ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BYANNLI 700 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułkostrzykawce
BYANNLI 1000 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

700 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułkostrzykawka zawiera 1092 mg palmitynianu paliperydonu w 3,5 ml zawiesiny, co odpowiada 700 mg paliperydonu

1000 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułkostrzykawka zawiera 1560 mg palmitynianu paliperydonu w 5 ml zawiesiny, co odpowiada 1000 mg paliperydonu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (płyn do wstrzykiwań).
Zawiesina ma kolor biały do białawego (kolor złamanej bieli). Odczyn pH zawiesiny jest obojętny (około 7,0).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BYANNLI we wstrzyknięciach podawanych co 6 miesięcy jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów stabilnych klinicznie podczas leczenia palmitynianem paliperydonu we wstrzyknięciach podawanych co 1 miesiąc lub co 3 miesiące (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów ustabilizowanych klinicznie palmitynianem paliperydonu, podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc w dawkach 100 mg lub 150 mg (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) lub palmitynianem paliperydonu, podawanym we wstrzyknięciach co 3 miesiące w dawkach 350 mg lub 525 mg (przez co najmniej jeden cykl) i niewymagających dostosowania dawki, można zmienić terapię na palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 6 miesięcy.

Produkt leczniczy BYANNLI u pacjentów ustabilizowanych klinicznie palmitynianem paliperydonu, podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc
Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym BYANNLI należy zastąpić nim następną zaplanowaną dawkę palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (±7 dni). W celu ustalenia odpowiedniej dawki podtrzymującej zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania produktu BYANNLI dwie ostatnie dawki palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc były tej samej mocy. Dawka produktu leczniczego BYANNLI powinna wynikać z wcześniej stosowanej dawki palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, co przedstawiono w poniższej tabeli:

Zamiana na produkt leczniczy BYANNLI u ustabilizowanych klinicznie pacjentów leczonych palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc

Ostatnia dawka palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc	Inicjująca dawka produktu leczniczego BYANNLI*
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

* Brak równoważnej dawki produktu leczniczego BYANNLI dla dawek 25 mg, 50 mg lub 75 mg palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Nie badano takich dawek.

Produkt leczniczy BYANNLI u pacjentów ustabilizowanych klinicznie palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 3 miesiące
Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym BYANNLI należy zastąpić nim następną zaplanowaną dawkę palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące (±14 dni). Dawka produktu leczniczego BYANNLI powinna wynikać z wcześniej stosowanej dawki palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, co przedstawiono w poniższej tabeli:

Zamiana na produkt leczniczy BYANNLI u ustabilizowanych klinicznie pacjentów leczonych palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 3 miesiące

Ostatnia dawka palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące	Inicjująca dawka produktu leczniczego BYANNLI*
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

***** Brak równoważnej dawki produktu leczniczego BYANNLI dla dawek 175 mg lub 263 mg palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące. Nie badano takich dawek.

Po dawce inicjującej, produkt leczniczy BYANNLI należy podawać co 6 miesięcy. W razie potrzeby pacjenci mogą otrzymać wstrzyknięcie do 2 tygodni przed lub do 3 tygodni po 6-miesięcznym terminie. (patrz także akapit *Pominięta dawka*).

W razie potrzeby dostosowanie dawki produktu leczniczego BYANNLI można przeprowadzać co 6 miesięcy w zakresie dawek 700 mg do 1000 mg, opierając się na indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności. Z powodu przedłużonego uwalniania produktu leczniczego BYANNLI reakcja pacjenta na zmienioną dawkę może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach (patrz punkt 5.2). Jeśli objawy nadal występują, należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Zamiana z innych leków przeciwpsychotycznych
Nie należy bezpośrednio zamieniać leczenia z innych leków przeciwpsychotycznych, ponieważ leczenie produktem BYANNLI można rozpoczynać dopiero po ustabilizowaniu pacjenta palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 3 miesiace lub co 1 miesiąc.

Zamiana z produktu BYANNLI na inne leki przeciwpsychotyczne
W razie zakończenia podawania produktu leczniczego BYANNLI, należy wziąć pod uwagę jego przedłużone uwalnianie.

Zamiana z produktu BYANNLI na palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc
W celu zamiany produktu leczniczego BYANNLI na palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, należy zastąpić nim następną zaplanowaną iniekcję produktu leczniczego BYANNLI, co przedstawiono w poniższej tabeli. Nie jest wymagany schemat dawkowania inicjującego, opisany w Charakterystyce Produktu Leczniczego palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Następnie należy kontynuować stosowanie palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania opisanymi w jego Charakterystyce Produktu Lczniczego.

Dawki palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc u pacjentów przestawianych z leczenia produktem leczniczym BYANNLI

Ostatnia dawka produktu leczniczego BYANNLI	Dawka, od której 6 miesięcy później należy rozpocząć wstrzykiwanie paliperydonu co 1 miesiąc
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

Zamiana z produktu BYANNLI na palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące
W celu zamiany produktu leczniczego BYANNLI na palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące, należy zastąpić nim następną zaplanowaną iniekcję produktu leczniczego BYANNLI, co przedstawiono w poniższej tabeli. Nie jest wymagany schemat dawkowania inicjującego, opisany w Charakterystyce Produktu Leczniczego palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące. Następnie należy kontynuować stosowanie palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania opisanymi w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dawki palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące u pacjentów przestawianych z leczenia produktem leczniczym BYANNLI

Ostatnia dawka produktu leczniczego BYANNLI	Dawka, od której 6 miesięcy później należy rozpocząć wstrzykiwanie paliperydonu co 3 miesiące
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

Zamiana z produktu leczniczego BYANNLI na paliperydon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, przyjmowanych raz na dobę
W celu zamiany produktu leczniczego BYANNLI na paliperydon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, należy rozpocząć codzienne przyjmowanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu po 6 miesiącach od ostatniej iniekcji produktu leczniczego BYANNLI i kontynuować ich przyjmowanie zgodnie z poniższą tabelą. Pacjenci wcześniej ustabilizowani na różnych dawkach produktu leczniczego BYANNLI mogą uzyskać podobne ekspozycje na paliperydon po zastosowaniu go w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, zgodnie z następującymi schematami zamiany:

Dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów stosujących dotychczas produkt leczniczy BYANNLI*

Ostatnia dawka produktu leczniczego BYANNLI	Miesiące po ostatniej dawce produktu leczniczego BYANNLI		
	6 do 9 miesięcy	Ponad 9 miesięcy do 12 miesięcy	Ponad 12 miesięcy
	Dawka dobowa paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Wszystkie dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowane raz na dobę należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę różne czynniki, takie jak: przyczyny zamiany, odpowiedź na poprzednie leczenie paliperydonem, nasilenie objawów psychotycznych i (lub) skłonność do występowania działań niepożądanych.

