RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BYANNLI 700 mg, suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
BYANNLI 1 000 mg, suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

700 mg, suspension injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 1 092 mg de palmitate de palipéridone dans 3,5 mL équivalent à 700 mg de palipéridone

1 000 mg, suspension injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 1 560 mg de palmitate de palipéridone dans 5 mL équivalent à 1 000 mg de palipéridone

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée (injection).
La suspension est de couleur blanche à blanc cassé. La suspension est de pH neutre (environ 7,0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BYANNLI, injection semestrielle, est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles ou trimestrielles de palmitate de palipéridone (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les patients traités de manière appropriée par une injection mensuelle de palmitate de palipéridone à des doses de 100 mg ou 150 mg (de préférence depuis quatre mois ou plus) ou une injection trimestrielle de palmitate de palipéridone à des doses de 350 mg ou 525 mg (depuis au moins un cycle d'injection) et ne nécessitant pas d'ajustement posologique peuvent passer à une injection semestrielle de palmitate de palipéridone.

Posologie de BYANNLI pour les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone
BYANNLI doit être instauré à la place de la prochaine injection mensuelle de palmitate de palipéridone prévue (± 7 jours). Pour établir une dose d'entretien constante, il est recommandé que les deux dernières doses d'injection mensuelle de palmitate de palipéridone soient à la même posologie avant de commencer BYANNLI. La dose de BYANNLI doit être basée sur la précédente dose de palmitate de palipéridone mensuel selon le tableau suivant :

Doses de BYANNLI pour les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone

Si la dernière dose d'injection mensuelle de palmitate de palipéridone est de	Initier BYANNLI à la dose suivante*
100 mg	700 mg
150 mg	1 000 mg

* Les doses de 25 mg, 50 mg ou 75 mg d'injection mensuelle de palmitate de palipéridone n'ont pas été étudiées ; par conséquent aucune dose équivalente de BYANNLI n'a été déterminée.

Posologie de BYANNLI pour les patients traités de manière appropriée par injection trimestrielle de palmitate de palipéridone
BYANNLI doit être instauré à la place de la prochaine injection trimestrielle de palmitate de palipéridone prévue (± 14 jours). La dose de BYANNLI doit être basée sur la précédente dose de palmitate de palipéridone trimestriel selon le tableau suivant :

Doses de BYANNLI pour les patients traités de manière appropriée par injection trimestrielle de palmitate de palipéridone

Si la dernière dose d'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone est de	Initier BYANNLI à la dose suivante*
350 mg	700 mg
525 mg	1 000 mg

* Les doses de 175 mg ou 263 mg d'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone n'ont pas été étudiées ; par conséquent aucune dose équivalente de BYANNLI n'a été déterminée.

Suite à la dose initiale de BYANNLI, BYANNLI doit être administré une fois tous les 6 mois. Si nécessaire, les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à 2 semaines avant ou jusqu'à 3 semaines après la date prévue à 6 mois (voir également la rubrique *Oubli de dose*).

Si nécessaire, un ajustement posologique de BYANNLI peut être effectué tous les 6 mois entre les doses de 700 mg et de 1 000 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. En raison de la longue durée d'action de BYANNLI, la réponse du patient à un ajustement de dose peut ne pas être observée avant plusieurs mois (voir rubrique 5.2). Si les symptômes du patient persistent, ils devront être pris en charge selon la pratique clinique.

Substitution à partir d'autres médicaments antipsychotiques
Les patients ne doivent pas être substitués directement à partir d'autres médicaments antipsychotiques car BYANNLI ne doit être initié qu'une fois le patient stabilisé par injection mensuelle ou trimestrielle de palmitate de palipéridone.

Substitution de BYANNLI par d'autres médicaments antipsychotiques
En cas d'arrêt du traitement par BYANNLI, ses caractéristiques de libération prolongée devront être prises en compte.

Substitution de BYANNLI par une injection mensuelle de palmitate de palipéridone
Lors de la substitution de BYANNLI par une injection mensuelle de palmitate de palipéridone, l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone doit être administrée au moment de la prochaine dose prévue de BYANNLI, comme indiqué dans le tableau suivant. Le schéma d'initiation décrit dans l'information produit de l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone n'est pas nécessaire. L'injection mensuelle de palmitate de palipéridone doit ensuite être ajustée tous les mois comme décrit dans son information produit.

Dose mensuelle de palmitate de palipéridone pour les patients lors de la substitution de BYANNLI

Si la dernière dose de BYANNLI est de	Initier l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone 6 mois plus tard à la dose suivante
700 mg	100 mg
1 000 mg	150 mg

Substitution de BYANNLI par une injection trimestrielle de palmitate de palipéridone
Lors de la substitution de BYANNLI par une injection trimestrielle de palmitate de palipéridone, l'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone doit être administrée au moment de la prochaine dose prévue de BYANNLI, comme indiqué dans le tableau suivant. Le schéma d'initiation décrit dans l'information produit de l'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone n'est pas nécessaire. L'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone doit ensuite être ajustée tous les 3 mois comme décrit dans son information produit.

Dose trimestrielle de palmitate de palipéridone pour les patients lors de la substitution de BYANNLI

Si la dernière dose de BYANNLI est de	Initier l'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone 6 mois plus tard à la dose suivante
700 mg	350 mg
1 000 mg	525 mg

Substitution de BYANNLI par les comprimés à libération prolongée de palipéridone orale
Lors de la substitution de BYANNLI par les comprimés à libération prolongée de palipéridone, l'administration quotidienne des comprimés à libération prolongée de palipéridone doit débuter 6 mois après la dernière dose de BYANNLI et le traitement par les comprimés à libération prolongée de palipéridone doit être poursuivi comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Les patients précédemment stabilisés aux différentes doses de BYANNLI peuvent atteindre une exposition à la palipéridone similaire avec les comprimés à libération prolongée de palipéridone, selon les schémas d'équivalence suivants :

Doses des comprimés de palipéridone à libération prolongée des patients qui remplacent BYANNLI*

Si la dernière dose de BYANNLI est de	Mois après la dernière dose de BYANNLI		
	6 mois à 9 mois	Plus de 9 mois à 12 mois	Plus de 12 mois
	Dose quotidienne de comprimés à libération prolongée de palipéridone		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1 000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Toutes les doses de palipéridone en comprimés à libération prolongée en une prise par jour doivent être individualisées pour chaque patient, en tenant compte des variables comme les raisons de substitution, la réponse au précédent traitement par palipéridone, la sévérité des symptômes psychotiques et/ou la prédisposition aux effets secondaires.

