

Excreción

Después de la administración de 12.5 mg/día de cariprazina a pacientes con esquizofrenia durante 27 días, alrededor del 21 % de la dosis diaria se encontró en la orina, con aproximadamente el 1.2 % de la dosis diaria excretada en la orina como cariprazina sin cambios.

Estudios en poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

En comparación con los sujetos sanos, la exposición (C_{\max} y AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntaje Child-Pugh entre 5 y 9) fue aproximadamente un 25 % más alta para la cariprazina y un 20 % a 30 % más baja para los metabolitos principales (DCAR y DDCAR) después de dosis diarias de 0.5 mg de cariprazina durante 14 días [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Insuficiencia renal

La cariprazina y sus metabolitos activos principales se excretan mínimamente en la orina. Los análisis farmacocinéticos no indicaron una relación significativa entre la depuración plasmática y la depuración de creatinina [ver *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Metabolizadores deficientes de CYP2D6

El estado de metabolización deficiente de CYP2D6 no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la cariprazina, la DCAR o la DDCAR.

Edad, sexo, raza

La edad, el sexo o la raza no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la cariprazina, la DCAR o la DDCAR.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios *in vitro*

La cariprazina y sus metabolitos activos principales no indujeron las enzimas CYP1A2 y CYP3A4, y fueron inhibidores débiles de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 *in vitro*. La cariprazina también fue un inhibidor débil de CYP2C19, CYP2A6 y CYP2E1 *in vitro*.

La cariprazina y sus metabolitos activos principales no son sustratos de la glucoproteína P (P-gp), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (OATP1B1 y OATP1B3) ni la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La cariprazina y sus metabolitos activos principales fueron inhibidores deficientes o no inhibidores de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) y los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3) *in vitro*. Los principales metabolitos activos también fueron inhibidores deficientes o no inhibidores de la P-gp transportadora, aunque la cariprazina fue probablemente un inhibidor de la P-gp en función de las concentraciones GI teóricas en dosis altas *in vitro*.

Según estudios *in vitro*, es improbable que VRAYLAR provoque interacciones farmacológicas farmacocinéticas clínicamente significativas con sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 o de OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2, OAT1 y OAT3.

Estudios *in vivo*

Inhibidores de la CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol (400 mg/día), un inhibidor potente de CYP3A4, con VRAYLAR (0.5 mg/día) aumentó la C_{\max} y el AUC_{0-24h} de cariprazina en alrededor de 3.5 veces y 4 veces, respectivamente; aumentó la C_{\max} y el AUC_{0-24h} de DDCAR en alrededor de 1.5 veces; y disminuyó la C_{\max} y el AUC_{0-24h} de DCAR en alrededor de un tercio. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores moderados de CYP3A4.

Inductores de CYP3A4

CYP3A4 es responsable de la formación y eliminación de los principales metabolitos activos de la cariprazina. No se ha evaluado el efecto de los inductores de CYP3A4 en la exposición plasmática a cariprazina y sus metabolitos activos principales, y el efecto neto no está claro.

Inhibidores de CYP2D6

No se espera que los inhibidores de la CYP2D6 influyan en la farmacocinética de la cariprazina, la DCAR o la DDCAR en función de las observaciones en los metabolizadores deficientes de CYP2D6.

Inhibidores de la bomba de protones

La coadministración de pantoprazol (40 mg/día), un inhibidor de la bomba de protones, junto con VRAYLAR (6 mg/día) en pacientes con esquizofrenia durante 15 días no afectó la exposición a la cariprazina en equilibrio estacionario, en función de la C_{\max} y el AUC_{0-24} . De manera similar, no se observó ningún cambio significativo en la exposición a DCAR y DDCAR.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

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

Las ratas recibieron cariprazina en dosis orales de 0.25, 0.75 y 2.5 (machos)/1, 2.5 y 7.5 mg/kg/día (hembras), que son 0.2 a 1.8 (machos)/0.8 a 4.1 (hembras) veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total.

Los ratones Tg.rasH2 recibieron cariprazina en dosis orales de 1, 5 y 15 (machos)/5, 15 y 50 mg/kg/día (hembras) que son 0.2 a 7.9 (machos)/2.6 a 19 (hembras) veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de cariprazina total.

Mutagénesis

La cariprazina no fue mutagénica en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* ni clastogénica en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro* ni en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo*. Sin embargo, la 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, fue clastogénico e indujo aberración cromosómica estructural en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*.

Deterioro de la fertilidad

La cariprazina se administró por vía oral a ratas macho y hembra antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el día 7 de gestación en dosis de 1, 3 y 10 mg/kg/día, que son de 1.6 a 16 veces la MRHD de 6 mg/día en función de mg/m². En ratas hembra, se observaron índices de fertilidad y concepción más bajos en todos los niveles de dosis iguales o superiores a 1.6 veces la MRHD de 6 mg/día en función de mg/m². No se observaron efectos en la fertilidad masculina con ninguna dosis de hasta 4.3 veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

La cariprazina causó catarata bilateral y degeneración quística de la retina en perros después de la administración diaria oral durante 13 semanas y/o 1 año y degeneración/atrofia retiniana en ratas después de la administración diaria oral durante 2 años. Se observaron cataratas en perros con 4 mg/kg/día, que es 7.1 (machos) y 7.7 (hembras) veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total. El NOEL para la toxicidad de cataratas y de la retina en perros es de 2 mg/kg/día, que es 5 (machos) a 3.6 (hembras) veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total. Se produjo un aumento de la incidencia y la gravedad de la degeneración/atrofia retiniana en las ratas con todas las dosis evaluadas, incluida la dosis baja de 0.75 mg/kg/día, con niveles plasmáticos totales de cariprazina menores que la exposición clínica (AUC) con la MRHD de 6 mg/día. No se observaron cataratas en otros estudios de dosis repetidas en ratones pigmentados o ratas albinas.