Pominięta dawka

Okno dawkowania
Produkt leczniczy BYANNLI należy podawać we wstrzyknięciach co 6 miesięcy. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjenci mogą otrzymywać wstrzyknięcie w okresie do 2 tygodni przed lub do 3 tygodni po upłynięciu zaplanowanego 6-miesięcznego terminu.

Pominięte dawki

Jeśli pominięto zaplanowaną dawkę, a od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło:	Postępowanie
Do 6 miesięcy i 3 tygodni	Produkt BYANNLI podać tak szybko jak to możliwe, a następnie kontynuować schemat 6-miesięczny.
>6 miesięcy i 3 tygodnie do <8 miesięcy	Nie należy wstrzykiwać produktu leczniczego BYANNLI. Zastosować zalecany schemat wznawiania leczenia palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, jak pokazano w tabeli poniżej.
≥8 miesięcy do ≤11 miesięcy	Nie należy wstrzykiwać produktu leczniczego BYANNLI. Zastosować zalecany schemat wznawiania leczenia palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, jak pokazano w tabeli poniżej.
>11 miesięcy	Nie należy wstrzykiwać produktu leczniczego BYANNLI. Wznowić leczenie palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, zgodnie z Charakterysyką Produktu Leczniczego. Stosowanie produktu leczniczego BYANNLI można wznowić u ustabilizowanego klinicznie pacjenta leczonego przez okres 4 miesięcy lub dłużej palmitynianem paliperydonu, podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc,

Zalecany schemat wznawiania leczenia po przerwie w podawaniu produktu leczniczego BYANNLI, trwającej >6 miesięcy i 3 tygodnie do <8 miesięcy		
Ostatnia dawka produktu leczniczego BYANNLI	Podać palmitynian paliperydonu do wstrzykiwania co 1 miesiąc (do mięśnia naramiennego[a])	Następnie podać produkt BYANNLI (do mięśnia pośladkowego)
	Dzień 1.	1 miesiąc po dniu 1.
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

Zalecany schemat wznawiania leczenia po przerwie w podawaniu produktu leczniczego BYANNLI, trwającej ≥8 miesięcy do ≤11 miesięcy			
Ostatnia dawka produktu leczniczego BYANNLI	Podać dawki palmitynianu paliperydonu do wstrzykiwania co 1 miesiąc (do mięśnia naramiennego[a])		Następnie podać produkt BYANNLI (do mięśnia pośladkowego)
	Dzień 1.	Dzień 8.	1 miesiąc po dniu 8.
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

[a] Zobacz także *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego* dla palmitynianu paliperydonu stosowanego co 1 miesiąc w celu wyboru igły do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego na podstawie masy ciała.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u osób w wieku >65 lat.

Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego BYANNLI u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo, jak u młodszych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ jednak u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być zaburzona, należy sprawdzić zalecenia poniżej dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek
Chociaż nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego BYANNLI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, stężenie w osoczu paliperydonu podawanego doustnie jest u nich zwiększone (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥50 do ≤80 ml/min), ustabilizowani na paliperydonie palmitynianu, podawanym w dawce 100 mg we wstrzyknięciach co 1 miesiąc lub paliperydonie palmitynianu podawanym w dawce 350 mg we wstrzyknięciach co 3 miesiące, mogą być przestawieni na produkt BYANNLI tylko w dawce 700 mg. Dawka 1000 mg produktu leczniczego BYANNLI nie jest zalecana u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego BYANNLI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (klirens kreatyniny <50 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano stosowania produktu BYANNLI u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperydonu, u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperydonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego BYANNLI u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy BYANNLI jest przeznaczony wyłącznie do podawania do mięśnia pośladkowego. Nie wolno go podawać żadną inną drogą. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik personelu medycznego. Należy podawać pełną dawkę w pojedynczym wstrzyknięciu. Produkt należy wstrzykiwać powoli, głęboko, w górny zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego. W razie wystąpienia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, należy przy kolejnych podaniach rozważyć zamianę między dwoma mięśniami pośladkowymi (patrz punkt 4.8).

Do podawania produktu leczniczego BYANNLI służy cienkościenna igła 1½ cala, 20G (0,9 mm × 38 mm), niezależnie od masy ciała. BYANNLI należy podawać wyłącznie za pomocą cienkościennej igły, dołączonej do opakowania produktu BYANNLI. Podczas podawania produktu BYANNLI nie wolno używać igieł z opakowania palmitynianu paliperydonu do wstrzykiwania co 3 miesiące lub co 1 miesiąc, ani innych, dostępnych w handlu igieł (patrz *Informacje przeznaczone dla pracowników ochrony zdrowia*).

Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo zawartość ampułkostrzykawki pod kątem obecności ciał obcych i przebarwień. Ten mocno stężony produkt wymaga wykonania określonych czynności w celu pełnego odtworzenia zawiesiny.

Ważne, aby **wstrząsać strzykawką z nasadką końcówki strzykawki skierowaną do góry**, wykonując **bardzo szybkie** ruchy w górę i w dół przy rozluźnionym nadgarstku, **przez co najmniej 15 sekund. Następnie należy krótko odczekać i wstrząsać ponownie** w ten sam sposób, wykonując **bardzo szybkie** ruchy w górę i w dół przy rozluźnionym nadgarstku przez **kolejne 15 sekund**, aby

odtworzyć zawiesinę produktu leczniczego. **Należy natychmiast przystąpić do wstrzykiwania produktu BYANNLI**. Jeśli do momentu podania wstrzyknięcia upłynie więcej niż pięć minut, należy ponownie wstrząsnąć strzykawką, jak powyżej, w celu ponownego odtworzenia zawiesiny produktu leczniczego (*patrz Informacje przeznaczone dla pracowników ochrony zdrowia*).