Oubli de dose

Schéma d'administration en cas d'oubli de dose
BYANNLI doit être injecté une fois tous les 6 mois. Afin d'éviter l'oubli de dose de BYANNLI, les patients pourront recevoir l'injection jusqu'à 2 semaines avant ou jusqu'à 3 semaines après la date prévue à 6 mois.

Oubli de dose

Si la dose prévue est oubliée et si le délai depuis la dernière injection est de	**Action**
jusqu'à 6 mois et 3 semaines	L'injection de BYANNLI doit être administrée dès que possible, puis le calendrier d'injection semestrielle devra être repris.
> 6 mois et 3 semaines à < 8 mois	L'injection de BYANNLI ne doit pas être administrée. Le schéma posologique recommandé pour la réinitiation doit être utilisé avec des injections mensuelles de palmitate de palipéridone selon le tableau ci-dessous.

≥ 8 mois à ≤ 11 mois	L'injection de BYANNLI ne doit pas être administrée. Le schéma posologique recommandé pour la réinitiation doit être utilisé avec des injections mensuelles de palmitate de palipéridone selon le tableau ci-dessous.
> 11 mois	L'injection de BYANNLI ne doit pas être administrée. Le traitement doit être réinitié avec des injections mensuelles de palmitate de palipéridone comme décrit dans l'information produit. BYANNLI pourra ensuite être repris, une fois que le patient aura été traité de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone, de préférence pendant quatre mois ou plus.

Schéma posologique recommandé pour la réinitiation en cas d'oubli de dose de BYANNLI pendant > 6 mois et 3 semaines à < 8 mois		
Si la dernière dose de BYANNLI était de	Administrer une injection mensuelle de palmitate de palipéridone (dans le muscle deltoïde[a])	Puis administrer BYANNLI (dans le muscle fessier)
	Jour 1	1 mois après le Jour 1
700 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	150 mg	1 000 mg

Schéma posologique recommandé pour la réinitiation en cas d'oubli de dose de BYANNLI pendant ≥ 8 mois à ≤ 11 mois			
Si la dernière dose de BYANNLI était de	Administrer une injection mensuelle de palmitate de palipéridone (dans le muscle deltoïde[a])		Puis administrer BYANNLI (dans le muscle fessier)
	Jour 1	Jour 8	1 mois après le Jour 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	100 mg	100 mg	1 000 mg

[a] Voir également *Informations destinées aux professionnels de santé* concernant l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone pour le choix de l'aiguille pour injection dans le muscle deltoïde en fonction du poids corporel.

Populations particulières

Patient âgé
L'efficacité et la sécurité chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

En général, la posologie de BYANNLI recommandée pour les patients âgés présentant une fonction rénale normale est la même que celle des patients adultes plus jeunes dont la fonction rénale est normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, voir *Insuffisance rénale* ci-dessous pour les recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance rénale
Bien que BYANNLI n'ait pas été étudié de manière systématique chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques de palipéridone administrée par voie orale sont augmentées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 à ≤ 80 mL/min) et stabilisés avec des injections mensuelles de palmitate de palipéridone de 100 mg ou avec des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone de 350 mg peuvent passer à BYANNLI à la dose

de 700 mg uniquement. La dose de 1 000 mg de BYANNLI n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

BYANNLI n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

Insuffisance hépatique
BYANNLI n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. D'après l'expérience acquise avec la palipéridone orale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La palipéridone n'ayant pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de BYANNLI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

BYANNLI est destiné à l'administration intramusculaire dans le muscle fessier uniquement. Il ne doit être administré par aucune autre voie. Chaque injection doit être administrée uniquement par un professionnel de santé en une injection unique et complète. Il doit être injecté lentement, en profondeur dans le quart supérieur externe du muscle fessier. Un changement entre les deux muscles fessiers doit être envisagé pour les injections suivantes en cas de gêne au site d'injection (voir rubrique 4.8).

L'aiguille destinée à l'administration de BYANNLI est une aiguille à paroi fine de 1½ pouce, 20 Gauge (0,9 mm × 38 mm), indépendamment du poids corporel. BYANNLI doit être administré en utilisant uniquement les aiguilles à paroi fine qui sont fournies dans l'emballage de BYANNLI. Les aiguilles fournies dans l'emballage de l'injection mensuelle ou trimestrielle de palmitate de palipéridone ou d'autres aiguilles disponibles sur le marché ne doivent pas être utilisées pour l'administration de BYANNLI (voir *Informations destinées aux professionnels de santé*).

Le contenu de la seringue préremplie doit être inspecté visuellement afin de vérifier l'absence de particules ou une coloration anormale avant administration. Ce produit hautement concentré exige de suivre des étapes spécifiques pour veiller à sa remise en suspension complète.

Il est important d'**agiter la seringue avec le capuchon de l'embout de la seringue orienté vers le haut** en effectuant un geste vertical ample et **très rapide** du poignet **pendant au moins 15 secondes**. **Faire une pause brève, puis agiter à nouveau** le produit de la même façon, par un geste vertical ample et **très rapide** du poignet **pendant 15 secondes supplémentaires** pour remettre le médicament en suspension. **Procéder immédiatement à l'injection de BYANNLI**. Si plus de 5 minutes se sont écoulées avant l'injection, agiter à nouveau la seringue comme décrit ci-dessus pour remettre le médicament en suspension (Voir *Informations destinées aux professionnels de santé*).