Se observó fosfolipidosis 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. La fosfolipidosis no fue reversible al final de los períodos de 1-2 meses sin fármaco. Se observó inflamación en los pulmones de perros que recibieron dosis diarias durante 1 año con un NOEL de 1 mg/kg/día, que es 2.7 (machos) y 1.7 (hembras) veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total. No se observó inflamación al final del período sin fármaco de 2 meses después de la administración de 2 mg/kg/día, que es 5 (machos) y 3.6 (hembras) veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de cariprazina total; sin embargo, la inflamación continuó presente en dosis más altas.

Se observó hipertrofia de la corteza de las glándulas suprarrenales en concentraciones plasmáticas de cariprazina total clínicamente relevantes en ratas (solo hembras) y ratones después de la administración oral diaria de cariprazina durante 2 años y 6 meses, respectivamente. Se observó hipertrofia/hiperplasia reversible y vacuolación/vesiculación de la corteza de las glándulas suprarrenales después de la administración oral diaria de cariprazina a perros durante 1 año. El NOEL fue de 2 mg/kg/día, que es 5 (machos) y 3.6 (hembras) veces la MRHD de 6 mg/día en función del AUC de la cariprazina total. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en seres humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Esquizofrenia

La eficacia de VRAYLAR para el tratamiento de la esquizofrenia se estableció en tres ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en pacientes (edad media de 37 años, de 18 a 60 años; el 31 % eran mujeres; y el 45 % eran caucásicos) que cumplían con los criterios del Manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales, 4.^a edición, Revisión del texto (DSM-IV-TR) para la esquizofrenia. Se incluyó un grupo de control activo (risperidona o aripiprazol) en dos ensayos para evaluar la sensibilidad del ensayo. En los tres ensayos, VRAYLAR fue superior al placebo.

Las escalas de síndrome positivo y negativo (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) y las escalas de calificación de impresión clínica global-gravedad (Clinical Global Impressions-Severity, CGI-S) se utilizaron como las medidas de eficacia primarias y secundarias, respectivamente, para evaluar los signos y síntomas psiquiátricos en cada ensayo:

- PANSS es una escala de 30 puntos que mide los síntomas positivos de esquizofrenia (7 componentes), los síntomas negativos de esquizofrenia (7 componentes) y la psicopatología general (16 componentes), cada uno calificado en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). El puntaje total de la PANSS puede oscilar entre 30 y 210; el puntaje más alto refleja una mayor gravedad.
- La CGI-S es una escala validada relacionada con el médico que mide el estado actual de la enfermedad del paciente y el estado clínico general en una escala de 1 (normal, para nada enfermo) a 7 puntos (extremadamente enfermo).

En cada estudio, el criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en el puntaje total de la PANSS al final de la semana 6. El cambio con respecto al inicio en los grupos de VRAYLAR y de control activo se comparó con el placebo. En la Tabla 14 se muestran los resultados. La evolución temporal de los resultados de eficacia del Estudio 2 se muestra en la Figura 2.

Estudio 1: En un ensayo de 6 semanas, controlado con placebo (N = 711), que incluyó tres dosis fijas de VRAYLAR (1.5, 3 o 4.5 mg/día) y un control activo (risperidona), todas las dosis de VRAYLAR y el control activo fueron superiores al placebo en el puntaje total de la PANSS y en la CGI-S.

Estudio 2: En un ensayo de 6 semanas, controlado con placebo (N = 604), que incluyó dos dosis fijas de VRAYLAR (3 o 6 mg/día) y un control activo (aripiprazol), ambas

dosis de VRAYLAR y el control activo fueron superiores al placebo en el puntaje total de la PANSS y en la CGI-S.

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

Se demostró la eficacia de VRAYLAR en dosis que oscilaron entre 1.5 y 9 mg/día en comparación con el placebo. Sin embargo, hubo un aumento relacionado con la dosis en ciertas reacciones adversas, particularmente por encima de 6 mg. Por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

El examen de los subgrupos poblacionales basados en la edad (hubo pocos pacientes de más de 55 años), el sexo y la raza no sugirió ninguna evidencia clara de respuesta diferencial.

Tabla 14. Resultados del análisis primario de ensayos en esquizofrenia

Estudio Número	Grupo de tratamiento (cant. de pacientes con ITT)	Criterio de valoración principal de eficacia: Total de la PANSS		
		Puntaje inicial medio (DE)	Cambio en la media de LS desde el inicio (EE)	Diferencia al restar el placebo ^a (IC del 95 %)
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)* ^b (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)	--

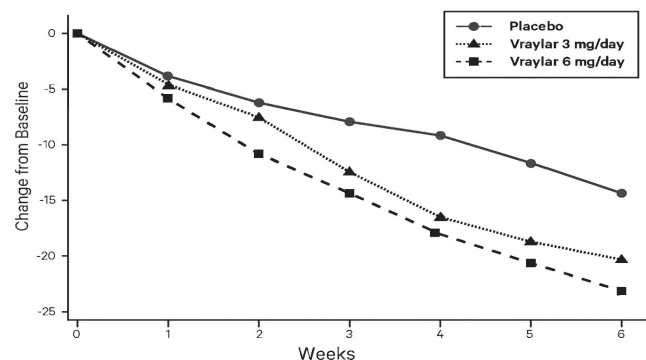
ITT: intención de tratar (intent-to-treat); DE: desviación estándar; EE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados (least-squares); IC: intervalo de confianza no ajustado

^aDiferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de los mínimos cuadrados desde el inicio

^bDosis que son estadística y significativamente superiores al placebo

^cLa dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Figura 2. Cambio con respecto al inicio en el puntaje total de la PANSS por visitas semanales (Estudio 2)