Niepełne podanie
Produkt leczniczy BYANNLI jest silnie skoncentrowany i wymaga wykonania określonych czynności w celu pełnego odtworzenia zawiesiny i zapobiegnięcia zatkania igły podczas wstrzykiwania. Prawidłowe wstrząsanie może zmniejszyć prawdopodobieństwo niekompletnego wstrzyknięcia. Transport i przechowywanie opakowania w pozycji poziomej zwiększa możliwość odtworzenia zawiesiny tego mocno stężonego produktu. Aby uniknąć niepełnego wstrzyknięcia, należy postępować zgodnie ze szczegółowymi informacjami zawartymi w *Informacjach przeznaczonych dla pracowników ochrony zdrowia*.

W razie niepełnego wstrzyknięcia dawki, nie należy ponownie wstrzykiwać produktu pozostałego w strzykawce ani podawać kolejnej dawki, ponieważ trudno jest oszacować ile dawki rzeczywiście podano. Pacjent powinien być ściśle monitorowany i prowadzony w sposób odpowiedni z klinicznego punktu widzenia, aż do następnego zaplanowanego 6-miesięcznego wstrzyknięcia produktu BYANNLI.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychotycznym

Produktu leczniczego BYANNLI nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychotycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisywany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie NMS (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać podawanie paliperydonu. Należy uwzględnić długotrwałe działanie produktu leczniczego BYANNLI.

Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych wobec receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) twarzy. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu. Należy uwzględnić długotrwałe działanie produktu leczniczego BYANNLI

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i paliperydon, gdyż mogą wystąpić objawy pozapiramidowe podczas dostosowywania dawki jednego lub obu produktów leczniczych. Zaleca się stopniowe odstawianie terapii lekami stymulującymi (patrz punkt 4.5).

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania paliperydonu stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Pacjentów z istotną klinicznie małą liczbą leukocytów lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego BYANNLI przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować pod kątem gorączki lub innych objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażenia, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów <1 x 10^9/l) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego BYANNLI i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy. Należy uwzględnić długotrwałe działanie produktu leczniczego BYANNLI.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić nawet u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustny rysperydon lub doustny paliperydon (patrz punkt 4.8).

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy, w tym śpiączkę cukrzycową i kwasicę ketonową. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. Pacjentów leczonych produktem leczniczym BYANNLI, należy obserwować pod kątem występowania objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania produktu BYANNLI zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała.
Należy regularnie kontrolować masę ciała (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów z nowotworami zależnymi od prolaktyny

Badania hodowli tkankowych sugerują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Chociaż w badaniach klinicznych i epidemiologicznych nie wykazano dotychczas wyraźnego związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentek z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z wcześniej występującym nowotworem, który może być zależny od prolaktyny.

Hipotonia ortostatyczna

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną. Produkt leczniczy BYANNLI należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem serca albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego BYANNLI u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżać próg drgawkowy.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenia paliperydonu w osoczu są zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥50 ml/min do ≤80 ml/min), ustabilizowani palmitynianiem paliperydonu podawanym we wstrzyknięcich co 1 miesiąc lub co 3 miesiące, mogą być przestawieni na produkt BYANNLI (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania dawki 1000 mg produktu BYANNLI u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego BYANNLI u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugh). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania produktu leczniczego BYANNLI u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego BYANNLI u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem ze względu na zwiększone ryzyko ogólnej śmiertelności i działań niepożadanych naczyniowo-mózgowych.

Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

Śmiertelność ogólna
W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną, w grupie pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, arypiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, stwierdzono większe ryzyko zgonu niż w grupie placebo. Wśród pacjentów leczonych rysperydonem śmiertelność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% u pacjentów przyjmujących placebo.

Naczyniowo-mózgowe działania niepożądane
W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, arypiprazol i olanzapinę, wystąpiło około 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych działań niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego (DLB)

Lekarz przepisujący produkt leczniczy BYANNLI pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem DLB (ang. *Dementia with Lewy Bodies*) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia NMS, jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy paliperydon) o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego BYANNLI pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty VTE (ang. *venous thromboembolism*). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym BYANNLI należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania produktu u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i nowotwór mózgu.

Sposób podawania

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego BYANNLI do naczynia krwionośnego.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS)

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a-adrenergiczne, takie jak BYANNLI, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS, ang. *Intraoperative Floppy iris Syndrome*) (patrz punkt 4.8).

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa 1 przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się zachowanie ostrożności w razie przepisywania produktu leczniczego BYANNLI wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, np. lekami przeciwarytmicznymi klasy IA (np. chinidyną, dyzopiramidem) i klasy III (np. amiodaronem, sotalolem), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi antybiotykami (np. fluorochinolonami), niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi, a także niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochiną). Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Możliwość wpływu produktu leczniczego BYANNLI na inne leki

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych paliperydonu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P-450.

Biorąc pod uwagę zasadniczy wpływ paliperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy BYANNLI w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, np. anksjolitykami, większością leków przeciwpsychotycznych, lekami nasennymi, opioidami itp. lub alkoholem.

Paliperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie leków wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków.

Z powodu możliwości wywoływania hipotonii ortostatycznej (patrz punkt 4.4), można zaobserwować efekt addytywny w przypadku stosowania produktu leczniczego BYANNLI wraz z innymi produktami leczniczymi o takim samym działaniu, np. innymi lekami przeciwpsychotycznymi, lekami trójpierścieniowymi.

Zaleca się ostrożność, jeśli paliperydon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy (tj. fenotiazynami lub butyrofenonami, lekami trójpierścieniowymi lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadolem, meflochiną itp.).

Jednoczesne doustne podawanie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym (12 mg raz na dobę) wraz z tabletkami diwalproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu (od 500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie wpływało na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego BYANNLI i litu, jednak jest ona mało prawdopodobna.