Administration incomplète
BYANNLI est un produit hautement concentré qui nécessite des étapes spécifiques afin de veiller à sa remise en suspension complète et de prévenir la coagulation dans l'aiguille pendant l'injection. Une agitation adéquate peut réduire le risque de réaliser une injection incomplète. Le transport et la conservation de la boîte en position horizontale facilitent la remise en suspension de ce produit hautement concentré. Voir les détails dans les *Informations destinées aux professionnels de santé* pour éviter une injection incomplète de produit.

Toutefois, en cas d'injection d'une dose incomplète, la dose restante dans la seringue ne doit pas être réinjectée et aucune autre dose ne doit être administrée dans la mesure où il est difficile d'estimer la proportion de la dose effectivement administrée. Le patient sera étroitement surveillé et pris en charge de façon appropriée sur le plan clinique jusqu'à la prochaine injection semestrielle de BYANNLI.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation chez les patients dans un état d'agitation aiguë ou dans un état psychotique grave

BYANNLI ne doit pas être utilisé dans la prise en charge des états psychotiques graves ou d'agitation aiguë lorsqu'un contrôle immédiat des symptômes est recherché.

Intervalle QT

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante de médicaments suspectés d'allonger l'intervalle QT.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec la palipéridone. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou des symptômes indicatifs d'un SMN, la palipéridone doit être interrompue. Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de BYANNLI.

Dyskinésie tardive/symptômes extrapyramidaux

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs de la dopamine ont été associés à l'induction d'une dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominants au niveau de la langue et/ou du visage. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, dont la palipéridone, doit être envisagé. Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de BYANNLI.

La prudence est recommandée chez les patients recevant de façon concomitante des psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) et la palipéridone, car des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître lors de l'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt progressif du traitement stimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été rapportés avec la palipéridone. Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement, et l'arrêt de BYANNLI doit être envisagé au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux. Les patients présentant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles $< 1 \times 10^9$/L) doivent arrêter BYANNLI et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement. Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de BYANNLI.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients ayant précédemment toléré la rispéridone par voie orale ou la palipéridone par voie orale (voir rubrique 4.8).

Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant, dont coma diabétique et acidocétose, ont été rapportés avec la palipéridone. Une surveillance clinique adéquate est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les patients traités par BYANNLI doivent être surveillés pour des symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) et une surveillance régulière doit être effectuée chez les patients diabétiques afin de détecter une détérioration du contrôle de la glycémie.

Variation du poids corporel

Une variationde poids significative a été rapportée avec l'utilisation de BYANNLI. Le poids doit être contrôlé régulièrement (voir rubrique 4.8).

Utilisation chez des patients ayant des tumeurs prolactine-dépendantes

Des études menées sur des cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire des tumeurs du sein chez l'Homme peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'aucune association nette avec l'administration d'antipsychotiques n'ait été démontrée jusqu'à présent dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux pertinents. La palipéridone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des tumeurs préexistantes potentiellement prolactine-dépendantes.

Hypotension orthostatique

La palipéridone peut induire une hypotension orthostatique chez certains patients par son activité alpha-bloquante. BYANNLI doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), une maladie cérébrovasculaire ou des situations cliniques prédisposant le patient à l'hypotension (par exemple, déshydratation et hypovolémie).

Convulsions

BYANNLI doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine $\geq$ 50 mL/min à $\leq$ 80 mL/min) et stabilisés avec des injections mensuelles ou trimestrielles de palmitate de palipéridone peuvent passer à BYANNLI (voir rubrique 4.2). La dose de 1 000 mg de BYANNLI n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. BYANNLI n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh : classe C). La prudence est recommandée si la palipéridone est utilisée chez ces patients.

Patients âgés atteints de démence

BYANNLI n'a pas été étudié chez les patients âgés atteints de démence. BYANNLI n'est pas recommandé pour le traitement des patients âgés atteints de démence en raison d'un risque de mortalité globale accru et d'effets indésirables cérébrovasculaires.

L'expérience acquise avec la rispéridone, citée ci-dessous, est considérée comme également valable pour la palipéridone.

Mortalité globale
Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés atteints de démence traités par d'autres antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, ont présenté une augmentation du risque de mortalité comparé au placebo. Parmi ceux traités par rispéridone, le taux de mortalité était de 4 %, par rapport à 3,1 % avec le placebo.

Effets indésirables cérébrovasculaires
Une augmentation du risque d'effets indésirables cérébrovasculaires d'un facteur 3 environ a été observé dans des essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo, menés chez des patients atteints de démence avec certains antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Le mécanisme de cette augmentation du risque n'est pas connu.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy (DCL)

Les prescripteurs doivent évaluer les risques par rapport aux bénéfices de la prescription de BYANNLI chez les patients présentant une maladie de Parkinson ou une DCL, ces deux groupes pouvant présenter une augmentation du risque de survenue de SMN ainsi qu'une augmentation de la sensibilité aux antipsychotiques. Les manifestations de l'augmentation de la sensibilité peuvent inclure une confusion, une obnubilation, une instabilité posturale avec des chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

Priapisme

La survenue d'un priapisme a été rapportée avec des médicaments antipsychotiques (dont la palipéridone) ayant des propriétés alpha-bloquantes. Les patients doivent être informés d'aller consulter en urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu dans les 4 heures.

Régulation de la température corporelle

Une perturbation de la capacité de l'organisme à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée lors de la prescription de BYANNLI chez des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple, exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou existence d'une déshydratation.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de TEV ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par BYANNLI et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques réalisées avec la palipéridone. Cet effet, lorsqu'il survient chez l'être humain, peut masquer les signes et symptômes de surdosage de

certains médicaments ou certaines affections telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

Administration

La prudence est recommandée afin d'éviter toute injection accidentelle de BYANNLI dans un vaisseau sanguin.

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP)

Un SIHP a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha 1a-adrénergiques, tels que BYANNLI (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha 1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha 1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prudence est recommandée lorsque BYANNLI est prescrit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple, les antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains antibiotiques (par exemple, fluoroquinolones), certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine). Cette liste est indicative et non exhaustive.

Effets potentiels de BYANNLI sur d'autres médicaments

La palipéridone ne devrait pas entraîner d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450.

Compte tenu des effets primaires de la palipéridone sur le système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.8), BYANNLI doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est associé à d'autres médicaments agissant au niveau central, par exemple, les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc., ou avec l'alcool.

La palipéridone peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque cette association s'avère nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose efficace la plus faible de chaque traitement doit être prescrite.

Du fait de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut être observé lorsque BYANNLI est administré avec d'autres médicaments ayant ce potentiel, par exemple d'autres antipsychotiques ou, antidépresseurs tricycliques.

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est associée à d'autres médicaments connus pour diminuer le seuil épileptogène (par exemple, phénothiazines ou butyrophénones, antidépresseurs tricycliques ou ISRS, tramadol, méfloquine, etc.).

La co-administration de palipéridone par voie orale sous forme de comprimés à libération prolongée à l'état d'équilibre (12 mg une fois par jour) avec du divalproate de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (500 à 2 000 mg une fois par jour) n'a pas affecté la pharmacocinétique du valproate à l'état d'équilibre.

Aucune étude d'interaction entre BYANNLI et le lithium n'a été effectuée ; cependant, une interaction pharmacocinétique est peu probable.

Effets potentiels d'autres médicaments sur BYANNLI

Les études *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 peuvent interférer de façon minime avec le métabolisme de la palipéridone, mais il n'existe pas de données *in vitro* ni *in vivo* indiquant que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. L'administration concomitante de palipéridone par voie orale avec la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la palipéridone.

La co-administration de la palipéridone à libération prolongée administrée par voie orale une fois par jour avec de la carbamazépine 200 mg administrée deux fois par jour a entraîné une diminution d'environ 37 % de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Cette diminution est due, pour une large part, à une augmentation de 35 % de la clairance rénale de la palipéridone, résultant vraisemblablement de l'induction de la P-gp rénale par la carbamazépine. Une diminution mineure de la quantité de substance active excrétée sous forme inchangée dans les urines suggère qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme via le CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours de la co-administration avec la carbamazépine. Des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de palipéridone peuvent survenir avec des doses plus élevées de carbamazépine. Lors de l'initiation de la carbamazépine, la dose de BYANNLI doit être réévaluée et augmentée si nécessaire. À l'inverse, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la dose de BYANNLI doit être réévaluée et diminuée si nécessaire. Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de BYANNLI.

La co-administration d'une dose unique de 12 mg de palipéridone par voie orale sous forme de comprimé à libération prolongée avec le divalproate de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la C_{max} et de l'ASC de la palipéridone, résultant probablement d'une augmentation de l'absorption orale. Aucun effet sur la clairance systémique n'ayant été observé, une interaction cliniquement significative n'est pas attendue entre le divalproate de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée et l'injection intramusculaire dans le muscle fessier de BYANNLI. Cette interaction n'a pas été étudiée avec BYANNLI.

Utilisation concomitante de BYANNLI avec la rispéridone ou la palipéridone par voie orale

La palipéridone étant le principal métabolite actif de la rispéridone, une attention particulière est nécessaire lorsque BYANNLI est co-administré avec la rispéridone ou la palipéridone orale pendant des périodes prolongées. Les données de sécurité concernant l'utilisation concomitante de BYANNLI avec d'autres antipsychotiques sont limitées.

Utilisation concomitante de BYANNLI avec des psychostimulants

L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) et de palipéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux lors de l'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'exposition plasmatique à la palipéridone après une dose unique de BYANNLI devrait se maintenir jusqu'à 4 ans (voir rubrique 5.2). Il convient de prendre cela en considération lors de l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, considérant une éventuelle future grossesse ou l'allaitement. BYANNLI ne doit être utilisé chez les femmes qui prévoient une grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

Grossesse

Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. Le palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire et la palipéridone administrée par voie orale n'ont pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés à la palipéridone pendant le troisième trimestre de grossesse sont exposés à un risque de réactions indésirables, incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

La palipéridone a été identifiée dans le plasma jusqu'à 18 mois après une dose unique d'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone. L'exposition plasmatique à la palipéridone après une dose unique de BYANNLI devrait se maintenir jusqu'à 4 ans (voir rubrique 5.2). L'exposition maternelle à BYANNLI avant et pendant la grossesse peut conduire à des réactions indésirables chez le nouveau-né. BYANNLI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de réelle nécessité.

Allaitement

La palipéridone est excrétée dans le lait maternel en quantités suffisantes pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles si des doses thérapeutiques sont administrées à la femme allaitant. Comme on s'attend à ce qu'une dose unique de BYANNLI se maintient jusqu'à 4 ans dans le plasma (voir rubrique 5.2), les nourrissons allaités peuvent être exposés à un risque même après l'administration de BYANNLI longtemps avant l'allaitement. Les patientes actuellement sous traitement ou qui ont été traitées au cours des 4 dernières années par BYANNLI ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La palipéridone a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines en raison d'effets potentiels sur le système nerveux et la vision, tels que sédation, somnolence, syncope, vision trouble (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il convient de déconseiller aux patients de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle à BYANNLI soit connue.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez ≥ 5 % des patients au cours de l'essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par produit actif portant sur BYANNLI étaient les

suivants : infection des voies respiratoires supérieures, réaction au site d'injection, prise de poids, maux de tête et parkinsonisme.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Tous les effets indésirables rapportés avec la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques menés sur le palmitate de palipéridone sont présentés ci-dessous. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorisation de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables**				
	Fréquence				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée[a]**
Infections et infestations		infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, grippe	pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires, sinusite, cystite, infection de l'oreille, amygdalite, onychomycose, cellulite, abcès sous-cutané	infection oculaire, acarodermatite	
Affections hématologiques et du système lymphatique			diminution de la numération des globules blancs, anémie	neutropénie, thrombocytopénie, éosinophiles augmentés	agranulocytose
Affections du système immunitaire			hypersensibilité		réaction anaphylactique
Affections endocriniennes		hyperprolactinémie[b]		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose urinaire	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hyperglycémie, prise de poids, perte de poids, diminution de l'appétit	diabète[d], hyperinsulinémie, augmentation de l'appétit, anorexie, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du cholestérol sanguin	acidocétose diabétique, hypoglycémie, polydipsie	intoxication à l'eau

Affections psychiatriques	insomnie[e]	agitation, dépression, anxiété	troubles du sommeil, manie, diminution de la libido, nervosité, cauchemars	catatonie, état de confusion, somnambulisme, émoussement affectif, anorgasmie	troubles des conduites alimentaires liés au sommeil
Affections du système nerveux		parkinsonisme[c], akathisie[c], sédation/somnolence, dystonie[c], sensation vertigineuse, dyskinésie[c], tremblements, céphalée	dyskinésie tardive, syncope, hyperactivité psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli, perte de la conscience, diminution du niveau de la conscience, convulsion[e], trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation céphalique	coma diabétique
Affections oculaires			vision trouble, conjonctivite, sécheresse oculaire	glaucome, trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, photophobie, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire		
Affections cardiaques		tachycardie	bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, syndrome de tachycardie orthostatique posturale, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations	fibrillation auriculaire, arythmie sinusale	

Affections vasculaires		hypertension	hypotension*, hypotension orthostatique	embolie pulmonaire, thrombose veineuse, bouffées de chaleur	ischémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux, congestion nasale	dyspnée, douleur pharyngolaryngée, épistaxis	syndrome d'apnée du sommeil, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, râles, sibilances	hyperventilation, pneumonie d'aspiration, dysphonie
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, vomissements, nausées, constipation, diarrhée, dyspepsie, douleur dentaire	gêne abdominale, gastro-entérite, dysphagie, sécheresse buccale, flatulences	pancréatite, occlusion intestinale, gonflement de la langue, incontinence fécale, fécalome, chéilite	iléus
Affections hépatobiliaires		élévation des transaminases	élévation de la gamma-glutamyltransférase, élévation des enzymes hépatiques		jaunisse
Affections de la peau et du tissus sous-cutané			urticaire, prurit, rash, alopécie, eczéma, sécheresse cutanée, érythème, acné	éruption médicamenteuse, hyperkératose, dermatite séborrhéique, pellicules	syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, angioœdème, décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques		douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie	élévation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, raideur articulaire, faiblesse musculaire	rhabdomyolyse, enflure des articulations	posture anormale
Affections du rein et des voies urinaires			incontinence urinaire, pollakiurie, dysurie	rétention urinaire	

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales					syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein		aménorrhée	dysfonctionnement érectile, troubles de l'éjaculation, trouble menstruel[e], gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire	priapisme, gêne mammaire, engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement vaginal	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		pyrexie, asthénie, fatigue, réaction au site d'injection	œdème de la face, œdème[e], augmentation de la température corporelle, démarche anormale, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise, induration	hypothermie, frissons, soif, syndrome de sevrage médicamenteux, abcès au site d'injection, cellulite au site d'injection, kyste au site d'injection, hématome au site d'injection	diminution de la température corporelle, nécrose au site d'injection, ulcère au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			chute		

[a] La fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée » car ils n'ont pas été observés lors des essais cliniques portant sur le palmitate de palipéridone. Ils proviennent soit de rapports spontanés post-commercialisation et la fréquence ne peut être déterminée, soit de données issues d'essais cliniques et/ou de rapports post-commercialisation portant sur la rispéridone (quelle que soit la formulation) ou la palipéridone orale.

[b] Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

[c] Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous.

[d] Dans les essais contrôlés par placebo, un diabète a été rapporté chez 0,32 % des sujets traités par injection mensuelle de palmitate de palipéridone par rapport à un taux de 0,39 % dans le groupe placebo. L'incidence globale lors de tous les essais cliniques était de 0,65 % chez tous les sujets traités par injection mensuelle de palmitate de palipéridone.

[e] L'**insomnie** inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de nuit ; les **convulsions** incluent : crise de Grand Mal ; l'**œdème** inclut : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet ; les **troubles menstruels** incluent : menstruation retardée, menstruation irrégulière, oligoménorrhée.

Effets indésirables observés dans les formulations à base de rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone ; par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre.

Description de certains effets indésirables

Réaction anaphylactique
Rarement, des cas de réaction anaphylactique après l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone ont été rapportés depuis le début de la commercialisation chez des patients ayant précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection
Dans les essais cliniques de BYANNLI, 10,7 % des sujets ont rapporté des effets indésirables liés au site d'injection (4,5 % des patients traités avec le comparateur palmitate de palipéridone trimestriel injectable). Aucun de ces événements n'a été sévère ou n'a conduit à un arrêt de traitement. Sur la base des évaluations cliniques des investigateurs, l'induration, la rougeur et le gonflement étaient absents ou légers dans ≥ 95 % des évaluations. L'évaluation par les sujets de la douleur au niveau du site d'injection basée sur une échelle analogique visuelle était faible et l'intensité diminuait au fil du temps.

Symptômes extrapyramidaux (SEP)
Dans les essais cliniques de BYANNLI, l'akathisie, la dyskinésie, la dystonie, le parkinsonisme et le tremblement ont été rapportés chez respectivement, 3,6 %, 1,5 %, 0,6 %, 5,0 % et 0,2 % des sujets.

Les SEP incluaient une analyse poolée des termes suivants : parkinsonisme (inclus trouble extrapyramidal, symptômes extrapyramidaux, phénomène on-off, maladie de Parkinson, crise parkinsonienne, hypersécrétion salivaire, raideur musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, réflexe palpébral anormal et tremblement parkinsonien de repos), akathisie (inclus akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), dyskinésie (inclus dyskinésie, chorée, trouble du mouvement, contractions musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie (inclus dystonie, spasme cervical, emprosthotonos, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, rire sardonique, tétanie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, crises oculogyres, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus) et tremblement (inclus tremblement, tremblement d'action).

Variations du poids corporel
Dans l'essai clinique de 12 mois de BYANNLI, le nombre de sujets présentant une variation en pourcentage du poids corporel anormale depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous. Dans l'ensemble, la variation moyenne du poids corporel depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude était de +0,10 kg pour le bras BYANNLI et de +0,96 kg pour le bras palmitate de palipéridone trimestriel. Chez les sujets âgés de 18 à 25 ans, une variation moyenne (ET) du poids corporel de -0,65 (4,955) kg a été observée dans le bras BYANNLI et de +4,33 (7,112) kg dans le bras palmitate de palipéridone trimestriel. Pour les sujets en surpoids (IMC de 25 à < 30), une variation moyenne du poids corporel de -0,53 kg dans le bras BYANNLI et de +1,15 kg dans le bras palmitate de palipéridone trimestriel a été observée.

Nombre de patients présentant une variation en pourcentage du poids corporel anormale entre la référence (en double aveugle) et le moment d'évaluation

Variation du poids en pourcentage	PP3M[1] (N = 219)	BYANNLI (N = 473)
Réduction ≥ 7 %	15 (6,8 %)	43 (9,1 %)
Augmentation ≥ 7 %	29 (13,2 %)	50 (10,6 %)

[1] PP3M – palmitate de palipéridone injectable trimestrielle

Hyperprolactinémie
Dans l'essai clinique de 12 mois portant sur BYANNLI, la variation moyenne (ET) par rapport à la référence en double aveugle des taux de prolactine était de -2,19 (13,61) µg/L pour les hommes et de -

4,83 (34,39) µg/L pour les femmes dans le groupe palmitate de palipéridone semestriel et dans le groupe palmitate de palipéridone trimestriel, il était de 1,56 (19,08)◦µg/L pour les hommes et de 9,03 (40,94) µg/L pour les femmes. Pendant la phase en double aveugle, 3 femmes (4,3 %) du bras palmitate de palipéridone trimestriel et 5 femmes (3,3 %) du bras palmitate de palipéridone semestriel ont présenté une aménorrhée.

Effets de classe

Un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), une mort subite inexpliquée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques.

Des cas de TEV, incluant des cas d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques (fréquence indéterminée).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

En général, les signes et symptômes attendus sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, à savoir somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, allongement de l'intervalle QT et effets extrapyramidaux. Des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire ont été rapportées chez un patient dans le contexte d'un surdosage en palipéridone orale. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

Prise en charge du surdosage

La forme à libération prolongée du médicament et la longue demi-vie d'élimination de la palipéridone doivent être prises en compte dans l'évaluation des besoins de prise en charge et lors du rétablissement. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la palipéridone. Des mesures générales de soutien doivent être mises en place. Etablir et maintenir l'accès aux voies aériennes et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates.

Une surveillance cardiovasculaire doit débuter immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies. Une hypotension et un collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que la perfusion intraveineuse de fluides et/ou d'agents sympathomimétiques. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrés. Une supervision et un suivi rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques. Code ATC : N05AX13

BYANNLI contient un mélange racémique de palipéridone (+) et (-).

Mécanisme d'action

La palipéridone est un agent sélectif bloquant les effets des monoamines, dont les propriétés pharmacologiques sont différentes de celles des neuroleptiques conventionnels. La palipéridone se lie fortement aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 et dopaminergiques D2. La palipéridone bloque également les récepteurs alpha 1-adrénergiques et à un moindre degré, les récepteurs histaminergiques H1 et alpha 2-adrénergiques. L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est qualitativement et quantitativement comparable.

La palipéridone ne se lie pas aux récepteurs cholinergiques. Bien que la palipéridone soit un puissant antagoniste D2, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle entraîne moins de catalepsie et diminue moins la motricité que les neuroleptiques conventionnels. L'antagonisme sérotoninergique central dominant peut diminuer la capacité de la palipéridone à induire des effets indésirables extrapyramidaux.

Efficacité clinique

L'efficacité de BYANNLI dans le traitement de la schizophrénie chez les patients auparavant traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone pendant au moins quatre mois ou par injection trimestrielle de palmitate de palipéridone pendant au moins un cycle trimestriel a été évaluée dans une étude de non-infériorité de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, interventionnelle, en groupes parallèles, multicentrique, chez des patients adultes. Le critère d'évaluation principal était le délai avant la rechute.

L'étude se composait d'une phase en ouvert qui comprenait des phases de sélection, de transition et d'entretien, suivie d'une phase en double aveugle de 12 mois dans laquelle les patients étaient randomisés pour recevoir BYANNLI ou des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone. Au total, 702 patients traités de manière adéquate ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir BYANNLI (478 patients) ou des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone (224 patients). Les patients ont reçu 2 cycles d'injection de BYANNLI (4 injections au total ; BYANNLI avec placebo en alternance) ou 4 injections trimestrielles de palmitate de palipéridone tous les 3 mois avec des visites régulières programmées entre les injections pendant la durée de l'étude de 12 mois. Aucun ajustement posologique n'était autorisé pendant la phase en double aveugle. Les patients sont restés dans cette phase jusqu'à ce qu'ils présentent un événement de rechute, jusqu'à ce qu'ils remplissent les critères d'arrêt/de retrait ou jusqu'à l'arrêt de l'étude.

7,5 % des patients du bras de traitement par BYANNLI et 4,9 % des patients du bras de traitement par injections trimestrielles de palmitate de palipéridone ont présenté un événement de rechute dans la phase en double aveugle de 12 mois avec une différence estimée par la méthode de Kaplan-Meier (BYANNLI – injections trimestrielles de palmitate de palipéridone) de 2,9 % (IC à 95% : - 1,1 % à 6,8 %). La courbe de Kaplan-Meier (avec intervalles de confiance ponctuelles à 95 %) du délai écoulé entre la randomisation et la rechute imminente au cours de la phase de 12 mois en double aveugle, contrôlée par traitement actif pour BYANNLI 700 et 1 000 mg et le palmitate de palipéridone injectable tous les 3 mois à raison de 350 mg et 525 mg est présentée à la Figure 1.

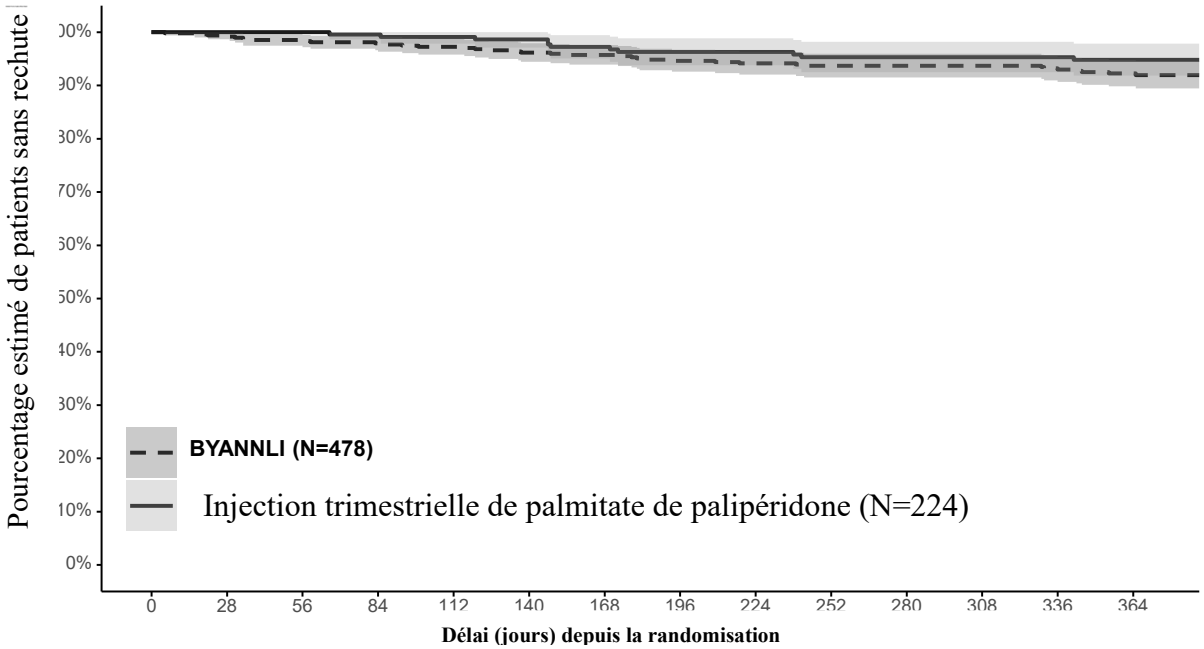


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier (avec intervalles de confiance à 95 %) du pourcentage de sujets sans rechute

Les données d'efficacité étaient homogènes parmi les sous-groupes de population (sexe, âge et origine ethnique) dans les deux bras de traitement.

Il a été déterminé que l'efficacité de BYANNLI était non-inférieure à celle de l'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone chez les adultes ayant un diagnostic de schizophrénie selon le DSM-5. La limite supérieure de l'IC à 95 % (6,8 %) était inférieure à 10 %, marge de non infériorité prédéfinie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BYANNLI dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la schizophrénie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de BYANNLI est présentée uniquement après l'administration dans le muscle fessier.

Absorption et distribution

En raison de sa solubilité extrêmement faible dans l'eau, la formulation semestrielle de palmitate de palipéridone se dissout lentement après une injection intramusculaire, avant d'être hydrolysée en palipéridone et absorbée dans la circulation systémique. La libération de la substance active après une dose unique d'injection trimestrielle de palmitate de palipéridone commence dès le jour 1 et dure au moins 18 mois. La libération de BYANNLI devrait durer plus longtemps. Les concentrations plasmatiques de palipéridone n'ont été étudiées que jusqu'à 6 mois après l'administration de BYANNLI. D'après les simulations pharmacocinétiques de population, les concentrations de palipéridone devraient se maintenir dans le plasma jusqu'à environ 4 ans après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg de BYANNLI. La concentration de palipéridone restant dans la circulation environ 4 ans après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg de BYANNLI devrait être faible (< 1 % des concentrations moyennes à l'état d'équilibre).

Les données présentées dans ce paragraphe reposent sur une analyse pharmacocinétique de population. Après l'administration d'une injection unique par voie intramusculaire de BYANNLI aux doses de 700 mg et 1 000 mg, les concentrations plasmatiques de palipéridone augmentent progressivement

pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales prédites respectivement les jours 33 et 35. Le profil de libération et le schéma posologique de BYANNLI aboutissent au maintien prolongé des concentrations thérapeutiques sur 6 mois. La C_{max} et l'$ASC_{6\ mois}$ de BYANNLI étaient approximativement proportionnelles à la dose dans la plage de 700 à 1 000 mg. Le ratio médian pic/creux à l'état d'équilibre est d'environ 3,0.

La liaison aux protéines plasmatiques de la palipéridone racémique est de 74 %.

Biotransformation et élimination

Lors d'une étude utilisant de la ^{14}C-palipéridone orale à libération immédiate, une semaine après l'administration d'une dose orale unique de 1 mg de ^{14}C-palipéridone à libération immédiate, 59 % de la dose était excrétée sous forme inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone n'est pas largement métabolisée au niveau hépatique. Environ 80 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et 11 % dans les fèces. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo*, aucune d'entre elles ne concerne plus de 10% de la dose : déalkylation, hydroxylation, déshydrogénation et coupure du noyau benzisoxazole. Bien que les études *in vitro* suggèrent un rôle du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme de la palipéridone, il n'existe pas de preuve *in vivo* que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. Les analyses de pharmacocinétique de population n'ont indiqué aucune différence notoire sur la clairance apparente de la palipéridone après l'administration de palipéridone orale entre les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la palipéridone n'inhibe pas de façon substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5.

Des études *in vitro* ont montré que la palipéridone est un substrat de la P-gp et un inhibiteur faible de la P-gp à des concentrations élevées. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et la signification clinique n'est pas connue.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie apparente médiane de la palipéridone après l'administration glutéale de BYANNLI à des doses de 700 et 1 000 mg est estimée à respectivement 148 et 159 jours.

Injection semestrielle de palmitate de palipéridone à action prolongée versus autres formulations de palipéridone

BYANNLI est conçu pour délivrer la palipéridone sur une période de 6 mois, par rapport aux produits mensuels et trimestriels qui sont administrés respectivement tous les mois ou tous les trois mois. Les doses de BYANNLI de 700 mg et de 1 000 mg entraînent une fourchette d'exposition à la palipéridone similaire à celle obtenue avec les doses correspondantes d'injections mensuelles ou trimestrielles de palmitate de palipéridone ou les doses une fois par jour correspondantes de comprimés à libération prolongée de palipéridone (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Bien que BYANNLI n'ait pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Dans une étude sur la palipéridone orale chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh : classe B), les concentrations plasmatiques de la palipéridone libre étaient comparables à celles des sujets sains. La palipéridone n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

BYANNLI n'a pas été systématiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'élimination d'une dose orale unique de 3 mg de palipéridone sous forme de comprimé à libération prolongée a été étudiée chez des sujets présentant différents stades de fonction rénale. L'élimination de la palipéridone a diminué avec la réduction de la clairance estimée de la créatinine (ClCr). Chez les sujets avec une fonction rénale altérée, la clairance totale de la palipéridone était réduite de 32 % en moyenne en cas d'insuffisance rénale légère (ClCr = 50 à ≤ 80 mL/min), de 64 % en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à ≤ 50 mL/min) et de 71 % en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr = 10 à < 30 mL/min), ce qui correspondait à une augmentation moyenne de l'exposition (ASC_{inf}) de respectivement 1,5 ; 2,6 et 4,8 fois par rapport à des sujets sains.

Sujet âgé

L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences pharmacocinétiques liées à l'âge.

Indice de masse corporelle (IMC)/poids corporel

Des C_{max} inférieures ont été observées chez les sujets en surpoids et obèses. À l'état d'équilibre apparent avec BYANNLI, les concentrations minimales étaient similaires entre les sujets de poids normal, en surpoids et obèses.

Origine ethnique

L'analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences pharmacocinétiques liées à l'origine ethnique.

Sexe

L'analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences pharmacocinétiques liées au sexe.

Tabagisme

D'après des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humaines, la palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2 ; le tabagisme ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique de la palipéridone n'a pas été étudié avec BYANNLI. Une analyse pharmacocinétique de population basée sur des données de palipéridone orale sous forme de comprimés à libération prolongée a montré une exposition à la palipéridone légèrement plus faible chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Il est peu probable que la différence soit pertinente sur le plan clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques à doses répétées réalisées avec le palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire (formulation mensuelle) et la palipéridone administrée oralement chez le rat et le chien ont montré des effets principalement pharmacologiques, tels que la sédation et des effets sur les glandes mammaires et l'appareil génital médiés par la prolactine. Chez les animaux traités avec le palmitate de palipéridone, une réaction inflammatoire a été observée au niveau du site d'injection intramusculaire. La formation d'abcès est survenue occasionnellement.

Au cours des études de reproduction chez le rat avec la rispéridone orale, qui est extensivement convertie en palipéridone chez le rat et l'Homme, des effets indésirables ont été observés sur le poids de naissance et la survie des progénitures. Aucune embryotoxicité ou malformation n'a été observée après l'administration intramusculaire du palmitate de palipéridone à des rats gravides jusqu'à la dose la plus élevée (160 mg/kg/jour), correspondant à 1,6 fois l'exposition chez l'Homme à la dose

maximale recommandée de 1 000 mg. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des progénitures.

Le palmitate de palipéridone et la palipéridone n'ont pas été génotoxiques. Au cours d'études de cancérogénèse réalisées avec la rispéridone orale chez le rat et la souris, des augmentations de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces) ont été observées. Le potentiel cancérogène du palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire a été évalué chez le rat. Une augmentation statistiquement significative des adénocarcinomes des glandes mammaires chez les rats femelles à 10, 30 et 60 mg/kg/mois a été observée. Les rats mâles ont montré une augmentation statistiquement significative des adénomes et des carcinomes des glandes mammaires à 30 et 60 mg/kg/mois, ce qui correspond à 0,3 et 0,6 fois l'exposition chez l'Homme à la dose maximale recommandée de 1 000 mg. Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D2 dopaminergique prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20
Polyéthylène glycol 4 000
Acide citrique monohydraté
Dihydrogénophosphate sodique monohydraté
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
Expédier et conserver en position horizontale. Voir les flèches sur la boîte du produit pour l'orienter correctement.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

700 mg

3,5 mL de suspension dans une seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston, une tige de piston, une valve antiretour et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille à paroi fine de sécurité de 1½ pouce 20 Gauge (0,9 mm × 38 mm).

1000 mg

5 mL de suspension dans une seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston, une tige de piston, une valve antiretour et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille à paroi fine de sécurité de 1½ pouce 20 Gauge (0,9 mm × 38 mm).

Présentations :
Le conditionnement contient 1 seringue préremplie et 1 aiguille.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Expédier et conserver ce produit en position horizontale pour faciliter la remise en suspension de ce produit hautement concentré et éviter le colmatage de l'aiguille.
Agiter la seringue très rapidement pendant au moins 15 secondes, faire une pause brève, puis agiter à nouveau pendant 15 secondes. La suspension doit être inspectée visuellement avant de réaliser l'injection. Lorsque le produit est bien mélangé, il est uniforme, épais et blanc laiteux. Les instructions complètes d'utilisation et de manipulation de BYANNLI sont fournies dans la notice (voir *Informations destinées aux professionnels de santé*).
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

UE/1/20/1453/007
UE/1/20/1453/008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 juin 2020
Date du dernier renouvellement : 30 janvier 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.