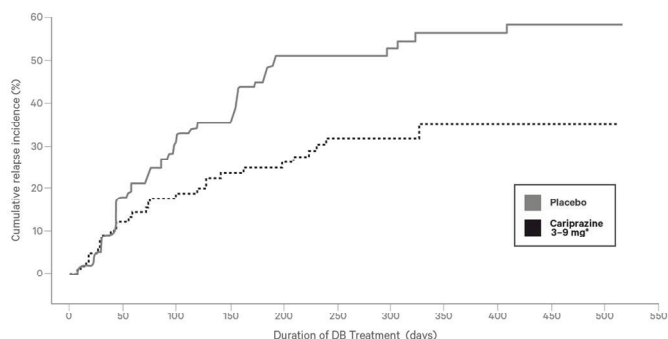
La seguridad y la eficacia de VRAYLAR como tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia se demostraron en un ensayo de retiro aleatorizado que incluyó 200 pacientes que cumplían con los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia y que estaban clínicamente estables después de 20 semanas de cariprazina de

etiqueta abierta en dosis de 3 a 9 mg/día. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o la misma dosis de cariprazina durante un máximo de 72 semanas para la observación de recidivas. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la recidiva. La recidiva durante la fase a doble ciego (double-blind phase, DBP) se definió como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios: hospitalización debido al empeoramiento de la esquizofrenia, aumento $\geq 30\%$ en el puntaje total de la PANSS, aumento ≥ 2 puntos en el puntaje de la CGI-S; autolesión deliberada, comportamiento agresivo o violento, ideas suicidas u homicidas clínicamente significativas; o un puntaje >4 en uno o más de los siguientes puntos de la PANSS: delirio (P1), desorganización conceptual (P2), alucinación (P3), sospecha o persecución (P6), hostilidad (P7), falta de colaboración (G8), o control deficiente de los impulsos (G14).

Se demostró la eficacia de VRAYLAR en dosis que oscilaron entre 3 y 9 mg/día en comparación con el placebo. Sin embargo, hubo un aumento relacionado con la dosis en ciertas reacciones adversas, particularmente por encima de 6 mg. Por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

Las curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva durante la fase a doble ciego, controlada con placebo, de retiro aleatorizado del ensayo a largo plazo se muestran en la Figura 3. El tiempo hasta la recidiva fue estadística y significativamente mayor en el grupo tratado con VRAYLAR en comparación con el grupo de placebo.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la tasa acumulativa de recidivas durante el período de tratamiento doble ciego



At Risk	Cariprazine 3-9 mg*	101	81	72	64	54	48	44	38	32	26	18	0
	Placebo	99	75	58	54	38	32	28	23	23	21	16	0
Event	Cariprazine 3-9 mg*	0	12	18	22	24	28	28	30	30	30	30	30
	Placebo	0	17	30	32	45	45	46	48	48	49	49	49

DB = doble ciego (double-blind)

*La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

14.2 Episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I

La eficacia de VRAYLAR en el tratamiento agudo de la manía bipolar se estableció en tres ensayos de 3 semanas controlados con placebo en pacientes (edad media de 39 años, rango de 18 a 65 años; el 40 % eran mujeres; y el 48 % eran caucásicos) que cumplían con los criterios del DSM-IV-TR para el trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin rasgos psicóticos. En los tres ensayos, VRAYLAR fue superior al placebo.

Se usaron la Escala de Young de clasificación de la manía (Young Mania Rating Scale, YMRS) y la Escala de impresión clínica global-gravedad (CGI-S) como medidas de eficacia primarias y secundarias, respectivamente, para evaluar los signos y síntomas psiquiátricos en cada ensayo:

- La YMRS es una escala de 11 componentes calificada por un médico clínico que se utiliza tradicionalmente para evaluar el grado de sintomatología maníaca. El puntaje total de la YMRS puede oscilar entre 0 y 60; el puntaje más alto refleja una mayor gravedad.
- La CGI-S es una escala validada relacionada con el médico que mide el estado actual de la enfermedad del paciente y el estado clínico general en una escala de 1 (normal, para nada enfermo) a 7 puntos (extremadamente enfermo).

En cada estudio, el criterio de valoración principal fue la disminución desde el inicio en el puntaje total de la YMRS al final de la semana 3. El cambio con respecto al inicio para cada grupo de dosis de VRAYLAR se comparó con el placebo. En la Tabla 15 se muestran los resultados. La evolución temporal de los resultados de eficacia se muestra en la Figura 4.

Estudio 4: En un ensayo de 3 semanas, controlado con placebo (N = 492), que incluyó dos grupos de VRAYLAR de rango de dosis flexible (3 a 6 mg/día o 6 a 12 mg/día), ambos grupos de dosis de VRAYLAR fueron superiores al placebo en el puntaje total de la YMRS y la CGI-S. El grupo de dosis de 6 a 12 mg/día no mostró ninguna ventaja adicional.

Estudio 5: En un ensayo de 3 semanas, controlado con placebo (N = 235), que incluyó un rango de dosis flexible de VRAYLAR (3 a 12 mg/día), VRAYLAR fue superior al placebo en cuanto al puntaje total de la YMRS y la CGI-S.

Estudio 6: En un ensayo de 3 semanas, controlado con placebo (N = 310), que incluyó un rango de dosis flexible de VRAYLAR (3 a 12 mg/día), VRAYLAR fue superior al placebo en cuanto al puntaje total de la YMRS y la CGI-S.

La eficacia de VRAYLAR se estableció en dosis que oscilaron entre 3 y 12 mg/día. Las dosis superiores a 6 mg no parecieron tener un beneficio adicional con respecto a

las dosis más bajas (Tabla 15), y hubo 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 poblacionales basados en la edad (hubo pocos pacientes de más de 55 años), el sexo y la raza no sugirió ninguna evidencia clara de respuesta diferencial.