Możliwość wpływu innych leków na produkt leczniczy BYANNLI

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie paliperydonu w minimalnym stopniu mogą uczestniczyć enzymy CYP2D6 i CYP3A4, nie ma jednak wyników badań *in vitro* ani *in vivo* wskazujących, że te izoenzymy odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie paliperydonu. Jednoczesne podawanie doustne paliperydonu z paroksetyną, silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperydonu.

Jednoczesne podawanie doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wraz z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie średniej wartości C_{max} w stanie stacjonarnym oraz wartości AUC paliperydonu o około 37%. Jest to w znacznym stopniu spowodowane zwiększeniem o 35% klirensu nerkowego paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku pobudzenia przez karbamazepinę aktywności glikoproteiny P (P-gp) znajdującej się w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalonej z moczem w postaci niezmienionej sugeruje niewielki wpływ na metabolizm zależny od enzymów CYP lub dostępność biologiczną paliperydonu w przypadku skojarzonego stosowania z karbamazepiną. Większe spadki stężenia paliperydonu w osoczu mogą nastąpić po większych dawkach karbamazepiny. Rozpoczynając stosowanie karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego BYANNLI należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zwiększyć. I odwrotnie, w przypadku przerwania stosowania karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego BYANNLI należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zmniejszyć. Należy uwzględnić długotrwałe działanie produktu leczniczego BYANNLI.

Jednoczesne doustne podawanie pojedynczej dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (12 mg) wraz z diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwie tabletki 500 mg raz na dobę) spowodowało zwiększenie o ok. 50% wartości C_{max} i AUC

paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego wchłaniania po podaniu doustnym. Ponieważ nie zaobserwowano wpływu na klirens ogólnoustrojowy, nie oczekuje się istotnej klinicznie interakcji między diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktem leczniczym BYANNLI podawanym do mięśnia pośladkowego. Nie zbadano tej interakcji w przypadku stosowania produktu leczniczego BYANNLI.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego BYANNLI z rysperydonem lub paliperydonem podawanym doustnie.

Ponieważ paliperydon jest głównym czynnym metabolitem rysperydonu, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania przez dłuższy czas rysperydonu lub doustnego paliperydonu z produktem leczniczym BYANNLI. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu BYANNLI jednocześnie z innymi lekami przeciwpsychotycznymi są ograniczone.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego BYANNLI z lekami psychostymulującymi

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np. metylofenidatu) z paliperydonem może prowadzić do wystąpienia objawów pozapiramidowych po zmianie jednego lub obu leków (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Przewiduje się, że ekspozycja na paliperydon w osoczu po podaniu pojedynczej dawki produktu BYANNLI utrzymuje się przez okres do 4 lat (patrz punkt 5.2). Należy to wziąć pod uwagę podczas rozpoczynania leczenia u kobiet w wieku rozrodczym, uwzględniając możliwość zajścia w ciążę w przyszłości lub karmienia piersią. Produkt BYANNLI może być stosowany u kobiet planujących ciążę tylko w razie zdecydowanej konieczności.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperydonu podczas ciąży. Podawany domięśniowo palmitynian paliperydonu i podawany doustnie paliperydon nie wywoływały wad rozwojowych w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jednak zaobserwowano inne rodzaje szkodliwego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). Noworodki narażone na działanie paliperydonu w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Paliperydon był wykrywany w osoczu do 18 miesięcy po podaniu pojedynczej dawki palmitynianu paliperydonu przeznaczonego do wstrzykiwania co 3 miesiące. Szacuje się, że ekspozycja na paliperydon w osoczu po podaniu pojedynczej dawki produktu BYANNLI utrzymuje się przez okres do 4 lat (patrz punkt 5.2). Narażenie matki na produkt BYANNLI przed ciążą i w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych u noworodka. Produktu BYANNLI nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Paliperydon jest wydzielany do mleka u ludzi w takiej ilości, że prawdopodobne jest działanie na niemowlę karmione piersią w przypadku podawania dawek terapeutycznych kobietom karmiącym piersią. Ponieważ przewiduje się, że pojedyncza dawka produktu BYANNLI pozostanie w osoczu przez okres do 4 lat (patrz punkt 5.2), niemowlęta karmione piersią mogą być zagrożone nawet po podaniu produktu BYANNLI na długo przed karmieniem piersią. Pacjentki obecnie leczone lub które w ciągu ostatnich 4 lat były leczone produktem BYANNLI nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Paliperydon wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok, wiążące się z objawami takimi jak sedacja, senność, omdlenia, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego BYANNLI.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u ≥5% pacjentów w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniu klinicznym z aktywną kontrolą produktu BYANNLI były: zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie masy ciała, ból głowy i parkinsonizm.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania paliperydonu zgodnie z kategoriami częstości występowania w badaniach klinicznych palmitynianu paliperydonu. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane leku**				
	Częstość				
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Nieznana[a]**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, grypa	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie ucha, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, ropień podskórny	zakażenie oka, zapalenie skóry wywołane przez roztocza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zmniejszenie liczby leukocytów, niedokrwistość	neutropenia, trombocytopenia, zwiększenie liczby eozynofilów	agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość		reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia [b]		nieprawidłowe wydzielanie hormonu anty-diuretycznego, obecność glukozy w moczu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu	cukrzyca[d], hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, jadłowstręt, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	cukrzycowa kwasica ketonowa, hipoglikemia, polidypsja	zatrucie wodne
Zaburzenia psychiczne	bezsenność[e]	pobudzenie, depresja, lęk	zaburzenia snu, mania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	katatonia, stan splątania, somnambulizm, przytępiony afekt, anorgazmia	zaburzenia odżywiania związane ze snem
Zaburzenia układu nerwowego		parkinsonizm[c], akatyzja[c], sedacja/senność, dystonia[c], zawroty głowy, dyskineza[c], drżenie, ból głowy	późne dyskinezy, omdlenia, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, napady drgawkowe[e], zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, kiwanie głową	śpiączka cukrzycowa
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, suche oko	jaskra, zaburzenia ruchów gałki ocznej, rotacyjne ruchy gałek ocznych, światłowstręt, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny)
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		

