SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BYANNLI 700 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
BYANNLI 1.000 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

700 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 1.092 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 700 mg paliperidon, in 3,5 ml.

1.000 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 1.560 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 1.000 mg paliperidon, in 5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte (injectie).
De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BYANNLI, een zesmaandelijkse injectie, is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die klinisch stabiel zijn op de éénmaandelijkse of driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten die adequaat worden behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie in een dosis van 100 mg of 150 mg (bij voorkeur gedurende vier maanden of langer) of met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie in een dosis van 350 mg of 525 mg (gedurende ten minste één injectiecyclus) en die geen dosisaanpassing nodig hebben, kunnen overgeschakeld worden op de zesmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie.

BYANNLI voor patiënten die adequaat worden behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie
BYANNLI moet worden gestart op het moment van de volgende geplande dosis van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (± 7 dagen). Om een consistente onderhoudsdosis te kunnen vaststellen, wordt aanbevolen dat de laatste twee doses van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie van dezelfde sterkte zijn alvorens BYANNLI te starten. De dosis van BYANNLI moet worden gebaseerd op de voorgaande dosis van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, zoals is weergegeven in de volgende tabel.

Overschakeling op BYANNLI voor patiënten die adequaat worden behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie

Bij een laatste dosis van de éénmaandelijkse injectie met paliperidonpalmitaat van	Start BYANNLI in de volgende dosis*
100 mg	700 mg
150 mg	1.000 mg

* Er zijn geen equivalente doses BYANNLI voor de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie met doses van 25 mg, 50 mg of 75 mg, aangezien deze niet zijn onderzocht.

BYANNLI voor patiënten die adequaat worden behandeld met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie
BYANNLI moet worden gestart op het moment van de volgende geplande dosis van de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (± 14 dagen). De dosis van BYANNLI moet worden gebaseerd op de voorgaande dosis van de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, zoals is weergegeven in de volgende tabel.

Overschakeling op BYANNLI voor patiënten die adequaat worden behandeld met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie

Bij een laatste dosis van de driemaandelijkse injectie met paliperidonpalmitaat van	Start BYANNLI in de volgende dosis*
350 mg	700 mg
525 mg	1.000 mg

* Er zijn geen equivalente doses BYANNLI voor de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie met doses van 175 mg of 263 mg, aangezien deze niet zijn onderzocht.

Na de initiële dosis van BYANNLI moet BYANNLI eenmaal per 6 maanden worden toegediend. Indien nodig kan de injectie maximaal 2 weken vóór of maximaal 3 weken na het geplande zesmaandelijkse tijdstip aan patiënten worden toegediend (zie ook de rubriek *Gemiste dosis*).

Indien nodig kan de dosis van BYANNLI elke 6 maanden worden aangepast binnen de dosisniveaus van 700 mg en 1.000 mg, afhankelijk van de individuele verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de patiënt. Door de langdurige werking van BYANNLI kan de reactie van de patiënt op een dosisaanpassing gedurende enkele maanden onduidelijk zijn (zie rubriek 5.2). Indien de patiënt symptomen blijft vertonen, dienen deze te worden behandeld volgens de gangbare klinische praktijk.

Overschakelen van andere antipsychotica
Patiënten moeten niet direct overgeschakeld worden van andere antipsychotica, omdat BYANNLI alleen moet worden opgestart nadat de patiënt is gestabiliseerd op de driemaandelijkse of éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie.

Overschakelen van BYANNLI op andere antipsychotica
Als met BYANNLI wordt gestopt, moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte.

Overschakelen van BYANNLI op de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie
In geval van overschakeling van BYANNLI op de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie moet de éénmaandelijkse injectie worden toegediend op het moment van de volgende geplande BYANNLI-dosis zoals aangegeven in onderstaande tabel. De startdosering zoals beschreven in de voorschrijfinformatie van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie is niet vereist. Vervolgens moet men doorgaan met de toediening van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie met intervallen van een maand, zoals is beschreven in de voorschrijfinformatie van dat product.

Doses van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie voor patiënten die overschakelen van BYANNLI

Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Start de éénmaandelijkse paliperidoninjectie 6 maanden later met de volgende dosis
700 mg	100 mg
1.000 mg	150 mg

Overschakelen van BYANNLI op de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie
In geval van overschakeling van patiënten van BYANNLI op de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie moet de driemaandelijkse injectie worden toegediend op het moment van de volgende geplande BYANNLI-dosis zoals aangegeven in onderstaande tabel. Het startdoseringsschema zoals beschreven in de voorschrijfinformatie van de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie is niet vereist. De driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie moet dan worden toegediend met driemaandelijkse intervallen, zoals aangegeven in de voorschrijfinformatie voor dat product.

Doses van de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie voor patiënten die overschakelen van BYANNLI

Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Start de driemaandelijkse paliperidoninjectie 6 maanden later met de volgende dosis
700 mg	350 mg
1.000 mg	525 mg

Overschakelen van BYANNLI op dagelijks oraal paliperidon in tabletten met verlengde afgifte
In geval van overschakeling van patiënten van BYANNLI op paliperidontabletten met verlengde afgifte moet de dagelijkse toediening van de paliperidontabletten met verlengde afgifte worden begonnen 6 maanden na de laatste toediening van BYANNLI en moet de behandeling worden voortgezet met paliperidontabletten met verlengde afgifte zoals beschreven in de tabel hieronder. Patiënten die eerder stabiel waren op verschillende doses BYANNLI kunnen een vergelijkbare blootstelling aan paliperidon krijgen met paliperidontabletten met verlengde afgifte volgens de volgende conversieschema's:

Doses van paliperidontabletten met verlengde afgifte voor patiënten die overschakelen van BYANNLI*

Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Maanden na de laatste BYANNLI-dosis		
	6 maanden t/m 9 maanden	Meer dan 9 maanden t/m 12 maanden	Meer dan 12 maanden
	Dagelijkse dosis paliperidontabletten met verlengde afgifte		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1.000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Alle doses van eenmaaldaagse paliperidontabletten met verlengde afgifte dienen te worden afgestemd op de individuele patiënt, rekening houdend met variabelen zoals de redenen voor het overschakelen, de reactie op eerdere behandeling met paliperidon, de ernst van psychotische symptomen en/of de aanleg voor bijwerkingen.

Gemiste dosis

Toedieningsperiode
BYANNLI moet eenmaal per 6 maanden worden geïnjecteerd. Om te vermijden dat een toediening van BYANNLI wordt gemist, kan de injectie maximaal 2 weken vóór of maximaal 3 weken na het geplande zesmaandelijkse tijdstip aan de patiënt worden toegediend.

Gemiste doses

Als een geplande toediening is gemist en de tijd sinds de laatste injectie is	**Actie**
tot 6 maanden en 3 weken	Dien de BYANNLI-injectie zo spoedig mogelijk toe en begin vervolgens opnieuw met een injectieschema van eens per 6 maanden.
> 6 maanden en 3 weken tot < 8 maanden	De injectie met BYANNLI moet niet worden toegediend. Gebruik het aanbevolen hervattingsschema met éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie zoals aangegeven in onderstaande tabel.

≥ 8 maanden tot ≤ 11 maanden	De injectie met BYANNLI moet niet worden toegediend. Gebruik het aanbevolen hervattingsschema met éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie zoals aangegeven in onderstaande tabel.
> 11 maanden	De injectie met BYANNLI moet niet worden toegediend. Hervat de behandeling met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie zoals beschreven in de voorschrijfinformatie van dat product. BYANNLI kan dan worden hervat nadat de patiënt adequaat is behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, bij voorkeur gedurende vier maanden of langer.

Aanbevolen hervattingsschema na onderbreking van BYANNLI gedurende > 6 maanden en 3 weken tot < 8 maanden		
Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Dien de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie toe (in de deltaspier[a])	Dien vervolgens BYANNLI toe (in de bilspier)
	Dag 1	1 maand na dag 1
700 mg	100 mg	700 mg
1.000 mg	150 mg	1.000 mg

Aanbevolen hervattingsschema na onderbreking van BYANNLI gedurende ≥ 8 maanden tot ≤ 11 maanden			
Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Dien de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie toe (in de deltaspier[a])		Dien vervolgens BYANNLI toe (in de bilspier)
	Dag 1	Dag 8	1 maand na dag 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1.000 mg	100 mg	100 mg	1.000 mg

[a] Zie voor de keuze van de naald voor injectie in de deltaspier op basis van het lichaamsgewicht *Informatie bedoeld voor medische beroepsbeoefenaren of hulpverleners in de gezondheidszorg* bij het product éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie.

Speciale populaties

Ouderen
De werkzaamheid en veiligheid bij ouderen > 65 jaar zijn niet vastgesteld.

In het algemeen is de aanbevolen dosering BYANNLI voor oudere patiënten met een normale nierfunctie dezelfde als voor jongere volwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, dient men *Nierinsufficiëntie* hieronder te raadplegen voor de dosisaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie
BYANNLI is niet systematisch onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De plasmaconcentraties van oraal toegediend paliperidon zijn bij deze patiënten verhoogd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 50 tot ≤ 80 ml/min) die stabiel waren op 100 mg éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie ofwel 350 mg driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, kunnen uitsluitend met de dosis van 700 mg overgeschakeld worden op BYANNLI. De dosis van 1.000 mg BYANNLI wordt niet aanbevolen voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie.

BYANNLI wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min).

Leverinsufficiëntie
BYANNLI is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van de ervaringen met oraal paliperidon is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Aangezien paliperidon niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van BYANNLI bij kinderen en jongeren < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BYANNLI is uitsluitend voor intramusculair gebruik in de bilspier. Het mag niet op een andere wijze worden toegediend. Elke injectie mag alleen door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend, waarbij de volledige dosis in één enkele injectie moet worden toegediend. De dosis moet langzaam, diep in het bovenste buitenste kwadrant van de bilspier worden geïnjecteerd. Overschakelen tussen de twee bilspieren moet worden overwogen voor volgende injecties als er ongemak optreedt op de plaats van de injectie (zie rubriek 4.8).

De naald voor de toediening van BYANNLI is een dunwandige 1½ inch, 20 gauge naald (0,9 mm × 38 mm), ongeacht het lichaamsgewicht. BYANNLI mag uitsluitend worden toegediend met de dunwandige naald die in de BYANNLI-verpakking wordt meegeleverd. Naalden uit de verpakking van de driemaandelijkse of éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie of andere commercieel verkrijgbare naalden mogen bij de toediening van BYANNLI niet worden gebruikt (zie *Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*).

De inhoud van de voorgevulde spuit moet voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring. Dit sterk geconcentreerde product vereist specifieke stappen om volledige resuspensie te waarborgen.

Het is belangrijk om **de spuit, met de dop naar boven,** met een losse pols **zeer snel** op en neer te bewegen **gedurende minimaal 15 seconden. Wacht even, schud vervolgens opnieuw** op dezelfde manier, met een losse pols **zeer snel** op en neer gedurende **nog eens 15 seconden** om het geneesmiddel te resuspenderen. **Ga meteen verder en injecteer BYANNLI**. Als er meer dan vijf minuten zijn verstreken voordat de injectie wordt toegediend, moet u de spuit opnieuw volgens bovenstaande instructies schudden om het geneesmiddel te resuspenderen (zie *Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*).

Onvolledige toediening
BYANNLI is een sterk geconcentreerd product. Er zijn specifieke stappen nodig om te zorgen voor volledige resuspensie en om verstopping van de naald tijdens de injectie te voorkomen. Goed schudden kan de kans op een onvolledige injectie verkleinen. Door de doos horizontaal te vervoeren en te bewaren kan dit sterk geconcentreerde product beter geresuspendeerd worden. Volg de aanwijzingen in de *Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg* om een onvolledige injectie te voorkomen.

In het geval van een onvolledig geïnjecteerde dosis mag de resterende dosis in de spuit echter niet alsnog geïnjecteerd worden en mag er ook geen andere dosis worden gegeven, aangezien het moeilijk is om de hoeveelheid van de feitelijk toegediende dosis in te schatten. De patiënt dient tot de volgende geplande zesmaandelijkse injectie van BYANNLI nauwlettend te worden gemonitord en behandeld als klinisch aangewezen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor risperidon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten die in een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat verkeren

BYANNLI mag niet worden gebruikt om een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat te reguleren als onmiddellijke symptoombeheersing noodzakelijk is.

QT-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt verondersteld dat ze het QT-interval verlengen.

Maligne neurolepticasyndroom (MNS)

Optreden van MNS, dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en verhoogde serum-creatinefosfokinasespiegels, is gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere mogelijke klinische symptomen zijn myoglobinurie (rabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die wijzen op MNS, moet het gebruik van paliperidon worden stopgezet. Men dient rekening te houden met de langdurige werking van BYANNLI.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Geneesmiddelen met dopaminereceptor-antagonistische eigenschappen worden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, dat wordt gekenmerkt door regelmatige, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Als zich tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, moet overwogen worden het gebruik van alle antipsychotica, inclusief paliperidon, te staken. Men moet rekening houden met de langdurige werking van BYANNLI.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die gelijktijdig psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en paliperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Met paliperidon zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC's) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie moeten tijdens de eerste paar maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd worden en het stoppen met BYANNLI moet worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC's in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en moeten onmiddellijk worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen $< 1 \times 10^9$/l) moeten stoppen met BYANNLI en hun aantal WBC's laten controleren tot herstel ervan. Men moet rekening houden met de langdurige werking van BYANNLI.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden, zelfs bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon verdroegen (zie rubriek 4.8).

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes, met onder andere diabetisch coma en ketoacidose, zijn met paliperidon gemeld. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met BYANNLI moeten worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucoseregulering.

Verandering in lichaamsgewicht

Bij het gebruik van BYANNLI is aanzienlijke gewichtsverandering gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met prolactineafhankelijke tumoren

Onderzoek met weefselkweek suggereert dat celgroei in humane borsttumoren kan worden gestimuleerd door prolactine. Hoewel klinische en epidemiologische studies tot op heden geen duidelijk verband hebben aangetoond met de toediening van antipsychotica, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Paliperidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande tumor die mogelijk prolactineafhankelijk is.

Orthostatische hypotensie

Door de alfa-adrenerge blokkerende eigenschappen kan paliperidon orthostatische hypotensie induceren bij sommige patiënten. BYANNLI moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct of -ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

Epileptische aanvallen

BYANNLI moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of die andere aandoeningen hebben die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen.

Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring $\geq$ 50 ml/min tot $\leq$ 80 ml/min) die zijn gestabiliseerd op ofwel éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie ofwel driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, kunnen overgezet worden op BYANNLI (zie rubriek 4.2). De dosis van 1.000 mg BYANNLI wordt niet aanbevolen voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie. BYANNLI wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring $<$ 50 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien paliperidon bij deze patiënten wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

Ouderen met dementie

BYANNLI is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. BYANNLI wordt niet aanbevolen voor het behandelen van oudere patiënten met dementie vanwege een verhoogd risico van algehele mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen.

Er wordt verondersteld dat de ervaring met risperidon die hieronder wordt besproken eveneens van toepassing is voor paliperidon.

Algehele mortaliteit
In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische studies hadden oudere patiënten met dementie die met andere atypische antipsychotica werden behandeld, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met degenen die met placebo werden behandeld. Bij de patiënten die met risperidon werden behandeld was de mortaliteit 4%, ten opzichte van 3,1% bij placebo.

Cerebrovasculaire bijwerkingen
In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies met enkele atypische antipsychotica, waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine, bij patiënten met dementie werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen gezien. Het mechanisme dat leidt tot dit verhoogde risico is niet bekend.

Ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie (LBD)

Artsen moeten de risico's tegen de voordelen afwegen als ze BYANNLI voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of met LBD, aangezien er bij beide groepen patiënten een verhoogd risico voor MNS en een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica kan bestaan. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich, naast extrapiramidale symptomen, ook uiten als verwarring, verminderd bewustzijn of verlaagde waakzaamheid, of een instabiele houding waarbij de patiënt veel valt.

Priapisme

Van antipsychotica met alfa-adrenerge blokkerende effecten (waaronder paliperidon) is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Patiënten moeten geïnformeerd worden dat ze met spoed medische hulp moeten inroepen als priapisme niet binnen 4 uur over is.

Regulering van de lichaamstemperatuur

Bij antipsychotica wordt een verstoring gezien in het vermogen van het lichaam om de lichaamstemperatuur te verlagen. De nodige voorzorg wordt aanbevolen als BYANNLI wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de lichaamstemperatuur onder bepaalde omstandigheden verhoogd kan zijn, zoals bij zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreem hoge temperaturen, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of dehydratie.

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Met het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van VTE gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE voor en tijdens behandeling met BYANNLI worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

Anti-emetisch effect

In preklinische studies met paliperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en tekenen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor, maskeren.

Toediening

Er moet voor worden gezorgd dat een onbedoelde injectie van BYANNLI in een bloedvat wordt vermeden.

Intraoperatief *floppy iris*-syndroom (IFIS)

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, zoals BYANNLI, is IFIS waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na deze operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van BYANNLI in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse-IA-antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse-III-antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol), bepaalde antihistaminica, bepaalde antibiotica (bijv. fluorochinolonen), enkele andere antipsychotica en bepaalde middelen tegen malaria (bijv. mefloquine). Deze lijst is indicatief en niet volledig.

Mogelijke effecten van BYANNLI op andere geneesmiddelen

Paliperidon veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom-P450 iso-enzymen.

Aangezien paliperidon primair een effect heeft op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van BYANNLI in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen, bijv. anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opioïden, enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegenwerken. Als deze combinatie noodzakelijk wordt gevonden, in het bijzonder bij patiënten in een terminaal stadium van de ziekte van Parkinson, dient van beide behandelingen de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven.

Aangezien paliperidon orthostatische hypotensie kan induceren (zie rubriek 4.4), kan een versterkt effect optreden als BYANNLI wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen met hetzelfde effect, bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon in combinatie gebruikt wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen (zoals fenothiazinen of butyrofenonen, tricyclische antidepressiva of SSRI's, tramadol, mefloquine, enz.).

Gelijktijdige toediening van orale paliperidontabletten met verlengde afgifte bij *steady-state* (12 mg eenmaal daags) met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2 000 mg eenmaal daags) had geen effect op de *steady-state* farmacokinetische eigenschappen van valproaat.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de interactie tussen BYANNLI en lithium, maar een farmacokinetische interactie is onwaarschijnlijk.

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op BYANNLI

Uit *in vitro*-studies blijkt dat CYP2D6 en CYP3A4 mogelijk minimaal betrokken kunnen zijn bij de metabolisering van paliperidon, maar er zijn geen aanwijzingen (noch *in vitro,* noch *in vivo*) dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Bij gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, werd geen klinisch significant effect gezien op de farmacokinetiek van paliperidon.

De gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met verlengde werking eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde *steady-state* maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en AUC van paliperidon. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door een toename van de renale klaring van paliperidon met 35% die waarschijnlijk het gevolg is van inductie van het renale P-gp door carbamazepine. Een kleine afname van de hoeveelheid onveranderd actief bestanddeel die via de urine wordt uitgescheiden, wijst erop dat er een beperkt effect op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidon optreedt bij gelijktijdige inname van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidon zouden zich kunnen voordoen bij hogere doseringen carbamazepine. Bij het opstarten van carbamazepine moet de dosis van BYANNLI opnieuw worden geëvalueerd en zonodig worden verhoogd. Anderzijds moet bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van BYANNLI eveneens opnieuw worden geëvalueerd en zonodig worden verlaagd. Men dient rekening te houden met de langdurige werking van BYANNLI.

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis van een orale paliperidontablet met verlengde afgifte van 12 mg met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) resulteerde in een toename van ongeveer 50% in C_{max} en AUC van paliperidon, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde orale absorptie. Aangezien er geen effect op de systemische klaring werd gezien, wordt geen klinisch significante interactie verwacht tussen valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte en BYANNLI intramusculaire injectie in de bilspier. Deze interactie is niet met BYANNLI onderzocht.

Gelijktijdig gebruik van BYANNLI met risperidon of met oraal paliperidon

Aangezien paliperidon de belangrijkste actieve metaboliet is van risperidon, is voorzichtigheid geboden wanneer BYANNLI samen met risperidon of met oraal paliperidon wordt toegediend gedurende langere tijd. De veiligheidsgegevens met betrekking tot het gelijktijdig gebruik van BYANNLI met andere antipsychotica zijn beperkt.

Gelijktijdig gebruik van BYANNLI met psychostimulantia

Het gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met paliperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een verandering in één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Na een eenmalige dosis BYANNLI zal de plasmablootstelling aan paliperidon naar verwachting tot 4 jaar aanhouden (zie rubriek 5.2). Hiermee moet rekening gehouden worden bij het opstarten van een behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden, gezien een mogelijke toekomstige zwangerschap of borstvoeding. BYANNLI mag alleen gebruikt worden bij vrouwen die zwanger willen worden als het duidelijk noodzakelijk is.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van paliperidon tijdens de zwangerschap. Intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat en oraal toegediend paliperidon bleken niet teratogeen in dieronderzoek, maar er werden andere vormen van reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan paliperidon, lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Paliperidon is in plasma gedetecteerd tot 18 maanden na een eenmalige dosis van de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie. Na een eenmalige dosis BYANNLI zal de plasmablootstelling aan paliperidon naar verwachting tot 4 jaar aanhouden (zie rubriek 5.2). Maternale blootstelling aan BYANNLI vóór en tijdens de zwangerschap kan leiden tot bijwerkingen bij de pasgeboren baby. BYANNLI mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Wanneer een therapeutische dosis wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, wordt paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind dat borstvoeding krijgt waarschijnlijk zijn. Aangezien geschat wordt dat één dosis BYANNLI tot 4 jaar in het plasma blijft (zie rubriek 5.2), kunnen kinderen die borstvoeding krijgen risico lopen, zelfs door toediening van BYANNLI lang voor het geven van borstvoeding. Patiënten die momenteel worden behandeld of die de afgelopen 4 jaar behandeld zijn met BYANNLI, dienen geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

In de niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Paliperidon heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, zoals sedatie, somnolentie, syncope, wazig zien (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten het advies te krijgen niet te rijden en geen machines te bedienen totdat bekend is hoe zij reageren op BYANNLI.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen gemeld bij ≥ 5% van de patiënten in de gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie met werkzame controle met BYANNLI waren bovensteluchtweginfectie, injectieplaatsreactie, verhoogd gewicht, hoofdpijn en parkinsonisme.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden alle gerapporteerd met paliperidon, waarbij de frequentiecategorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met paliperidonpalmitaat. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/ orgaanklasse	**Bijwerkingen**				
	Frequentie				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend[a]**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Bovensteluchtweg-infectie, urineweginfectie, influenza	pneumonie, bronchitis, luchtweginfectie, sinusitis, cystitis, oorinfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis, subcutaan abces	ooginfectie, acarodermatitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			witte bloedcellen verlaagd, anemie	neutropenie, trombocytopenie, eosinofielentelling verhoogd	agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid		anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen		hyperprolactinemie[b]		abnormale secretie van antidiuretisch hormoon, glucose in urine	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		hyperglykemie, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus[d], hyperinsulinemie, gestimuleerde eetlust, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd, bloed cholesterol verhoogd	diabetische ketoacidose, hypoglykemie, polydipsie	waterintoxicatie
Psychische stoornissen	insomnia[e]	agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, manie, verminderd libido, zenuwachtigheid, nachtmerrie	catatonie, verwarde toestand, somnambulisme, afgestompt affect, anorgasmie	slaapgerelateerde eetstoornis
Zenuwstelsel-aandoeningen		parkinsonisme[c], acathisie[c], sedatie/somnolentie, dystonie[c], duizeligheid, dyskinesie[c], tremor, hoofdpijn	tardieve dyskinesie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid houdingsafhanke-lijk, stoornis van aandacht, dysartrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrale ischemie, niet-reagerend op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie[e], evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van hoofd	diabetisch coma
Oogaandoeningen			gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegings-afwijking, oogrollen, fotofobie, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	*floppy iris*-syndroom (intraoperatief)

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			vertigo, tinnitus, oorpijn		
Hartaandoeningen		tachycardie	atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, posturele orthostatische tachycardie-syndroom, bradycardie, elektrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriumfibrillatie, sinusaritmie	
Bloedvataandoeningen		hypertensie	hypotensie, orthostatische hypotensie	longembolie, veneuze trombose, overmatig blozen	ischemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		hoest, neuscongestie	dyspneu, faryngolaryngeale pijn, bloedneus	slaapapneu-syndroom, longstuwing, luchtwegcongestie, reutel, piepen	hyperventilatie, aspiratiepneumonie, dysfonie
Maagdarmstelsel-aandoeningen		abdominale pijn, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, tandpijn	abdominaal ongemak, gastro-enteritis, dysfagie, droge mond, flatulentie	pancreatitis, intestinale obstructie, gezwollen tong, fecale incontinentie, fecaloom, cheilitis	ileus
Lever- en galaandoeningen		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd		geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen			urticaria, pruritus, rash, alopecia, eczeem, droge huid, erytheem, acne	geneesmiddelen-eruptie, hyperkeratose, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	syndroom van Stevens-Johnson/toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, huidverkleuring
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, spierzwakte	rabdomyolyse, gewrichtszwelling	houding afwijkend
Nier- en urinewegaandoeningen			urine-incontinentie, pollakisurie, dysurie	urineretentie	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					geneesmiddel-ontwennings-verschijnselen-syndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen		amenorroe	erectiele disfunctie, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis[e], gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, borstpijn	priapisme, gevoelige borsten, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting, vaginale afscheiding	

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		pyrexie, asthenie, vermoeidheid, injectieplaatsreactie	gezichtsoedeem, oedeem[e], lichaamstempera-tuur verhoogd, loop abnormaal, borstkaspijn, borstongemak, malaise, induratie	hypothermie, koude rillingen, dorst, geneesmiddelont-wenningsverschijn-selen-syndroom, injectieplaatsabces, injectieplaats-cellulitis, injectieplaatscyste, injectieplaatshema-toom	lichaamstempera-tuur verlaagd, injectieplaats-necrose, injectieplaatsulcus
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			vallen		

[a] De frequentie van bijwerkingen is gekwalificeerd als 'niet bekend', omdat ze niet werden waargenomen in klinische studies met paliperidonpalmitaat. Ze zijn afgeleid van ofwel spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie niet kan worden vastgesteld, ofwel van gegevens van klinische studies met en/of postmarketingmeldingen van risperidon (alle formuleringen) of oraal paliperidon.

[b] Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

[c] Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.

[d] In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,32% van de personen die behandeld werden met éénmaandelijkse injecties met paliperidonpalmitaat, tegenover 0,39% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,65% bij alle personen behandeld met éénmaandelijkse injecties met paliperidonpalmitaat.

[e] **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem; **Menstruatiestoornis omvat:** verlate menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

Aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injecteerbare formuleringen) relevant voor elkaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische reactie
Bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon konden verdragen, zijn er tijdens postmarketingervaring zeldzame gevallen van anafylactische reactie gemeld na toediening van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats
In de klinische studie met BYANNLI meldde 10,7% van de deelnemers een bijwerking gerelateerd aan de toedieningsplaats (4,5% van de proefpersonen behandeld met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie als vergelijkingsmiddel). Geen van deze voorvallen was ernstig of leidde tot stoppen. Op basis van de klinische beoordeling door de onderzoekers waren induratie, roodheid en zwelling bij ≥ 95% van de beoordelingen afwezig of mild. De pijn op de injectieplaats beoordeeld door de patiënt, met behulp van een visuele analoge schaal, was gering en nam in de loop van de tijd in intensiteit af.

Extrapiramidale symptomen (EPS)
In de klinische studie met BYANNLI werden acathisie, dyskinesie, dystonie, parkinsonisme en tremor gemeld bij respectievelijk 3,6%, 1,5%, 0,6%, 5,0% en 0,2% van de deelnemers.

EPS omvatten een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat extrapiramidale stoornis, extrapiramidale symptomen, aan-uit-fenomeen, ziekte van Parkinson, parkinsoncrisis, speekselhypersecretie, skeletspierstijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradfenomeen, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, gespannen spieren, akinesie, nekstijfheid, spierrigiditeit, parkinsonachtige gang, abnormale glabellareflex en parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restless legs-syndroom), dyskinesie (omvat dyskinesie, chorea, bewegingsstoornis, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, cervicaal spasme, emprosthotonus, oculogyrische crisis, oromandibulaire dystonie, risus sardonicus, tetanie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen,

blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor (omvat tremor, intentietremor).

Veranderingen in lichaamsgewicht
Het aantal proefpersonen in de 12 maanden durende klinische studie met BYANNLI met een abnormale procentuele gewichtsverandering vanaf de dubbelblinde *baseline* tot het dubbelblinde eindpunt is weergegeven in de tabel hieronder. De totale gemiddelde gewichtsverandering vanaf de dubbelblinde *baseline* tot het dubbelblinde eindpunt bedroeg +0,10 kg bij de BYANNLI-groep en +0,96 kg bij de groep met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie. Bij proefpersonen in de leeftijd van 18-25 jaar werd een gemiddelde (SD) gewichtsverandering van -0,65 (4,955) kg waargenomen bij de BYANNLI-groep en +4,33 (7,112) kg bij de groep met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie. Bij proefpersonen met overgewicht (BMI van 25 tot < 30) werd een gemiddelde gewichtsverandering waargenomen van -0,53 kg in de BYANNLI-groep en van +1,15 kg in de groep met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie.

Aantal patiënten met abnormale procentuele gewichtsverandering vanaf (dubbelblinde) *baseline* tot eindpunt

Procentuele gewichtsverandering	PP3M[1] (N = 219)	BYANNLI (N = 473)
Afname ≥ 7%	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Toename ≥ 7%	29 (13,2%)	50 (10,6%)

[1] PP3M – driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie

Hyperprolactinemie
In de 12 maanden durende klinische studie naar BYANNLI bedroeg de gemiddelde (SD) verandering vanaf de dubbelblinde *baseline* in prolactinegehaltes -2,19 (13,61) µg/l bij mannen en -4,83 (34,39) µg/l bij vrouwen in de groep met de zesmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, en voor de groep met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie was dit 1,56 (19,08) µg/l bij mannen en 9,03 (40,94) µg/l bij vrouwen. Tijdens de dubbelblinde fase kregen 3 vrouwen (4,3%) uit de groep met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie en 5 vrouwen (3,3%) uit de groep met de zesmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie te maken met amenorroe.

Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrillatie, ventriculaire tachycardie), plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes kunnen optreden met antipsychotica.

Gevallen van VTE, waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diep-veneuze trombose, zijn gemeld met antipsychotica (frequentie niet bekend).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

In het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen een overdreven uiting van de bekende farmacologische effecten van paliperidon, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventrikelfibrillatie zijn gemeld bij een patiënt na een overdosering met oraal paliperidon. Bij acute overdosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn.

Behandeling

Bij de keuze van de vereiste behandeling en het herstel moet men rekening houden met de langdurige werking van het geneesmiddel en de lange eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen paliperidon. Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven, en dat de betrokkene voldoende zuurstof en beademing krijgt.

Er moet onmiddellijk cardiovasculaire controle plaatsvinden, waaronder een continue monitoring van mogelijke aritmieën door middel van ECG. Voor de behandeling van hypotensie en circulatoire collaps dienen geschikte maatregelen te worden genomen zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathicomimetica. Bij ernstige extrapiramidale symptomen moeten anticholinergica worden toegediend. De patiënt moet onder strikt medisch toezicht en monitoring blijven tot hij/zij hersteld is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX13

BYANNLI bevat een racemisch mengsel van (+)- en (-)-paliperidon.

Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine-effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT2- en dopaminerge D2-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H1-histaminerge en alfa-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

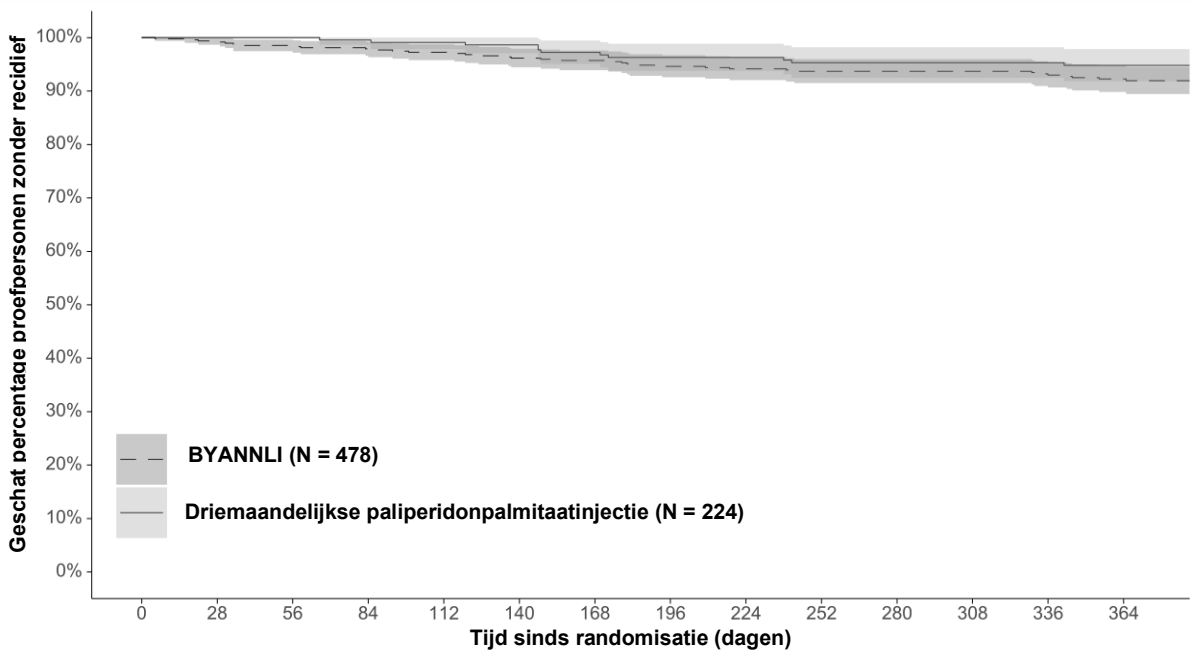
Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D2-antagonist is, wat voor zover bekend de symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante, centrale serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van BYANNLI voor de behandeling van schizofrenie bij patiënten die eerder adequaat waren behandeld met ofwel éénmaandelijkse injecties met paliperidonpalmitaat gedurende ten minste 4 maanden ofwel met driemaandelijkse injecties met paliperidonpalmitaat gedurende ten minste één injectiecyclus van 3 maanden, werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, interventionele, multicentrische, non-inferioriteits-, fase III-studie met werkzame controle met parallelle groepen bij volwassen patiënten. De primaire uitkomst was de tijd tot recidief.

De studie kende een open-labelfase die bestond uit screenings-, transitie- en onderhoudsfasen, gevolgd door een 12 maanden durende dubbelblinde fase waarin de patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met ofwel BYANNLI ofwel driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie. 702 adequaat behandelde patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met BYANNLI (478 patiënten) of driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (224 patiënten). De patiënten kregen ofwel 2 injectiecycli met BYANNLI (4 injecties in totaal; BYANNLI afgewisseld met placebo) ofwel 4 driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjecties om de 3 maanden met regelmatig geplande bezoeken tussen de injecties door gedurende de studieduur van 12 maanden. Tijdens de dubbelblinde fase was dosisaanpassing niet toegestaan. De patiënten bleven in deze fase tot ze een recidief doormaakten of aan beëindigings-/terugtrekkingscriteria voldeden, of tot het moment dat de studie werd beëindigd.

7,5% van de patiënten in de groep behandeld met BYANNLI en 4,9% van de patiënten in de groep behandeld met de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie maakten een recidief door tijdens de 12 maanden durende dubbelblinde fase, waarbij het geschatte verschil op basis van Kaplan-Meier (BYANNLI – driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie) 2,9% was (95%-BI: -1,1% tot 6,8%). De Kaplan-Meier-plot (met puntsgewijze 95%-betrouwbaarheidsbanden) van de tijd vanaf randomisatie tot dreigend recidief tijdens de 12 maanden durende dubbelblinde fase met werkzame controle voor BYANNLI 700 en 1.000 mg en voor de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie met 350 mg en 525 mg is weergegeven in figuur 1.



Figuur 1: Kaplan-Meier-plot (met puntsgewijze 95%-betrouwbaarheidsbanden) van percentage proefpersonen zonder recidief

De werkzaamheidsresultaten waren in beide behandelingsgroepen consistent over de populatiesubgroepen (geslacht, leeftijd en ras).

Vastgesteld werd dat de werkzaamheid van BYANNLI non-inferieur was aan de werkzaamheid van driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie bij volwassenen met een DSM-5-diagnose van schizofrenie. De bovenste betrouwbaarheidsgrens van het 95%-BI (6,8%) was lager dan 10%, de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge.

<u>Pediatrische patiënten</u>

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BYANNLI in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische gegevens van BYANNLI zijn weergegeven na uitsluitend toediening in de bilspier.

Absorptie en distributie

Vanwege zijn extreem lage oplosbaarheid in water lost de zesmaandelijkse formulering van paliperidonpalmitaat langzaam op na intramusculaire injectie voordat het wordt gehydrolyseerd tot paliperidon en wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie. De afgifte van de werkzame stof na een eenmalige dosis van de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie begint al op dag 1 en duurt tot wel 18 maanden. De afgifte van BYANNLI duurt naar verwachting langer. Paliperidon-plasmaconcentraties zijn slechts tot 6 maanden na toediening van BYANNLI onderzocht. Op basis van populatiefarmacokinetische simulaties zullen paliperidonconcentraties na een eenmalige dosis van 1.000 mg BYANNLI naar verwachting tot ongeveer 4 jaar in het plasma blijven. De concentratie paliperidon die ongeveer 4 jaar na een eenmalige dosis van 1.000 mg BYANNLI nog in de circulatie aanwezig is, zal naar verwachting laag zijn (< 1% van de gemiddelde niveaus bij *steady-state*).

De gegevens die in deze paragraaf gepresenteerd worden, zijn gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse. Na één enkele injectie van BYANNLI in de bilspier in doses van 700 en 1.000 mg stijgen de plasmaconcentraties van paliperidon geleidelijk en bereiken ze de voorspelde maximale plasmaconcentraties op respectievelijk dag 33 en dag 35. Het afgifteprofiel en het doseringsschema van BYANNLI resulteren in aanhoudende therapeutische concentraties gedurende 6 maanden. De C_{max} en $AUC_{6\ maanden}$ van BYANNLI waren ongeveer evenredig met de dosis over een dosisbereik van 700-1.000 mg. De mediane *steady-state* piek-dalratio is ongeveer 3,0.

De plasma-eiwitbinding van racemisch paliperidon is 74%.

Biotransformatie en eliminatie

In een studie met oraal ^{14}C-paliperidon met onmiddellijke afgifte werd één week na orale inname van één enkele dosis van 1 mg ^{14}C-paliperidon met onmiddellijke afgifte 59% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit toont aan dat paliperidon geen uitgebreide metabolisatie in de lever ondergaat. Van de toegediende radioactiviteit werd ongeveer 80% in de urine teruggevonden en 11% in de feces. *In vivo* zijn vier afbraakroutes gevonden: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering en benzisoxazol-splitsing. Geen van deze routes is verantwoordelijk voor afbraak van meer dan 10% van de dosis. Hoewel *in vitro*-studies doen vermoeden dat CYP2D6 en CYP3A4 een rol spelen bij de afbraak van paliperidon, is er geen bewijs *in vivo* dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Populatiefarmacokinetische analyses toonden na toediening van oraal paliperidon geen detecteerbare verschillen aan in de schijnbare klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6-substraten. *In vitro*-studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt.

In vitro-studies hebben aangetoond dat paliperidon een substraat is van P-gp en een zwakke remmer van P-gp in hoge concentraties. Er zijn geen *in vivo*-gegevens beschikbaar en de klinische relevantie is niet bekend.

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse wordt de mediane schijnbare halfwaardetijd van paliperidon na toediening van BYANNLI in de bilspier in doses van 700 en 1.000 mg geschat op respectievelijk 148 en 159 dagen.

Langwerkende zesmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie versus andere formuleringen van paliperidon

BYANNLI is ontwikkeld voor het afgeven van paliperidon over een periode van 6 maanden, terwijl de éénmaandelijkse of driemaandelijkse producten respectievelijk iedere maand of iedere drie maanden worden toegediend. BYANNLI-doses van 700 mg en 1.000 mg resulteren in blootstellingen aan paliperidon die vergelijkbaar zijn met blootstellingen die worden verkregen met de overeenkomstige doses van de éénmaandelijkse of driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjecties of de overeenkomstige eenmaaldaagse doses van paliperidontabletten met verlengde afgifte (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. Hoewel BYANNLI niet werd onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie, is een dosisaanpassing bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie niet nodig. In een studie met oraal paliperidon bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) waren de plasmaconcentraties van het vrije paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Paliperidon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

BYANNLI is niet systematisch onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het gebruik van een eenmalige orale tablet paliperidon 3 mg met verlengde afgifte werd onderzocht bij personen met verschillende gradaties van nierfunctie. De eliminatie van paliperidon verminderde bij afnemende geschatte creatinineklaring. De totale klaring van paliperidon bij personen met een verminderde nierfunctie bleek gemiddeld met 32% afgenomen bij milde (CrCl = 50 tot ≤ 80 ml/min), met 64% bij matige (CrCl = 30 tot ≤ 50 ml/min) en met 71% bij ernstige (CrCl = 10 tot < 30 ml/min) nierinsufficiëntie, hetgeen gemiddeld overeenkomt met respectievelijk een 1,5-, 2,6- en 4,8-voudig toegenomen blootstelling (AUC_{inf}) ten opzichte van gezonde personen.

Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse toonde geen bewijs voor leeftijdgerelateerde farmacokinetische verschillen.

Body Mass Index (BMI)/lichaamsgewicht

Bij personen met overgewicht of obesitas werd een lagere C_{max} waargenomen. Bij de schijnbare *steady-state* met BYANNLI waren de dalconcentraties vergelijkbaar tussen personen met een normaal gewicht, met overgewicht en met obesitas.

Ras

Farmacokinetische analyse toonde geen bewijs voor klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen rassen.

Geslacht

Populatiefarmacokinetische analyse toonde geen bewijs voor verschillen in de farmacokinetiek met betrekking tot het geslacht.

Rookgedrag

Op basis van *in vitro*-studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect moeten hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Het effect van roken op de farmacokinetiek van paliperidon werd met BYANNLI niet bestudeerd. Een

populatiefarmacokinetische analyse op basis van gegevens met orale paliperidontabletten met verlengde afgifte toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is echter niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat (de éénmaandelijkse formulering) en oraal toegediende paliperidon bij ratten en honden hebben voornamelijk farmacologische effecten aangetoond, zoals sedatie en prolactinegemedieerde effecten op de borstklieren en de genitaliën. Bij dieren die werden behandeld met paliperidonpalmitaat werd een ontstekingsreactie gezien op de plaats van de intramusculaire injectie. Nu en dan trad abcesvorming op.

In reproductiestudies bij de rat met oraal risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidon, werden bijwerkingen gezien op het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Er werd geen embryotoxiciteit of misvorming gezien na intramusculaire toediening van paliperidonpalmitaat aan zwangere ratten tot de hoogste dosis (160 mg/kg/dag), wat overeenkomt met 1,6 keer het blootstellingsniveau bij de mens met de maximaal aanbevolen dosis van 1.000 mg. Andere dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten veroorzaakt op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen.

Paliperidonpalmitaat en paliperidon waren niet genotoxisch. Bij carcinogeniteitsonderzoek met oraal risperidon bij ratten en muizen werd een toename gezien van hypofyse-adenomen (bij muizen), endocriene pancreasadenomen (bij ratten) en adenomen van de borstklieren (bij beide soorten). De carcinogene potentie van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat werd beoordeeld bij ratten. Er was een statistisch significante toename in borstklieradenocarcinomen bij vrouwtjesratten met 10, 30 en 60 mg/kg/maand. Mannelijke ratten lieten een statistisch significante stijging zien in borstklieradenomen en -carcinomen met 30 en 60 mg/kg/maand, wat 0,3 en 0,6 maal het blootstellingsniveau is bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens van 1.000 mg. Deze tumoren kunnen te maken hebben met het langdurige dopamine-D2-antagonisme en de hyperprolactinemie. De relevantie van deze gegevens over tumoren bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20
Polyethyleenglycol 4.000
Citroenzuurmonohydraat
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-regulering)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Horizontaal vervoeren en opslaan. Zie de pijlen op de doos van het product voor de juiste oriëntatie.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

700 mg
3,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, zuigerstang, eindstop en dop (broombutylrubber) met een dunwandige 20G 1½ inch veiligheidsnaald (0,9 mm × 38 mm).

1.000 mg
5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, zuigerstang, eindstop en dop (broombutylrubber) met een dunwandige 20G 1½ inch veiligheidsnaald (0,9 mm × 38 mm).

Verpakkingsgroottes:
Verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 1 naald

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit product horizontaal vervoeren en opslaan om dit sterk geconcentreerde product beter te kunnen resuspenderen en om verstopping van de naald te voorkomen.
De spuit gedurende minstens 15 seconden zeer snel schudden, even wachten en vervolgens nog eens 15 seconden schudden. De suspensie dient voorafgaand aan injectie visueel geïnspecteerd te worden. Na goed mengen ziet het product er homogeen, dik en melkachtig wit uit. Volledige instructies voor het gebruik en het hanteren van BYANNLI worden gegeven in de bijsluiter (zie *Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*).
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1453/007
EU/1/20/1453/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juni 2020
Datum van laatste verlenging: 30 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/06/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.