Tabla 15. Resultados del análisis primario de ensayos sobre episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I

Estudio	Número	Grupo de tratamiento (cant. de pacientes con ITT)	Criterio de valoración principal de eficacia: YMRS total		
			Puntaje inicial medio (DE)	Cambio en la media de LS desde el inicio (EE)	Diferencia al restar el placebo ^a (IC del 95 %)
Estudio 4	VRAYLAR (3-6 mg/día)* (n = 165)	VRAYLAR (3-6 mg/día)*	33.2 (5.6)	-18.6 (0.8)	-6.1 (-8.4, -3.8)
		VRAYLAR (6-12 mg/día)* ^b (n = 167)	32.9 (4.7)	-18.5 (0.8)	-5.9 (-8.2, -3.6)
		Placebo (n = 160)	32.6 (5.8)	-12.5 (0.8)	--
Estudio 5	VRAYLAR (3-12 mg/día)* ^b (n = 118)	VRAYLAR (3-12 mg/día)* ^b	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 6	VRAYLAR (3-12 mg/día)* ^b (n = 158)	VRAYLAR (3-12 mg/día)* ^b	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)	--

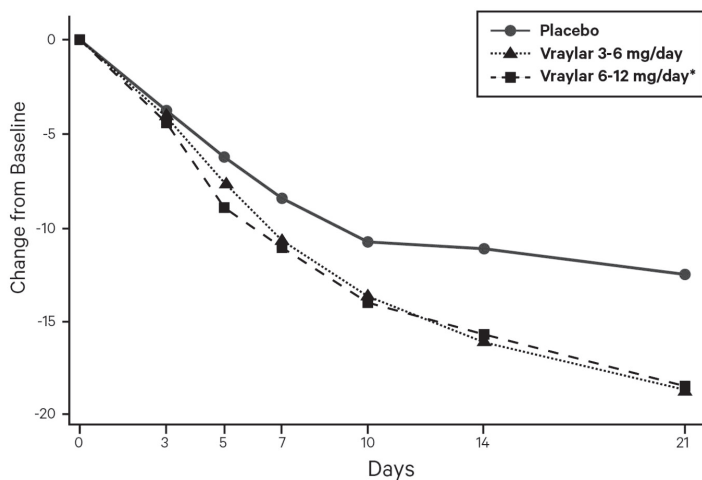
ITT: intención de tratar (intent-to-treat); DE: desviación estándar; EE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados (least-squares); IC: intervalo de confianza no ajustado

^aDiferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de los mínimos cuadrados desde el inicio

*Dosis que son estadística y significativamente superiores al placebo

^bLa dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Figura 4. Cambio con respecto al inicio en la puntuación total de YMRS por visita del estudio (Estudio 4)



* La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg. Las dosis superiores a 6 mg diarios no confieren una mayor efectividad suficiente para compensar con creces las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

14.3 Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar)

La eficacia de VRAYLAR en el tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) se estableció en un ensayo controlado con placebo de 8 semanas y dos ensayos controlados con placebo de 6 semanas en pacientes (edad media de 43 años, rango de 18 a 65 años; el 61 % eran mujeres; y el 75 % eran caucásicos) que cumplían con los criterios del DSM-IV-TR o del DSM-5 para episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I.

En cada estudio, el criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en el puntaje total de la Escala de Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) al final de la semana 6. La MADRS es una escala de 10 puntos calificada por el médico con puntajes totales que van de 0 (sin características depresivas) a 60 (puntaje máximo). El cambio en el

puntaje total de la MADRS con respecto al inicio para VRAYLAR en comparación con el placebo se muestra en la Tabla 16. La evolución temporal de los resultados de eficacia del Estudio 8 se muestra en la Figura 5. En cada estudio, la dosis de VRAYLAR de 1.5 mg demostró ser estadísticamente significativa con respecto al placebo. El criterio de valoración secundario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 6 en la CGI-S. La CGI-S es una escala validada relacionada con el médico que mide el estado actual de la enfermedad del paciente y el estado clínico general en una escala de 1 (normal, para nada enfermo) a 7 puntos (extremadamente enfermo).

Estudio 7: En un ensayo de 8 semanas, controlado con placebo (N = 571), que incluyó tres dosis fijas de VRAYLAR (0.75 mg/día, 1.5 mg/día y 3 mg/día), la dosis de VRAYLAR 1.5 mg fue superior al placebo al final de la semana 6 en la puntuación total de la MADRS y la CGI-S.

Estudio 8: En un ensayo de 6 semanas, controlado con placebo (N = 474), que incluyó dos dosis fijas de VRAYLAR (1.5 mg/día y 3 mg/día), la dosis de VRAYLAR de 1.5 mg y 3 mg fue superior al placebo al final de la semana 6 en la puntuación total de la MADRS.

Estudio 9: En un ensayo de 6 semanas, controlado con placebo (N = 478), que incluyó dos dosis fijas de VRAYLAR (1.5 mg/día y 3 mg/día), la dosis de VRAYLAR 1.5 mg fue superior al placebo al final de la semana 6 en lo que respecta al puntaje total de la MADRS y la CGI-S.

El examen de los subgrupos poblacionales basados en la edad (hubo pocos pacientes de más de 55 años), el sexo y la raza no sugirió ninguna evidencia clara de respuesta diferencial.