Zaburzenia serca		tachykardia	blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodnictwa, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	migotanie przedsionków, niemiarowość zatokowa	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, napady zaczerwienienia	niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	duszność, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	zespół bezdechu śródsennego, zastój krwi w płucach, przekrwienie dróg oddechowych, rzężenia, świszczący oddech	hiperwentylacja, zachłystowe zapalenie płuc, dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, ból zęba	dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia	zapalenie trzustki, mechaniczna częściowa niedrożność jelit, obrzęk języka, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie warg	całkowita niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności gamma-glutamylo-transferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		żółtaczka
, Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pokrzywka, świąd, wysypka, łysienie, wyprysk, sucha skóra, rumień, trądzik	wysypka polekowa, hiperkeratoza, łojotokowe zapalenie skóry, łupież	zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczynioruchowy, przebarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśniowo-szkieletowy, bóle pleców, ból stawów	zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, skurcze mięśni, sztywność stawów, osłabienie mięśni	rabdomioliza, obrzęk stawów	nieprawidłowa postawa ciała
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu, częstomocz, dysuria	zastój moczu	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					zespół odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.6)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		brak miesiączki,	zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia miesiączkowania[e] ginekomastia, mlekotok, zaburzenia seksualne, ból piersi	priapizm, dyskomfort piersi, obrzmienie piersi, powiększenie piersi, wydzielina z pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, astenia, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	obrzęk twarzy, obrzęk[c], zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, stwardnienie	hipotermia, dreszcze, pragnienie, zespół odstawienia leku, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, torbiel w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia	zmniejszenie temperatury ciała, martwica w miejscu wstrzyknięcia, owrzodzenie w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			upadek		

[a] Częstość występowania tych działań niepożądanych została zakwalifikowana jako „nieznana”, gdyż nie stwierdzano ich w badaniach klinicznych palmitynianu paliperydonu. Pochodziły one albo ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, których częstości nie da się określić, albo z danych dotyczących rysperydonu (jakiejkolwiek postaci) lub doustnego paliperydonu uzyskanych z badań klinicznych i (lub) zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

[b] Patrz poniżej „Hiperprolaktynemia”.

[c] Patrz poniżej „Objawy pozapiramidowe”.

[d] W badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,32% osób leczonych palmitynianem paliperydonu do wstrzykiwania co 1 miesiąc w porównaniu do 0,39% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,65% u wszystkich osób leczonych palmitynianem paliperydonu do wstrzykiwania co 1 miesiąc.

[e] **Bezsenność obejmuje:** trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Napady drgawkowe obejmują:** uogólniony napad toniczno-kloniczny; **Obrzęk obejmuje:** obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. **Zaburzenia miesiączkowania obejmują:** opóźnienia miesiączki, nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania postaci farmaceutycznych rysperydonu

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna
Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej po wstrzyknięciu palmitynianu paliperydonu do wstrzykiwania co 1 miesiąc u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postaci rysperydonu lub paliperydonu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W badaniu klinicznym produktu BYANNLI u 10,7% osób stwierdzono działania niepożądane związane z miejscem wstrzyknięcia (4,5% u osób leczonych porównawczym palmitynianem paliperydonu do wstrzykiwania co 3 miesiące (aktywna kontrola)). Żadne z tych zdarzeń nie było ciężkie ani nie doprowadziło do przerwania leczenia. Na podstawie ocen klinicznych badaczy stwardnienie, zaczerwienienie i obrzęk nie występowały lub były łagodne w ≥95% ocen. Ból w

miejscu wstrzyknięcia, oceniany przez uczestników za pomocą wizualnej skali analogowej, był niewielki, a jego nasilenie zmniejszało się w miarę upływu czasu.

Objawy pozapiramidowe (EPS)
W badaniu klinicznym produktu BYANNLI zgłaszano akatyzję, dyskinezę, dystonię, parkinsonizm i drżenie u, odpowiednio, 3,6%, 1,5%, 0,6%, 5,0% i 0,2% uczestników.

EPS uwzględniały łącznie następujące zespoły objawów: parkinsonizm (w tym zaburzenie pozapiramidowe, objawy pozapiramidowe, zjawisko on-and-off, chorobę Parkinsona, kryzys parkinsonowski, nadmierne wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinotok, sztywność typu koła zębatego, bradykinezja, hipokinezja, maskowata twarz, napięcie mięśni, akinezja, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski, nieprawidłowy odruch gładziznowy oraz parkinsonowskie drżenie spoczynkowe), akatyzja (w tym akatyzja, niepokój psychoruchowy, hiperkinezja, zespół niespokojnych nóg), dyskinezy (w tym dyskinezy, pląsawice, zaburzenia ruchowe, drgania mięśni, choreoatetoza, atetozy i mioklonie), dystonie (w tym dystonia, skurcz mięśni szyi, *emprosthotonus*, przełom z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-żuchwowa, uśmiech sardoniczny, tężyczka, wzmożone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, opistotonus, skurcz ustno-gardłowy, pleurototonus, skurcz języka i szczękościsk) oraz drżenie (w tym drżenie, drżenie czynnościowe).

Zmiany masy ciała
W 12-miesięcznym badaniu klinicznym produktu BYANNLI liczbę osób, u których wystąpiła nieprawidłowa procentowa zmiana masy ciała, od wartości początkowej z zastosowaniem podwójnie ślepej próby do punktu końcowego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przedstawiono w poniższej tabeli. Ogólna średnia zmiana masy ciała, od wartości początkowej z zastosowaniem podwójnie ślepej próby do punktu końcowego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła +0,10 kg w grupie BYANNLI i +0,96 kg w grupie otrzymującej palmitynian paliperydonu co 3 miesiące. U osób w wieku 18-25 lat zaobserwowano średnią (SD) zmianę masy ciała o -0,65 (4,955) kg w grupie stosującej produkt leczniczy BYANNLI i o +4,33 (7,112) kg w grupie stosującej palmitynian paliperydonu co 3 miesiące. U osób z nadwagą (BMI 25 do <30) zaobserwowano średnią zmianę masy ciała o -0,53 kg w grupie BYANNLI i +1,15 kg w grupie otrzymującej palmitynian paliperydonu we wstrzyknięciach co 3 miesiące.