Tabla 16. Resultados del análisis primario de los ensayos sobre depresión bipolar

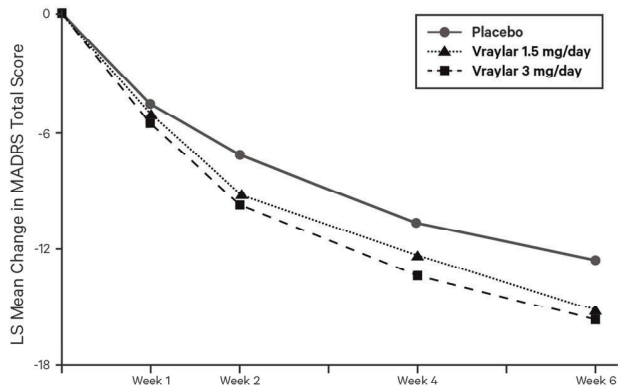
Número del estudio	Grupo de tratamiento (cant. de pacientes ITT)	Criterio de valoración principal de eficacia: Total de la MADRS		
		Puntaje inicial medio (DE)	Cambio en la media de LS desde el inicio (EE)	Diferencia al restar el placebo ^a (IC del 95 %)
Estudio 7	VRAYLAR (1.5 mg/día)* (n = 145)	30.3 (4.4)	-15.1 (0.8)	-4.0 (-6.3, -1.6)
	VRAYLAR (3 mg/día) (n = 145)	30.6 (4.7)	-13.7 (0.9)	-2.5 (-4.9, -0.1)
	Placebo (n = 141)	30.4 (4.6)	-11.1 (0.9)	
Estudio 8	VRAYLAR (1.5 mg/día)* (n = 154)	30.7 (4.3)	-15.1 (0.8)	-2.5 (-4.6, -0.4)
	VRAYLAR (3 mg/día)* (n = 164)	31.0 (4.9)	15.6 (0.8)	-3.0 (-5.1, -0.9)
	Placebo (n = 156)	30.2 (4.4)	-12.6 (0.8)	
Estudio 9	VRAYLAR (1.5 mg/día)* (n = 162)	31.5 (4.3)	-14.8 (0.8)	-2.5 (-4.6, -0.4)
	VRAYLAR (3 mg/día) (n = 153)	31.5 (4.8)	-14.1 (0.8)	-1.8 (-3.9, 0.4)
	Placebo (n = 163)	31.4 (4.5)	-12.4 (0.8)	

ITT: intención de tratar (intent-to-treat); DE: desviación estándar; EE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados (least-squares); IC: intervalo de confianza

^aDiferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de los mínimos cuadrados desde el inicio

*Dosis que son estadística y significativamente superiores al placebo

Figura 5. Cambio en la media de LS* con respecto al inicio en el puntaje total de la MADRS por visitas (Estudio 8)



*Media de LS: media de mínimos cuadrados

14.4 Tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

La eficacia de VRAYLAR como terapia complementaria a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) se evaluó en 2 ensayos en pacientes adultos (edad media de 45 años, rango de 18 a 65 años; el 72 % eran mujeres; y el 85 % eran caucásicos) que cumplían con los criterios del DSM-IV-TR o del DSM-5 para el TDM, con o sin síntomas de ansiedad, que habían tenido una respuesta inadecuada a 1 a 3 ciclos de terapia con antidepresivos (TAD) previa. La respuesta inadecuada durante el tratamiento con antidepresivos se definió como una mejoría de menos del 50 % en el tratamiento con antidepresivos con dosis adecuada y duración adecuada.

En cada estudio, el criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 6 (estudio 10) o la semana 8 (estudio 11) en el puntaje total de la Escala de Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión (MADRS), una escala calificada por un médico de 10 componentes utilizada para evaluar el grado de sintomatología depresiva, en la que 0 representa ausencia de síntomas y 60 representa los peores síntomas.

Estudio 10: En un ensayo de 6 semanas, controlado con placebo (N = 751), que incluyó dos dosis fijas de VRAYLAR (1.5 mg por día o 3 mg por día) + TAD, la dosis de VRAYLAR 1.5 mg + TAD fue superior a la dosis de placebo + TAD al final de la semana 6 en la puntuación total de la MADRS. El efecto del tratamiento en el grupo tratado con VRAYLAR 3 mg por día + TAD (frente a placebo + TAD) no fue estadísticamente significativo.

Estudio 11: Un ensayo controlado con placebo de 8 semanas (N = 808) incluyó dosis flexibles de VRAYLAR de 1 a 2 mg por día + TAD o de 2 a 4.5 mg por día + TAD. VRAYLAR 2 a 4.5 mg (la dosis media fue de 2.6 mg) + TAD fue superior al placebo + TAD al final de la semana 8 en la puntuación total de la MADRS. El efecto del tratamiento en el grupo tratado con VRAYLAR de 1 a 2 mg por día + TAD (frente a placebo + TAD) no fue estadísticamente significativo.

Los resultados de los parámetros de eficacia principales para ambos ensayos (Estudios 10 y 11) se muestran a continuación en la Tabla 17. La Figura 6 a continuación muestra el curso temporal de la respuesta en función de la medida principal de la eficacia (puntuación total de la MADRS) en el Estudio 10.

Tabla 17: Resultados del análisis primario de ensayos del tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

Número del estudio	Grupo de tratamiento (cant. de pacientes ITT)	Criterio de valoración principal de eficacia: Puntaje total de MADRS		
		Puntaje inicial medio (DE)	Cambio en la media de LS desde el inicio (EE)	Diferencia al restar el placebo ^a (IC del 95 %)
Estudio 10	VRAYLAR (1.5 mg/día) + TAD* (n = 250)	32.8 (5.0)	-14.1 (0.7)	-2.5 (-4.2, -0.9)
	VRAYLAR (3 mg/día) + TAD (n = 252)	32.7 (4.9)	-13.1 (0.7)	-1.5 (-3.2, 0.1)
	Placebo + TAD (n = 249)	31.9 (5.7)	-11.5 (0.7)	
Estudio 11	VRAYLAR (1 a 2 mg/día) + TAD (n = 273)	29.0 (4.3)	-13.4 (0.5)	-0.9 (-2.4, 0.6)
	VRAYLAR (2 a 4.5 mg/día) + TAD* (n = 271)	29.3 (4.1)	-14.6 (0.6)	-2.2 (-3.7, -0.6)
	Placebo + TAD (n = 264)	28.9 (4.3)	-12.5 (0.5)	