Liczba pacjentów z nietypową procentową zmianą masy ciała od punktu początkowego (podwójnie ślepa próba) do punktu końcowego

Procentowa zmiana masy ciała	PP3M[1] (N = 219)	BYANNLI (N = 473)
Zmniejszenie ≥7%	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Zwiększenie ≥7%	29 (13,2%)	50 (10,6%)

[1] PP3M — palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące

Hiperprolaktynemia
W 12-miesięcznym badaniu klinicznym produktu BYANNLI, średnia (SD) zmiana stężenia prolaktyny w stosunku do wartości początkowych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła –2,19 (13,61) µg/l u mężczyzn i –4,83 (34,39) µg/l u kobiet w grupie przyjmującej palmitynian paliperydonu podawany co 6 miesięcy, a w grupie przyjmującej palmitynian paliperydonu podawanego co 3 miesiące wynosiła 1,56 (19,08) µg/l u mężczyzn i 9,03 (40,94) µg/l u kobiet. W fazie z podwójnie ślepą próbą u 3 kobiet (4,3%) w grupie przyjmującej palmitynian paliperydonu co 3 miesiące oraz u 5 kobiet (3,3%) w grupie przyjmującej palmitynian paliperydonu co 6 miesięcy stwierdzono brak miesiączki.

Efekt klasy terapeutycznej

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemiarowości komorowe (migotanie komór, częstoskurcz komorowy), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Zgłaszano przypadki VTE, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (częstość występowania nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół spodziewane objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak znane skutki farmakologiczne związane z przedawkowaniem paliperydonu, tj. senność i sedacja, częstoskurcz i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe. U pacjentów, którzy przedawkowali przyjmowany doustnie paliperydon, zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* oraz migotanie komór. W razie ostrego stanu związanego z przedawkowaniem, należy rozważyć możliwość jednoczesnego wpływu różnych leków.

Postępowanie

Oceniając potrzeby terapeutyczne oraz powrót do zdrowia należy uwzględnić przedłużone uwalnianie produktu leczniczego i długi okres półtrwania paliperydonu. Nie ma swoistego antidotum na paliperydon. Należy zastosować doraźne środki zaradcze. Należy zapewnić i podtrzymywać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenienie i wentylację.

Należy natychmiast rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego, w tym stałe monitorowanie EKG pod kątem potencjalnych niemiarowości. W razie niedociśnienia i zapaści krążeniowej należy podjąć odpowiednie środki zaradcze, takie jak dożylne podawanie płynu i (lub) środków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać środki przeciwcholinergiczne. Należy kontynuować ścisły nadzór i obserwację, aż do wyzdrowienia pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX13

BYANNLI zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (–)-paliperydonu.

Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości tradycyjnych neuroleptyków. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotoninergicznymi 5-HT2 i dopaminergicznymi D2. Blokuje także receptory alfa-1-adrenergiczne i, nieznacznie słabiej receptory H1-histaminergiczne i alfa-2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (–)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

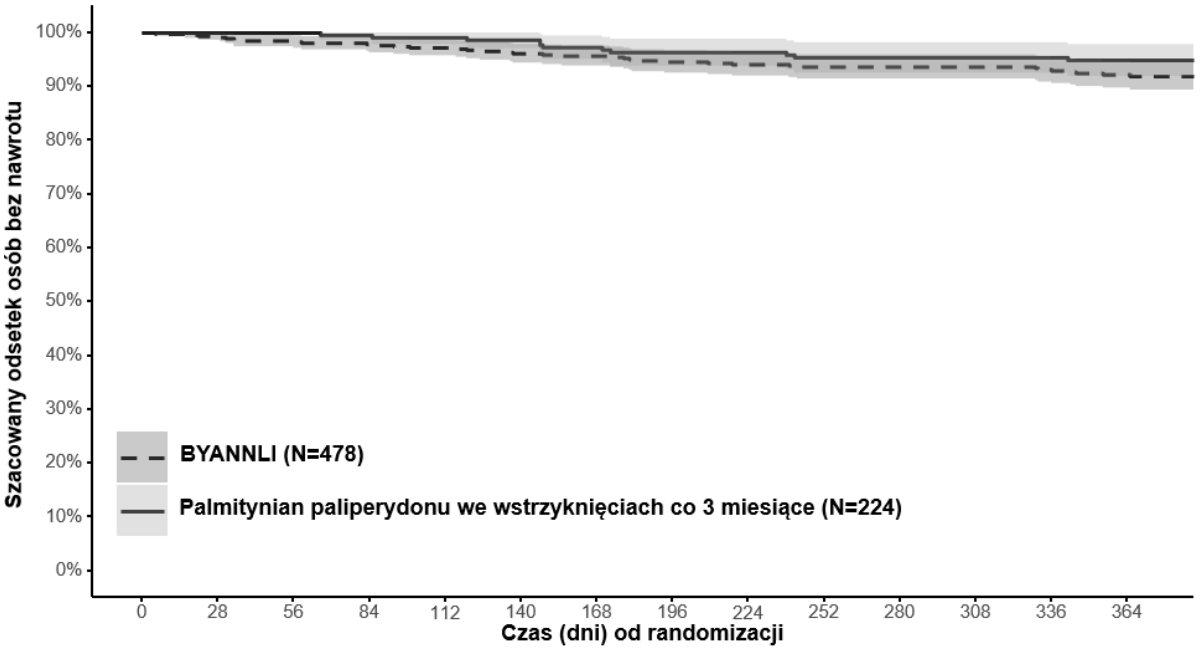
Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D2, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, rzadziej powoduje stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż tradycyjne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego BYANNLI w leczeniu schizofrenii pacjentów ustabilizowanych klinicznie palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc przez co najmniej 4 miesiące lub palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 3 miesiące przez co najmniej jeden 3-miesięczny cykl, oceniano w badaniu fazy 3, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, z aktywną kontrolą, interwencyjnym, z grupą równoległą, wieloośrodkowym, typu-non inferiority u dorosłych pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do nawrotu choroby.