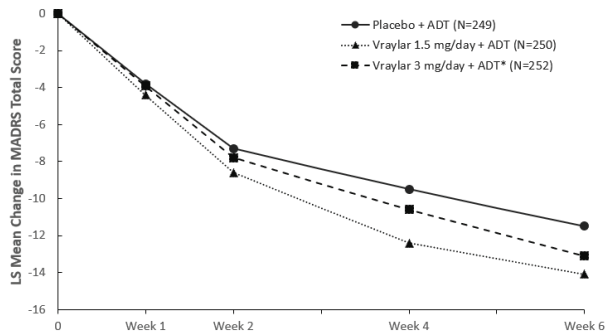
DE: desviación estándar; EE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados (least-squares); IC: intervalo de confianza no ajustado

* Dosis estadística y significativamente superiores al placebo

^a Diferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de mínimos cuadrados desde el inicio

El examen de los subgrupos poblacionales basados en la edad, el sexo y la raza no sugirió ninguna evidencia clara de respuesta diferencial.

Figura 6. Media de LS[‡] Cambio desde el inicio hasta la semana 6 en la puntuación total de la MADRS en el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor (estudio 10)



Placebo + ADT (N)	249	246	246	238	231
Vraylar 1.5 mg/day+ADT (N)	250	250	242	237	231
Vraylar 3 mg/day+ADT* (N)	252	252	245	235	223

[‡]Media de LS: media de mínimos cuadrados
* La dosis no fue estadísticamente significativa.

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Las cápsulas de VRAYLAR (cariprazina) se suministran de la siguiente manera:

Cápsula Concentración	Códigos de impresión	Color de la cápsula	Paquete Configuración	Código NDC
1.5 mg	FL 1.5	Tapa y cuerpo blanco	Blíster de 7	61874-115-17
			Frasco de 30	61874-115-30
			Frasco de 90	61874-115-90
			Caja de 20 (dosis unitaria para hospital)	61874-115-20
3 mg	FL 3	Tapa de verde a azul verdosa y cuerpo blanco	Frasco de 30	61874-130-30
			Frasco de 90	61874-130-90
			Caja de 20 (dosis unitaria para hospital)	61874-130-20
4.5 mg	FL 4.5	Tapa de verde a azul verdosa y cuerpo	Frasco de 30	61874-145-30
			Frasco de 90	61874-145-90
6 mg	FL 6	Tapa morada y cuerpo blanco	Frasco de 30	61874-160-30
			Frasco de 90	61874-160-90
(1) 1.5 mg, (6) 3 mg	FL 1.5, FL 3		Blíster mixto de 7	61874-170-08

16.2 Almacenamiento y manipulación

Conservar a entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F): se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [ver *Temperatura ambiente controlada según la USP*]. Proteger las cápsulas de 3 mg y 4.5 mg de la luz para evitar la posible decoloración.

17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique al paciente o cuidador que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Recomiende a los pacientes y cuidadores que estén atentos a la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente en las etapas tempranas del tratamiento y cuando la dosis se aumente o disminuya, e indíqueles que informen dichos síntomas a su proveedor de atención médica [ver el *Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.2)*].

Dosificación y administración

Informe a los pacientes que VRAYLAR se puede tomar con o sin alimentos. Explíqueles la importancia de seguir las instrucciones para el aumento de la dosis [ver *Dosificación y administración (2)*].

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Asesore a los pacientes sobre una reacción adversa potencialmente mortal, el síndrome neuroléptico maligno (SNM), que se ha informado en relación con la administración de fármacos antipsicóticos. Aconseje a los pacientes, familiares o cuidadores que se comuniquen con el proveedor de atención médica o que vayan a una sala de emergencias si experimentan signos y síntomas de SNM [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Discinesia tardía

Asesore a los pacientes sobre los signos y síntomas de discinesia tardía e indíqueles que se comuniquen con su proveedor de atención médica si ocurren estos movimientos anormales [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Reacciones adversas de aparición tardía

Informe a los pacientes que es posible que las reacciones adversas no aparezcan hasta varias semanas después del inicio del tratamiento con VRAYLAR [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Cambios metabólicos (hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso)

Informe a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus, y la necesidad de controles específicos, incluidos glucemia, lípidos y peso [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Leucopenia/neutropenia

Advierta a los pacientes con recuento bajo de leucocitos preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos que se les debe monitorear el CBC mientras toman VRAYLAR [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Hipotensión ortostática y síncope

Asesore a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática y síncope, especialmente en las primeras etapas del tratamiento, y también en los momentos en que se reinicia el tratamiento o se aumenta la dosis [ver *Advertencias y precauciones (5.9)*].

Interferencia con el funcionamiento cognitivo y motriz

Advierta a los pacientes que no realicen actividades que requieran estado de alerta mental, como operar maquinaria peligrosa u operar un vehículo motorizado, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con VRAYLAR no los afecta de manera adversa [ver *Advertencias y precauciones (5.12)*].

Exposición al calor y deshidratación

Informe a los pacientes sobre el cuidado adecuado para evitar el sobrecalentamiento y la deshidratación [ver *Advertencias y precauciones (5.13)*].

Medicamentos concomitantes

Aconseje a los pacientes que notifiquen a sus médicos si están tomando, o planean tomar, algún fármaco recetado o de venta libre, ya que existe la posibilidad de que se produzcan interacciones [ver *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Embarazo

Advierta a los pacientes que el uso de VRAYLAR durante el tercer trimestre puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en un neonato. Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Registro de embarazos

Informe a las pacientes que hay un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los desenlaces de embarazos en mujeres expuestas a VRAYLAR durante el embarazo [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Con licencia de Gedeon Richter Plc.

Fabricado por:
Forest Laboratories Ireland Limited
Dublín, IE.

Distribuido por:
Allergan USA, Inc.
Madison, NJ 07940

VRAYLAR® es una marca comercial registrada de Forest Laboratories Holdings Ltd., una filial de Allergan.

© 2022 Allergan. Todos los derechos reservados.

v5.1USPI115

LAB-8551 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-8704 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

GUÍA DEL MEDICAMENTO
VRAYLAR® (VRAY-lar)
(cariprazina)
en cápsulas

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de VRAYLAR?

VRAYLAR puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- **Aumento del riesgo de muerte en personas de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia.** Los medicamentos como VRAYLAR pueden aumentar el riesgo de muerte en personas de edad avanzada que han perdido contacto con la realidad (psicosis) debido a confusión y pérdida de la memoria (demencia). VRAYLAR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.
- **Aumento del riesgo de pensamientos y acciones suicidas.** VRAYLAR y los medicamentos antidepresivos pueden aumentar los pensamientos o las acciones suicidas en algunos niños y adultos jóvenes, **especialmente dentro de los primeros meses de tratamiento o cuando se cambia la dosis.**
 - La depresión y otras enfermedades mentales son las causas más importantes de pensamientos y acciones suicidas.

¿Cómo puedo estar atento y tratar de prevenir pensamientos y acciones suicidas en mí mismo o en un familiar?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos en el estado de ánimo, los comportamientos, los pensamientos o los sentimientos. Esto es muy importante cuando se inicia la administración de VRAYLAR o un medicamento antidepresivo o cuando se cambia la dosis.
- Llame al proveedor de atención médica de inmediato para informar cambios nuevos o repentinos en el estado de ánimo, el comportamiento, los pensamientos o los sentimientos, o si desarrolla pensamientos o acciones suicidas.
- Asista a todas las visitas de seguimiento con el proveedor de atención médica según lo programado. Llame al proveedor de atención médica entre las visitas, según sea necesario, especialmente si tiene inquietudes sobre los síntomas.

Llame a un proveedor de atención médica de inmediato si usted o su familiar tiene alguno de los siguientes síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- pensamientos sobre el suicidio o la muerte
- intentos de suicidio
- depresión o empeoramiento de la depresión
- ansiedad o empeoramiento de la ansiedad
- sentir mucha agitación o inquietud

- ataques de pánico
- problemas para dormir (insomnio)
- aparición o empeoramiento de irritabilidad
- actuar de manera agresiva, enojada o violenta
- actuar en función de impulsos peligrosos
- un aumento extremo en la actividad y el habla (manía)
- otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo

¿Qué es VRAYLAR?

VRAYLAR es un medicamento recetado que se utiliza en adultos:

- para tratar la esquizofrenia
- para el tratamiento a corto plazo (agudo) de episodios maníacos o mixtos que se producen con el trastorno bipolar I
- para tratar episodios depresivos que se producen con el trastorno bipolar I (depresión bipolar)
- junto con medicamentos antidepresivos para tratar el trastorno depresivo mayor (TDM)

Se desconoce si VRAYLAR es seguro y eficaz en niños.

No tome VRAYLAR si es alérgico a la cariprazina.

Consulte al final de esta Guía del medicamento la lista completa de ingredientes de VRAYLAR.

Antes de tomar VRAYLAR, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluido lo siguiente:

- si tiene o ha tenido problemas cardíacos o un accidente cerebrovascular
- si tiene o ha tenido presión arterial baja o alta
- si tiene o ha tenido diabetes o niveles altos de azúcar en sangre, o antecedentes familiares de diabetes o niveles altos de azúcar en sangre. Su proveedor de atención médica debe controlar su azúcar en sangre antes de que comience el tratamiento con VRAYLAR y durante este.
- si tiene o ha tenido niveles altos de colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos o niveles bajos de colesterol HDL.
- tiene o tuvo crisis convulsivas (convulsiones).
- si tiene o ha tenido problemas hepáticos o renales.
- si tiene o ha tenido un recuento bajo de glóbulos blancos.
- si está embarazada o planea quedar embarazada. VRAYLAR puede dañar a su bebé en gestación. Tomar VRAYLAR durante su tercer trimestre del embarazo puede hacer que su bebé tenga movimientos musculares anómalos o síntomas de abstinencia después del nacimiento. Hable con su proveedor de atención médica sobre el riesgo para su bebé en gestación si toma VRAYLAR durante el embarazo.
 - Informe a su proveedor de atención médica si está embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con VRAYLAR.

- Si queda embarazada durante el tratamiento con VRAYLAR, hable con su proveedor de atención médica sobre cómo registrarse en el Registro Nacional de Embarazos para Antipsicóticos Atípicos. Puede registrarse llamando al 1-866-961-2388 o visitando <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.
- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si VRAYLAR pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con VRAYLAR.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

VRAYLAR y otros medicamentos pueden interactuar entre sí y causar posibles efectos secundarios graves. VRAYLAR puede afectar la manera en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la manera en que funciona VRAYLAR.

Su proveedor de atención médica puede informarle si es seguro tomar VRAYLAR con sus otros medicamentos. No comience a tomar ni interrumpa ningún medicamento mientras esté tomando VRAYLAR sin hablar primero con su proveedor de atención médica.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando le den un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar VRAYLAR?

- Tome VRAYLAR exactamente como le indica su proveedor de atención médica. No cambie la dosis ni deje de tomar VRAYLAR sin antes consultar con su médico o proveedor de atención médica.
- Tome VRAYLAR 1 vez al día con o sin alimentos.
- Si toma una cantidad excesiva de VRAYLAR, llame a su proveedor de atención médica o al Centro de Toxicología al 1-800-222-1222 o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Qué debo evitar mientras tomo VRAYLAR?

- No conduzca ni opere maquinaria o realice otras actividades hasta que sepa cómo lo afecta VRAYLAR. VRAYLAR puede provocarle somnolencia.
- No pase demasiado calor ni se deshidrate durante el tratamiento con VRAYLAR.
 - No haga demasiado ejercicio.
 - En climas cálidos, si es posible, permanezca en un lugar fresco.
 - No se exponga al sol.
 - No use demasiada ropa ni ropa pesada.
 - Beba mucha agua.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VRAYLAR?

VRAYLAR puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VRAYLAR?”**
- **Accidente cerebrovascular (problemas cerebrovasculares) en personas de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia, que puede provocar la muerte.**
- **El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una afección grave que puede provocar la muerte.** Llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato si tiene alguno o todos los siguientes signos y síntomas de SNM:
 - fiebre alta
 - rigidez muscular
 - confusión
 - aumento de la sudoración
 - cambios en la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial
- **Movimientos corporales no controlados (discinesia tardía).** VRAYLAR puede causar movimientos que no pueda controlar en el rostro, la lengua u otras partes del cuerpo. Es posible que la discinesia tardía no desaparezca, incluso si deja de tomar VRAYLAR. La discinesia tardía también puede comenzar después de dejar de tomar VRAYLAR.
- **Efectos secundarios tardíos.** VRAYLAR permanece en el cuerpo durante mucho tiempo. **Es posible que algunos efectos secundarios no ocurran de inmediato y podrían comenzar unas pocas semanas después de que comience a tomar VRAYLAR, o si su dosis de VRAYLAR aumenta.** Su proveedor de atención médica debe monitorearlo para detectar efectos secundarios durante varias semanas después de que comience a tomar VRAYLAR y después de cualquier aumento en su dosis.
- **Problemas con el metabolismo, como los siguientes:**
 - **nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia) y diabetes.** Algunas personas que toman VRAYLAR pueden presentar aumentos del azúcar en sangre. Un nivel de azúcar en sangre extremadamente alto puede provocar coma o la muerte. Su proveedor de atención médica debe controlar su azúcar en sangre antes de que comience a tomar VRAYLAR, o poco después de que comience a tomar VRAYLAR, y luego regularmente durante el tratamiento a largo plazo con VRAYLAR.

Llame a su proveedor de atención médica si tiene alguno de estos síntomas de nivel alto de azúcar en sangre durante el tratamiento con VRAYLAR:

 - tiene mucha sed
 - necesita orinar más de lo habitual
 - tiene mucha hambre
 - siente debilidad o cansancio
 - tiene malestar estomacal
 - se siente confundido o su aliento huele a fruta

- **aumento de los niveles de ciertas grasas (triglicéridos y colesterol) en la sangre.** Su proveedor de atención médica debe controlar sus niveles de grasas en sangre antes de que comience a tomar VRAYLAR, o poco después de que comience a tomar VRAYLAR, y luego periódicamente durante el tratamiento con VRAYLAR.
- **aumento de peso.** Usted y su proveedor de atención médica deben controlar su peso antes de comenzar el tratamiento con VRAYLAR y con frecuencia durante este.
- **Recuento bajo de glóbulos blancos.** Es posible que su proveedor de atención médica le realice análisis de sangre durante los primeros meses de tratamiento con VRAYLAR.
- **Disminución de la presión arterial (hipotensión ortostática).** Puede sentirse mareado o desmayarse al levantarse demasiado rápido tras estar sentado o recostado.
- **Caídas.** VRAYLAR puede provocar somnolencia o mareos, puede provocar una disminución de la presión arterial al cambiar de posición (hipotensión ortostática) y puede enlentecer sus habilidades de pensamiento y motricidad, lo que podría dar lugar a caídas que pueden provocar fracturas u otras lesiones.
- **Crisis convulsivas (convulsiones).**
- **Sopor, somnolencia, sensación de cansancio, dificultad para pensar y para realizar actividades normales.** Consulte “¿Qué debo evitar mientras tomo VRAYLAR?”
- **Problemas para controlar su temperatura corporal, lo que hace que sienta demasiado calor.** Consulte “¿Qué debo evitar mientras tomo VRAYLAR?”
- **Dificultad para tragar,** que puede hacer que los alimentos o los líquidos ingresen en los pulmones.

Los efectos secundarios más frecuentes de VRAYLAR incluyen: dificultad para moverse o movimientos lentos, temblores, movimientos corporales no controlados, inquietud y sensación de que debe mantenerse en movimiento, somnolencia, náuseas, vómitos, indigestión, estreñimiento, sensación de cansancio, dificultad para dormir, aumento del apetito y mareos

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VRAYLAR.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar VRAYLAR?

- Almacene VRAYLAR a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).

Mantenga VRAYLAR y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de VRAYLAR.

A veces, los medicamentos se recetan con fines que no son los detallados en la Guía del medicamento. No use VRAYLAR para una afección para la que no fue recetado. No comparta VRAYLAR con otras personas, aunque estas tengan los mismos síntomas que usted. Puede ser perjudicial para ellos. Puede pedirle a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico información sobre VRAYLAR para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de VRAYLAR?

Ingrediente activo: cariprazina

Ingredientes inactivos: gelatina, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, goma laca y dióxido de titanio. Los colorantes incluyen: óxido de hierro negro, Azul 1 de FD&C, Rojo 3 de FD&C, Rojo 40 de FD&C u óxido de hierro amarillo.

Fabricado por: Forest Laboratories Ireland Limited, Dublín, IE.

Distribuido por: Allergan USA, Inc. Madison, NJ 07940

©2022 Allergan. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite www.VRAYLAR.com o llame al 1-800-678-1605.

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Revisada el 12/2022

LAB-8551 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-8704 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**