Badanie składało się z fazy otwartej, która obejmowała fazy przesiewową, przejściową i podtrzymującą, a następnie 12-miesięczną fazę z podwójnie ślepą próbą, w której pacjenci byli przydzieleni losowo do grup otrzymujących produkt BYANNLI lub palmitynian paliperydonu do wstrzykiwania co 3 miesiące. 702 odpowiednio leczonych pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grup otrzymujących produkt BYANNLI (478 pacjentów) lub palmitynian paliperydonu do wstrzykiwania co 3 miesiące (224 pacjentów). Pacjenci otrzymali albo 2 cykle wstrzyknięć produktu BYANNLI (łącznie 4 wstrzyknięcia; produkt BYANNLI z naprzemiennym podawaniem placebo) lub 4 wstrzyknięcia palmitynianu paliperydonu do wstrzykiwania co 3 miesiące z regularnymi, zaplanowanymi wizytami między wstrzyknięciami w ciągu 12 miesięcy trwania badania. W fazie podwójnie ślepej próby nie wolno było dostosowywać dawki. Pacjenci pozostawali w tej fazie do czasu nawrotu choroby, spełnienia kryteriów przerwania/wycofania się z badania lub zakończenia badania.

7,5% pacjentów w grupie leczonej produktem BYANNLI i 4,9% pacjentów w grupie leczonej palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 3 miesiące, doświadczyło nawrotu choroby w 12-miesięcznej fazie z podwójnie ślepą próbą z szacowaną różnicą wg Kaplana-Meiera (produkt BYANNLI – wstrzyknięcie palmitynianu paliperydonu co 3 miesiące), wynoszącą 2,9% (95% CI: od -1,1% do 6,8%). Wykres Kaplana-Meiera (z 95% przedziałami ufności) czasu od randomizacji do zbliżającego się nawrotu podczas 12-miesięcznej, podwójnie ślepej, aktywnie kontrolowanej fazy dla produktu BYANNLI 700 i 1000 mg oraz palmitynianu paliperydonu podawanego co 3 miesiące w iniekcjach 350 mg i 525 mg przedstawiono na wykresie 1.



Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera (z 95% punktowymi pasmami ufności) odsetka badanych bez nawrotu choroby

Wyniki skuteczności były zgodne w podgrupach populacji (płeć, wiek i rasa) w obu ramionach leczenia.

Stwierdzono, że skuteczność produktu BYANNLI była nie mniejsza niż skuteczność palmitynianu paliperydonu podawanego co 3 miesiące u dorosłych z rozpoznaniem schizofrenii według DSM-5. Górna granica 95% CI (6,8%) była mniejsza niż 10%, wcześniej określonego marginesu co najmniej równoważności.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego BYANNLI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego BYANNLI przedstawiono wyłącznie po podaniu do mięśnia pośladkowego.

Wchłanianie i dystrybucja

Z powodu bardzo małej rozpuszczalności w wodzie, palmitynian paliperydonu w postaci wstrzyknięć co 6 miesięcy, rozpuszcza się powoli po wstrzyknięciu domięśniowym, zanim zostanie zhydrolizowany do paliperydonu i wchłonięty do krążenia ustrojowego. Uwalnianie substancji czynnej po podaniu pojedynczej dawki palmitynianu paliperydonu w postaci iniekcji co 3 miesiące rozpoczyna się już w 1. dniu i trwa przez okres do 18 miesięcy. Oczekuje się, że uwalnianie produktu BYANNLI będzie trwało dłużej. Stężenia paliperydonu w osoczu badano jedynie do 6 miesięcy po podaniu produktu BYANNLI. Na podstawie symulacji farmakokinetyki populacyjnej można spodziewać się, że stężenia paliperydonu pozostaną w osoczu przez okres do około 4 lat po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg produktu BYANNLI. Przewiduje się, że stężenie paliperydonu utrzymujące się w krążeniu przez około 4 lata po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg produktu BYANNLI będzie małe (<1% średniego stężenia w stanie stacjonarnym).

Dane przedstawione w tym punkcie oparte są na populacyjnej analizie farmakokinetyki. Po podaniu produktu BYANNLI w dawce 700 mg i 1000 mg w pojedynczym wstrzyknięciu do mięśnia pośladkowego, stężenie paliperydonu w osoczu stopniowo wzrasta, osiągając maksymalne stężenie w osoczu przewidywane odpowiednio w 33. i 35. dniu. Profil uwalniania i schemat dawkowania produktu BYANNLI powoduje utrzymywanie się stężeń terapeutycznych przez 6 miesięcy. C_{max} i $AUC_{6\ miesięcy}$ produktu BYANNLI były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki w zakresie 700-1000 mg. Mediana stosunku stężenia szczytowego do stężenia minimalnego wynosiła około 3,0.

Wiązanie mieszaniny racemicznej paliperydonu przez białka osocza wynosi 74%.

Metabolizm i eliminacja

W badaniu z zastosowaniem znakowanego ^{14}C doustnego paliperydonu o natychmiastowym uwalnianiu, po tygodniu od podania pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego ^{14}C-paliperydonu 59% dawki było wydalane w postaci niezmienionej z moczem, co oznacza, że paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Około 80% podanej dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w moczu, a 11% w kale. Zidentyfikowano *in vivo* cztery szlaki metaboliczne, z których żaden nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 10% dawki: dealkilację, hydroksylację, odwodornienie i odłączenie benzizoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* sugerowały, że w metabolizmie paliperydonu mogą uczestniczyć izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4, w badaniach *in vivo* nie uzyskano dowodów, by odgrywały one istotną rolę w metabolizmie paliperydonu. Populacyjne analizy farmakokinetyki, wykazały brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu doustnym tego leku między osobami metabolizującymi substraty CYP2D6 w stopniu znacznym i niewielkim. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

W badaniach *in vitro* wykazano, że paliperydon jest substratem P-gp i w dużych stężeniach hamuje w nieznacznym stopniu P-gp. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane; brak danych *in vivo*.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, mediana pozornego okresu półtrwania paliperydonu po podaniu produktu BYANNLI do mięśnia pośladkowego w dawkach 700 i 1000 mg jest szacowana na, odpowiednio, 148 i 159 dni.

Porównanie iniekcji długodziałającego palmitynianu paliperydonu, podawanego co 6 miesięcy, z innymi postaciami paliperydonu

Produkt BYANNLI jest przeznaczony do uwalniania paliperydonu w organizmie przez okres 6 miesięcy, w porównaniu z produktami uwalniajacymi paliperydon przez okres 1-miesiąca lub 3 miesięcy, podawanymi, odpowiednio, co miesiąc lub co trzy miesiące. Dawki produktu BYANNLI wynoszące 700 mg i 1000 mg skutkują zakresem ekspozycji na paliperydon podobnym do ekspozycji uzyskanych po podaniu odpowiednich dawek palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzykięciach co miesiąc lub co 3 miesiące lub odpowiednich dawek paliperydonu podawanego raz na dobę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Chociaż nie zbadano skutków stosowania produktu leczniczego BYANNLI u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), którym podawano doustnie paliperydon, stężenia wolnego paliperydonu w osoczu były podobne do stężeń u zdrowych osób. Nie badano paliperydonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono systematycznych badań produktu BYANNLI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zbadano skutki podawania doustnego pojedynczej dawki 3 mg paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z różną czynnością nerek. Eliminacja paliperydonu zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem szacunkowego klirensu kreatyniny. Całkowity klirens paliperydonu był zmniejszony o średnio 32% u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl = 50 do ≤ 80 ml/min), o 64% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (CrCl = 30 do ≤ 50 ml/min) i 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (CrCl = 10 do < 30 ml/min), co stanowi, odpowiednio, 1,5; 2,6 i 4,8-krotny średni wzrost ekspozycji (AUC_{inf}) w porównaniu do osób zdrowych.

Pacjenci w podeszłym wieku

W populacyjnej analizie farmakokinetyki nie wykazano dowodów na różnice w farmakokinetyce powiązane z wiekiem.

Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI)/masa ciała

Mniejsze C_{max} obserwowano u osób z nadwagą i z otyłością. W pozornym stanie stacjonarnym po podaniu produktu BYANNLI, minimalne stężenia były podobne u osób z prawidłową masą ciała, z nadwagą i z otyłością.

Rasa

Analiza farmakokinetyczna nie wykazała istotnych klinicznie różnic właściwości farmakokinetycznych pomiędzy rasami.

Płeć

Populacyjna analiza farmakokinetyki nie wykazano różnic właściwości farmakokinetycznych związanych z płcią.

Palenie tytoniu

Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperydon nie jest substratem dla izoenzymu CYP1A2; palenie tytoniu nie powinno mieć zatem wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Nie badano wpływu palenia tytoniu na farmakokinetykę produktu leczniczego BYANNLI. W populacyjnej analizie farmakokinetyki, na podstawie danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, wykazano nieznacznie mniejszą ekspozycję na paliperydon u osób palących w porównaniu do osób niepalących. Jednak jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu domięśniowym palmitynianu paliperydonu (postać podawana co miesiąc) oraz doustnym podawaniu paliperydonu u szczurów i psów wykazały skutki głównie farmakologiczne, takie jak sedacja i efekty związane z działaniem prolaktyny na gruczoły sutkowe i narządy płciowe. U zwierząt, którym podawano palmitynian paliperydonu, zaobserwowano reakcję zapalną w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego. Sporadycznie tworzył się ropień.

W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu podawanego doustnie, który u szczurów i ludzi jest w znacznym stopniu przekształcany do paliperydonu, obserwowano niepożądane działania na masę urodzeniową i przeżywalność potomstwa. Nie zaobserwowano embriotoksyczności ani wad rozwojowych po domięśniowym podaniu palmitynianu paliperydonu ciężarnym samicom szczurów w dawkach do 160 mg/kg/dobę, co odpowiada 1,6-krotności

poziomu ekspozycji u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce wynoszącej 1000 mg. Po podaniu ciężarnym zwierzętom innych antagonistów dopaminy wystąpił negatywny wpływ na zdolność uczenia się i rozwój motoryczny potomstwa.

Palmitynian paliperydonu oraz paliperydon nie wykazują działania genotoksycznego. W badaniach działania rakotwórczego doustnie podanego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (myszy), hormonalnie czynnych gruczolaków trzustki (szczury) i gruczolaków gruczołu sutkowego (u obu gatunków). Potencjał rakotwórczy podawanego domięśniowo palmitynianu paliperydonu oceniono u szczurów. Badania wykazały statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka gruczołu sutkowego u samic szczurów po dawkach 10, 30 i 60 mg/kg/miesiąc. U samców szczurów wykazano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i nowotworów złośliwych gruczołu sutkowego po dawkach 30 i 60 mg/kg/miesiąc, co odpowiada 0,3- oraz 0,6-krotności poziomu ekspozycji po najwyższej zalecanej u ludzi dawce, wynoszącej 1000 mg. Guzy te mogą być związane z przedłużonym antagonizmem receptorów D2 oraz hiperprolaktynemią. Znaczenie tych wyników badań dotyczących guzów u gryzoni w odniesieniu do ryzyka u ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20
Glikol polietylenowy 4000
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania dotyczących temperatury.
Przewozić i przechowywać w pozycji poziomej. Właściwą orientację wskazują strzałki na opakowaniu produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

700 mg
3,5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (z cyklicznego kopolimeru olefinowego) z ogranicznikiem tłoka, trzpieniem tłoka, zabezpieczeniem i kapturkiem (z gumy bromobutylowej) z cienkościenną igłą 20G 1½ cala (0,9 mm x 38 mm) z zabezpieczeniem.

1000 mg
5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (z cyklicznego kopolimeru olefinowego) z ogranicznikiem tłoka, trzpieniem tłoka, zabezpieczeniem i kapturkiem (z gumy bromobutylowej) z cienkościenną igłą 20G 1½ cala (0,9 mm x 38 mm) z zabezpieczeniem.

Wielkość opakowania:
Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę i 1 igłę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Produkt należy przewozić i przechowywać w pozycji poziomej, aby poprawić możliwość odtworzenia zawiesiny tego mocno stężonego produktu i zapobiec zatkaniu igły.
Wstrząsać strzykawką bardzo szybko przez co najmniej 15 sekund, krótko odczekać, a następnie ponownie wstrząsać przez 15 sekund. Zawiesinę należy sprawdzić wzrokowo przed wstrzyknięciem. Po dobrym wymieszaniu produkt jest jednolity, gęsty i mlecznobiały. Pełne instrukcje dotyczące stosowania i postępowania z produktem BYANNLI znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania (patrz punkt *Informacje przeznaczone dla pracowników ochrony zdrowia*).
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 czerwca 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.06.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu