

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BYANNLI 700 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis
BYANNLI 1000 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

700 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab 1092 mg paliperidoonpalmitaati 3,5 ml-s. See vastab 700 mg-le paliperidoonile.

1000 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab 1560 mg paliperidoonpalmitaati 5 ml-s. See vastab 1000 mg-le paliperidoonile.

INN. *Paliperidonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon (süstevedelik).
Suspensioon on valge või valkjas. Suspensiooni pH on neutraalne (ligikaudu 7,0).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

BYANNLI, iga 6 kuu järel manustatav süste, on näidustatud skisofreenia säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kes on kliiniliselt stabiilsed üks kord kuus või iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadiga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid, kes on saanud adekvaatset ravi üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi annustega 100 mg või 150 mg (eelistatult nelja kuu jooksul või kauem) või iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi annustega 350 mg või 525 mg (vähemalt ühe süstetsükli jooksul) ja ei vaja annuse kohandamist, võib üle viia iga 6 kuu järel süstitavale paliperidoonpalmitaadile.

BYANNLI patsientidele, kes on saanud adekvaatset ravi üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga

BYANNLIGA tuleb alustada ravi järgmise üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi plaanipärase süste asemel ($\pm$ 7 päeva). Püsiva säilitusannuse tagamiseks on soovitatav, et vähemalt kahel viimasel korral enne BYANNLIGA alustamist on üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi annused olnud ühesugused. BYANNLI annus peab põhinema varasemal üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi annusel, nagu näidatud järgnevas tabelis:

Üleminek BYANNLile patsientidel, kes on saanud adekvaatset ravi üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga

Kui üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi viimane annus on	Alustada BYANNLiga ravi järgmise annusega*
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

* Puuduvad BYANNLi annused, mis vastaks üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi 25 mg, 50 mg või 75 mg annustele, sest neid ei ole uuritud.

BYANNLi patsientidele, kes on saanud adekvaatset ravi iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadiga

BYANNLiga tuleb alustada ravi järgmise iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi plaanipärase süste asemel ($\pm$ 14 päeva). BYANNLi annus peab põhinema varasemal iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi annusel, nagu näidatud järgnevas tabelis:

Üleminek BYANNLile patsientidel, kes on saanud adekvaatset ravi iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadiga

Kui iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi viimane annus on	Alustada BYANNLiga ravi järgmise annusega*
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

* Puuduvad BYANNLi annused, mis vastaks iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi 175 mg või 263 mg annustele, sest neid ei ole uuritud.

Pärast BYANNLi esimest annust manustatakse BYANNLit üks kord iga 6 kuu järel. Vajadusel võib ravimit patsiendile süstida kuni 2 nädalat enne või kuni 3 nädalat pärast iga 6 kuu järel manustatav süste plaanipärasest aegast (vt ka lõik „Vahelejäädud annused“).

Vajadusel saab BYANNLi annust iga 6 kuu järel järk-järgult kohandada vahemiku 700 mg kuni 1000 mg piires, sõltuvalt iga patsiendi individuaalsest taluvusest ja/või ravi efektiivsusest. Kuna BYANNLi on pikatoimeline ravim, ei pruugi patsiendi seisundis vastusena annuse kohandamisele tekkivad muutused avalduda mitmete kuude jooksul (vt lõik 5.2). Kui patsiendil sümptomid püsivad, tuleb neid ravida vastavalt kliinilisele tavale.

Üleminek teistelt antipsühhootikumidelt

Patsiente ei tohi otse teistelt antipsühhootikumidelt üle viia, kuna ravi BYANNLiga võib alustada alles siis, kui patsiendi haigus on stabiilne iga 3 kuu järel või üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga.

Üleminek BYANNLilt teistele antipsühhootikumidele

BYANNLi ärajätmisel tuleb arvestada ravimi omadusega vabastada toimeainet prolongeeritult.

Üleminek BYANNLilt üks kord kuus süstitavale paliperidoonpalmitaadile

Minnes üle BYANNLilt üks kord kuus süstitavale paliperidoonpalmitaadile, tuleb üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi süste teha siis, kui oleks aeg manustada järgmine BYANNLi annus, nagu näidatud järgnevas tabelis. Puudub vajadus kasutada alustusannuseid, mida on kirjeldatud üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi ravimiinfos. Üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi manustamisega tuleb seejärel jätkata ühekuuliste intervallide järel, nagu on kirjeldatud selle ravimi ravimiinfos.

Üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi annused BYANNLilt üleminekul

Kui BYANNLi viimane annus on	6 kuu pärast alustada ravi üks kord kuus süstitava paliperidooniga järgmise annusega
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

Üleminek BYANNLilt iga 3 kuu järel süstitavale paliperidoonpalmitaadile

Minnes üle BYANNLilt iga 3 kuu järel süstitavale paliperidoonpalmitaadile, tuleb iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi süste teha siis, kui oleks aeg manustada järgmine BYANNLi annus, nagu näidatud järgnevas tabelis. Puudub vajadus kasutada alustusannuseid, mida on kirjeldatud iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi ravimiinfos. Iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi manustamisega tuleb seejärel jätkata kolmekuuliste intervallide järel, nagu on kirjeldatud selle ravimi ravimiinfos.

Iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi annused BYANNLilt üleminekul

Kui BYANNLi viimane annus on	6 kuu pärast alustada ravi iga 3 kuu järel süstitava paliperidooniga järgmise annusega
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

Üleminek BYANNLilt suukaudsele ravile üks kord ööpäevas manustatavate paliperidooni prolongeeritult vabastavate tablettidega

Minnes üle BYANNLilt paliperidooni prolongeeritult vabastavatele tablettidele, alustatakse paliperidooni prolongeeritult vabastavate tablettide igapäevast võtmist 6 kuud pärast BYANNLi viimast annust ning ravi jätkatakse paliperidooni prolongeeritult vabastavate tablettidega nagu näidatud järgnevas tabelis. BYANNLi erinevate annustega stabiliseeritud patsiendid saavutavad sarnased paliperidooni plasmakontsentratsioonid paliperidooni prolongeeritult vabastavate tablettidega järgmiste üleminekuskeemidega:

Paliperidooni prolongeeritult vabastavate tablettide annused BYANNLilt üleminekul*

Kui BYANNLi viimane annus oli:	Viimasest BYANNLi annusest möödunud kuude arv		
	6...9 kuud	> 9 kuud kuni 12 kuud	> 12 kuud
	Paliperidooni prolongeeritult vabastavate tablettide ööpäevane annus		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Üks kord ööpäevas võetavate paliperidooni prolongeeritult vabastavate tablettide annused tuleb määrata igale patsiendile individuaalselt, võttes arvesse selliseid muutujaid, nagu teisele ravimvormile ülemineku põhjus, allumine eelnenud ravile paliperidooniga, psühhootiliste sümptomite raskusaste ja/või kalduvus kõrvaltoimete tekkeks.

Vahelejäätud annused

Annustamisvahemik

BYANNLit peab süstima üks kord iga 6 kuu järel. Et vältida BYANNLi annuse vahelejäämist, võib patsientidele teha süste kuni 2 nädalat enne või kuni 3 nädalat pärast plaanipärast 6 kuu ajahetke.

Vahelejäätud annused

Kui plaanipärane annus on jäänud manustamata ja eelmisest süstest on möödas	Tegevus
kuni 6 kuud ja 3 nädalat	BYANNLi süste tuleb manustada niipea kui võimalik ning seejärel jätkata süsteid raviskeemi alusel iga 6 kuu järel
> 6 kuud ja 3 nädalat kuni < 8 kuud	BYANNLit ei tohi süstida. Järgida soovitatavat ravi taasalustamise skeemi üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga, mis on esitatud alljärgnevas tabelis.
≥ 8 kuud kuni ≤ 11 kuud	BYANNLit ei tohi süstida. Järgida soovitatavat ravi taasalustamise skeemi üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga, mis on esitatud alljärgnevas tabelis.

> 11 kuud	BYANNLIt ei tohi süstida. Järgida soovitatavat ravi taasallustamise skeemi üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga, nagu on kirjeldatud selle ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes. BYANNLiga võib seejärel jätkata pärast seda, kui patsient on saanud adekvaatset ravi üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga eelistatult nelja kuu jooksul või kauem.
-----------	--

Soovitatav raviskeem BYANNLiga ravi taasallustamisel pärast vahepausi kestusega > 6 kuud ja 3 nädalat kuni < 8 kuud		
Kui viimane BYANNLi annus oli	Manustada üks kord kuus süstitavat paliperidoonpalmitaati (deltalihasesse ^a)	Seejärel manustada BYANNLit (tuharalihasesse)
	1. päev	1 kuu pärast 1. päeva
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

Soovitatav raviskeem BYANNLiga ravi taasallustamisel pärast vahepausi kestusega ≥ 8 kuud kuni ≤ 11 kuud			
Kui viimane BYANNLi annus oli	Manustada üks kord kuus süstitavat paliperidoonpalmitaati (deltalihasesse ^a)		Seejärel manustada BYANNLit (tuharalihasesse)
	1. päev	8. päev	1 kuu pärast 8. päeva
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

^a Vt ka lõigust „Teave tervishoiutöötajatele“, kuidas sõltuvalt patsiendi kehakaalust valida õige nõi üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi deltalihasesse süstimiseks.

Erirühmad

Eakad

Ravimi efektiivsus ja ohutus üle 65-aastastel eakatel ei ole tõestatud.

Üldiselt kehtib normaalse neerufunktsiooniga eakatele sama BYANNLi soovitatav annus mis normaalse neerufunktsiooniga nooremaeliste täiskasvanud patsientidele. Kuna eakate patsientide neerufunktsioon võib olla vähenenud, vt annustamissoovitusi neerukahjustusega patsientidele allpool lõigus „Neerukahjustus“.

Neerukahjustus

Kuigi BYANNLit ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud, on suukaudselt manustatava paliperidooni kontsentratsioonid neil patsientidel suurenenud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kerge neerukahjustusega patsientide puhul (kreatiniini kliirens ≥ 50 kuni < 80 ml/min), kes on stabiliseeritud kas 100 mg üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga või 350 mg iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadiga, saab üle viia vaid BYANNLi 700 mg annusele. Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole BYANNLi 1000 mg annust soovitatav kasutada.

BYANNLit ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min).

Maksakahjustus

BYANNLi ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Vastavalt suukaudse paliperidooniga saadud kogemusele ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Kuna paliperidooni ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud, on soovitatav selliste patsientide puhul rakendada ettevaatust (vt lõik 5.2).

Lapsed

BYANNLi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

BYANNLi on mõeldud ainult tuharalihasesse manustamiseks. Seda ei tohi manustada ühegi teise manustamistee kaudu. Iga süste peab manustama ainult tervishoiutöötaja, kes manustab täieliku annuse ühe süstega. Ravimit tuleb süstida aeglaselt, sügavale tuharalihase ülemisse välimisse neljandikku. Kui süstekohas esineb ebamugavustunne, võib kaaluda süstete tegemist vaheldumisi mõlemasse tuharalihasesse (vt lõik 4.8).

Sõltumata kehakaalust tohib BYANNLi süstimiseks kasutada üksnes õhukese seinaga 1½-tollist 20 G (0,9 mm x 38 mm) nõela. BYANNLi tohib manustada üksnes BYANNLi pakendis kaasasoleva nõelaga. BYANNLi manustamiseks ei ole lubatud kasutada iga 3 kuu järel või üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi pakendis kaasas olevaid või teisi müügil olevaid nõelu (vt lõik „Teave tervishoiutöötajatele“).

Enne manustamist tuleb visuaalselt kontrollida süstli sisu võõrosakeste esinemise või ravimi värvuse muutuste osas. Selle äärmiselt kontsentreeritud ravimpreparaadi täielikuks segunemiseks on vajalikud erisammud.

Tähtis on **loksutada süstlit, hoides seda otsaga ülespoole, väga kiiresti üles-alla suunas lõdva randmega vähemalt 15 sekundit. Seejärel teha väike paus ja loksutada uuesti samal viisil, väga kiiresti üles-alla suunas lõdva randmega veel vähemalt 15 sekundit**, et tagada ravimpreparaadi suspendeerumine. **Seejärel tuleb kohe jätkata BYANNLi süstimisega.** Kui enne süstimist on möödunud rohkem kui 5 minutit, loksutage süstlit taas, nagu eespool kirjeldatud, et tagada ravimpreparaadi suspendeerumine (vt lõik „Teave tervishoiutöötajatele“).

Mittetäielik manustamine

BYANNLi on äärmiselt kontsentreeritud preparaat, mille täielikuks suspendeerumiseks ja nõelaummistuste vältimiseks süstimise ajal on vajalikud erisammud. Õige loksutamine vähendab mittetäieliku manustamise võimalust. Karbi transportimine ja säilitamine püstiasendis parandab selle äärmiselt kontsentreeritud preparaadi suspendeerumisvõimet. Mittetäieliku manustamise vältimiseks järgige täpselt juhiseid lõigus „Teave tervishoiutöötajatele“.

Juhul kui siiski ei õnnestunud patsiendile süstida kogu annust, ei tohi süstlisse allesjäänud ravimit enam talle süstida ning samuti ei tohi manustada täiendavat annust, sest on raske hinnata, kui suure osa annusest patsient on saanud. Kuni järgmise BYANNLi süsteni, mis toimub 6 kuu pärast, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning ravida vastavalt kliinilisele seisundile.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, risperidooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasutamine patsientidel, kes on tõsiselt erutatud või raskes psühhootilises seisundis

BYANNLit ei tohi kasutada tõsise erutuse ega raske psühhootilise seisundi raviks, mille puhul on õigustatud kohene sümptomite kontroll.

QT-intervall

Tuleb rakendada ettevaatust paliperidooni määramisel teadaolevalt südame-veresoonkonna haigustega patsientidele või patsientidele, kelle perekonnas on esinenud QT-intervalli pikenemist, ning samuti koos teiste arvatavalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega.

Maliigne neuroleptiline sündroom (*neuroleptic malignant syndrome, NMS*)

Paliperidooni kasutamisel on teatatud NMSi esinemisest, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasjäikus, autonoomne ebastabiilsus, muutunud teadvuseseisund ja kõrged kreatiinfosfokinaasi tasemed seerumis. Täiendavate kliiniliste tunnuste hulka võivad kuuluda müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Kui patsiendil tekivad NMS-ile viitavad tunnused või sümptomid, tuleb paliperidooni manustamine katkestada. Tuleb kaaluda, kas pikatoimeline BYANNLi on patsiendile sobiv ravim.

Tardiivne düskineesia / ekstrapüramidaalsed sümptomid

Dopamiini retseptori antagonistlike omadustega ravimpreparaate on seostatud tardiivse düskineesia induktsiooniga, mida iseloomustab valdavalt keele ja/või näo rütmiline tahtmatu liikumine. Tardiivse düskineesia tunnuste ja sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda kõikide antipsühhootikumide, sh paliperidooni manustamise katkestamist. Tuleb kaaluda, kas pikatoimeline BYANNLi on patsiendile sobiv ravim.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt nii psühhostimulante (nt metüülfenidaat) kui ka paliperidooni, sest ühe või mõlema ravimpreparaadi annuste kohandamisel võivad tekkida ekstrapüramidaalsed sümptomid. Soovitav on järk-järgult lõpetada ravi stimulandiga (vt lõik 4.5).

Leukopeenia, neutropeenია ja agranulotsütoos

Paliperidooni kasutamisel on teatatud leukopeeniast, neutropeeniast ja agranulotsütoosist. Patsiente, kellel on anamneesis esinenud kliiniliselt olulist vere valgeliblede vähesust või ravimite poolt põhjustatud leukopeeniat/neutropeeniat, tuleb mõne esimese ravikuu jooksul jälgida ning kaaluda BYANNLiga ravi lõpetamist, kui ilmnevad vere valgeliblede hulga kliiniliselt olulise vähenemise esimesed nähud, millel puuduvad muud põhjuslikud tegurid. Kliiniliselt olulise neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku ja teiste infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning selliste sümptomite või nähtude ilmnemisel otsekohe ravida. Raskekujulise neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutne arv $< 1 \times 10^9/l$) patsientidel tuleb BYANNLiga ravi lõpetada ning nende vere valgeliblede väärtusi tuleb jälgida kuni normaliseerumiseni. Tuleb kaaluda, kas pikatoimeline BYANNLi on patsiendile sobiv ravim.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad esineda isegi patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõik 4.8).

Hüperglükeemia ja suhkurtõbi

Ravi ajal paliperidooniga on teatatud hüperglükeemiat, suhkurtõve teket ja olemasoleva diabeedi ägenemist, sh diabeetilist koomat ja ketoatsidoosi. Soovitatav on sobiv kliiniline jälgimine vastavalt kehtivatele antipsühhootikumide kasutamise juhistele. BYANNLiga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite suhtes (nt polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning suhkurtõvega patsiente tuleb regulaarselt jälgida vere glükoosisisalduse halvenemise suhtes.

Kehakaalu muutused

BYANNLi kasutamisel on teatatud olulisest kehakaalu muutusest. Kehakaalu tuleb regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.8).

Kasutamine prolaktiinsõltuvate kasvajatega patsientidel

Koekultuuri uuringute tulemused viitavad sellele, et prolaktiin võib stimuleerida inimesel rinnanäärmekasvaja rakkude kasvu. Kuigi kliinilised ja epidemioloogilised uuringud ei ole hüperprolaktineemiat seni selgelt antipsühhootikumide manustamisega seostanud, on soovitatav asjakohase anamneesiga patsientide puhul ettevaatlik olla. Paliperidooni tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle olemasolev kasvaja võib olla prolaktiinsõltuv.

Ortostaatiline hüpotensioon

Paliperidoon võib oma alfa-adrenergilise blokeeriva toime tõttu tekitada mõnel patsiendil ortostaatilist hüpotensiooni. Tuleb olla ettevaatlik BYANNLi kasutamisel patsientidel, kellel esineb teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt või isheemia, südame juhtehäired), ajuveresoonkonna haigusi või seisundeid, mille tõttu on patsiendil kalduvus hüpotensiooni tekkeks (nt vedelikukaotus ja hüpovoleemia).

Krambihood

BYANNLit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud krambihooge või muid seisundeid, mis võivad alandada krambiläve.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas suurenenud. Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 50 ml/min kuni ≤ 80 ml/min), kelle seisund on stabiliseeritud kas üks kord kuus või iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadiga, võib üle minna BYANNLile (vt lõik 4.2). Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole BYANNLi 1000 mg annust soovitatav kasutada. BYANNLit ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Puuduvad andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta (Child-Pugh' klass C). Paliperidooni kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav rakendada ettevaatust.

Eakad dementsusega patsiendid

BYANNLit ei ole uuritud eakatel dementsusega patsientidel. BYANNLit ei ole soovitatav kasutada eakatel dementsusega patsientidel üldise suremuse ja tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete suurenenud riski tõttu.

Allpool kirjeldatud kogemust risperidooniga peetakse kehtivaks ka paliperidooni puhul.

Üldine suremus

17 kontrolliga kliinilise uuringu metaanalüüsis oli eakatel dementsusega patsientidel, keda raviti teiste atüüpiliste antipsühhootikumidega, kaasa arvatud risperidoon, aripiprasool, olansapiin ja kvetiapiin, suremuse risk suurem võrreldes platseebot saanutega. Risperidooniga ravitute seas oli suremus 4% võrreldes 3,1%-ga platseebo puhul.

Ajuveresoonekonna kõrvaltoimed

Randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati mõne atüüpilise antipsühhootikumi, sh risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini kasutamisel dementsusega populatsioonil ligikaudu 3 korda suuremat ajuveresoonekonna kõrvaltoimete riski. Selle suurenenud riski mehhanism on teadmata.

Parkinsoni tõbi ja Lewy kehade dementsus (*dementia with Lewy bodies, DLB*)

Parkinsoni tõve või DLBga patsientidele BYANNLI määrates peavad arstid kaaluma nii riske kui ka kasu, kuna mõlemal rühmal võib olla suurenenud NMSi esinemise risk, nagu ka suurenenud tundlikkus antipsühhootikumidele. Suurenenud tundlikkus võib lisaks ekstrapüramidaalsetele sümptomitele avalduda segasuse, vaimse nüristumise, kehahoiaku ebastabiilsuse ja sagedaste kukkumiste näol.

Priapism

Alfa-adrenergilise blokeeriva toimega antipsühhootikumid (sh risperidoon) võivad teadete kohaselt priapismi tekitada. Patsiente tuleb informeerida, et juhul kui priapism 4 tunni jooksul ei kao, siis peab kiiresti meditsiinilist abi otsima.

Kehatemperatuuri reguleerimine

Antipsühhootikumid rikuvad keha võime vähendada kehatemperatuuri. Tuleb olla ettevaatlik BYANNLI määramisel patsientidele, kes võivad kogeda kehatemperatuuri tõusule kaasa aitavaid tingimusi, nt pingutav treening, äärmiselt kuumas keskkonnas viibimine, samaaegne antikolinergilise toimega ravimpreparaatide manustamine või vedelikupuudus.

Venoosne trombemboolia (*venous thromboembolism, VTE*)

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud VTE juhtudest. Kuna antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel on sageli VTE omandatud riskitegureid, tuleb enne ravi BYANNLIga ja selle ajal tuvastada kõik võimalikud VTE riskitegurid ning rakendada ennetavaid meetmeid.

Antiemeetiline efekt

Paliperidooni prekliinilistes uuringutes täheldati antiemeetilist toimet. See toime võib inimestel varjata nähtusid ja sümptomeid, mis viitavad teatud ravimpreparaatide üleannusele või sellistele seisunditele, nagu soolesulgus, Reye sündroom ja ajukasvaja.

Manustamine

Tuleb olla hoolikas, et vältida BYANNLI tahtmatut veresoonde süstimist.

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (*intraoperative floppy iris syndrome, IFIS*)

Patsientidel, kes saavad raviks alfa-1a-adrenergilist toimet antagoniseerivaid ravimpreparaate, nt BYANNLI, on katarakti operatsiooni ajal täheldatud IFIS (vt lõik 4.8).

IFIS võib suurendada silma tüsistuste riski operatsiooni ajal ja pärast seda. Enne operatsiooni tuleb silmakirurgi teavitada käesolevast või varasemast alfa-1a-adrenergilist toimet antagoniseerivate

ravimpreparaatide kasutamisest. Võimalikku kasu alfa-1-blokaatoriga ravi katkestamisest enne katarakti operatsiooni ei ole uuritud ning seda tuleb võrrelda riskidega, mis tulenevad antipsühhootikumiga ravi katkestamisest.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tuleb olla ettevaatlik BYANNLI määramisel koos ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA-klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinid, mõned antibiootikumid (nt fluorokinoloonid), mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariavastased ravimid (nt meflokiin). Loend on mõeldud viitena ja ei ole lõplik.

BYANNLI võimalik mõju teiste ravimite toimele

Paliperidoon ei põhjusta arvatavasti kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ravimpreparaatidega, mida metaboliseerivad tsütokroom P450 isoensüümid.

Arvestades paliperidooni esmamõju kesknärvisüsteemile (KNS) (vt lõik 4.8), tuleb BYANNLIt kasutada ettevaatusega koos teiste tsentraalse toimega ravimpreparaatidega, nagu anksiolüütikumid, enamik antipsühhootikume, uinutid, opiaadid jne või alkohol.

Paliperidoon võib levodopa ja teiste dopamiini agonistide mõju antagoniseerida. Kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, eriti Parkinsoni tõve lõppastmes, tuleb määrata iga ravi puhul väikseim efektiivne annus.

BYANNLI omaduse tõttu tekitada ortostaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4) võib selle manustamisel teiste sama omadusega ravimpreparaatidega, nt teiste antipsühhootikumide või tritsükliliste antidepressantidega, täheldada aditiivset mõju.

Soovitav on ettevaatus paliperidooni kombineerimisel teiste ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt alandavad krambiläve (st fenotiasiinid või butürofenooneid, tritsüklilised antidepressandid või SSRI-d, tramadool, meflokiin jne).

Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidooni tablettide manustamine tasakaalukontsentratsiooni seisundis (12 mg üks kord ööpäevas) koos toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeksnaatriumi tablettidega (500 mg kuni 2000 mg üks kord ööpäevas) ei mõjutanud valproaadi tasakaalukontsentratsiooni seisundi farmakokineetikat.

BYANNLI ja liitiumi koostoimeid ei ole uuritud, samas ei ole farmakokineetiline koostoime tõenäoline.

Teiste ravimite võimalik mõju BYANNLI toimele

In vitro uuringud näitavad, et CYP2D6 ja CYP3A4 võivad olla paliperidooni ainevahetusega minimaalselt seotud, kuid puuduvad nii *in vitro* kui ka *in vivo* ilmingud, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Suukaudse paliperidooni samaaegne manustamine koos tugeva CYP2D6 inhibiitoriga paroksetiin ei avaldanud paliperidooni farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Suukaudse toimeainet prolongeeritult vabastava paliperidooni üks kord ööpäevas manustamine koos 200 mg karbamasepiiniga kaks korda ööpäevas põhjustas keskmises tasakaalukontsentratsiooni

seisundis paliperidooni väärtuste $C_{\max}$ ja AUC ligikaudu 37% vähenemise. Olulisel määral on selle vähenemise põhjuseks paliperidooni neerukliirensi 35% suurenemine, mis on tõenäoliselt karbamasepiini tekitatud neerude P-gp induksiooni tagajärg. Muutumatul kujul uriini eritunud toimeaine hulga väike kahanemine viitab sellele, et karbamasepiini koosmanustamisel on CYP ainevahetusele ja paliperidooni biosaadavusele väike mõju. Suuremate karbamasepiini annuste korral võib tulla ette paliperidooni kontsentratsioonide suuremaid langusi vereplasmas. Karbamasepiiniga ravi alustamisel tuleb BYANNLI annust uuesti hinnata ja vajadusel suurendada ning vastupidi, karbamasepiiniga ravi katkestamisel tuleb BYANNLI annust uuesti hinnata ja vajadusel vähendada. Tuleb kaaluda, kas pikatoimeline BYANNLI on patsiendile sobiv ravim.

Suukaudse toimeainet prolongeeritult vabastava paliperidooni tableti ühe annuse manustamine (12 mg) koos toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeksnaatriumi tablettidega (kaks 500 mg tabletti üks kord ööpäevas) põhjustas paliperidooni väärtuste $C_{\max}$ ja AUC ligikaudu 50% suurenemise, mis oli tõenäoliselt suurenenud suukaudse imendumise tagajärg. Kuna mõju süsteemsele kliirensile ei täheldatud, ei teki arvatavasti toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeksnaatriumi tablettide ja BYANNLI tuharalihasesse manustatava süste kliiniliselt olulist koostoimet. Seda koostoimet ei ole BYANNLiga uuritud.

BYANNLI samaaegne kasutamine risperidooni või suukaudse paliperidooniga

Kuna paliperidoon on risperidooni peamine aktiivne metaboliit, tuleb BYANNLI pikemaajasel manustamisel koos risperidooni või suukaudse paliperidooniga rakendada ettevaatust. BYANNLI ja teiste antipsühhootikumide samaaegse kasutamise kohta on vähe ohutusandmeid.

BYANNLI samaaegne kasutamine psühhostimulantidega

Psühhostimulantide (nt metüülfenidaat) kasutamine kombinatsioonis paliperidooniga võib põhjustada ekstrapüramidaalsete sümptomite teket ühe või mõlema ravi muutmise ajal (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Pärast BYANNLI ühekordset annust jääb paliperidooni kontsentratsioon plasmas eeldatavasti püsima kuni 4 aastaks (vt lõik 5.2). Sellega tuleb arvestada ravi alustamisel fertiilses eas naistel, pidades silmas võimalikku rasedust või imetamist tulevikus. BYANNLIt tohib rasestuda plaanivatel naistel kasutada üksnes selge vajaduse korral.

Rasedus

Paliperidooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavaid andmeid. Lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaat ja suukaudselt manustatud paliperidoon ei olnud loomkatsetes teratogeensed, kuid täheldati muud tüüpi kahjulikke toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Raseduse kolmandal trimestril paliperidooniga kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalsete häirete ja/või ärajätunähtude tekkeks, mis võivad sünnijärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitmisprobleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Paliperidooni on leitud plasmas kuni 18 kuud pärast iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi ühekordse annuse manustamist. Pärast BYANNLI ühekordset annust jääb paliperidooni kontsentratsioon plasmas eeldatavasti püsima kuni 4 aastaks (vt lõik 5.2). Ema kokkupuude BYANNLiga enne rasedust ja raseduse ajal võib põhjustada kõrvaltoimeid vastsündinud lapsel. BYANNLIt ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud selge vajaduse korral.

Imetamine

Paliperidoon eritub rinnapiima sellises koguses, et kui imetavatele naistele manustatakse raviannuseid, mõjutab see tõenäoliselt rinnaga toidetavat last. Kuna BYANNLI ühekordne annus jääb eeldatavasti plasmas püsima kuni 4 aastaks (vt lõik 5.2), võib risk rinnaga toidetavale lapsele eksisteerida isegi juhul, kui BYANNLI manustamine toimus pikka aega enne imetamist. Patsiendid, kes saavad praegu või on saanud viimase 4 aasta jooksul ravi BYANNLIGA, ei tohi imetada.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole asjakohaseid mõjusid täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paliperidoon mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna sellel on võimalikud mõjud närvisüsteemile ja nägemisele, nt sedatsioon, unisus, sünnikoop, hägune nägemine (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb patsientidele soovitada autot mitte juhtida ega masinatega töötada, kuni nende individuaalne tundlikkus BYANNLI suhtes on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

BYANNLI randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 5\%$ patsientidest, olid ülemiste hingamisteede infektsioon, süstekoha reaktsioon, kehakaalu suurenemine, peavalu ja parkinsonism.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on toodud kõik kõrvaltoimed, mille esinemisest on teatatud paliperidooni kasutamisel vastavalt paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes kasutatud esinemissageduste kategooriatele. Kasutati järgmisi termineid ja esinemissagedusi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime				
	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ^a
Infektsioonid ja infestatsioonid		ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, gripp	pneumoonia, bronhiit, hingamisteede infektsioon, sinusiit, tsüstiit, kõrva infektsioon, tonsilliit, onühhomükoos, tselluliit, subkutaanne abstsess	silma infektsioon, akarodermatiit	

Vere ja lümfisüsteemi häired			vere valgeliblede arvu vähenemine, aneemia	neutropeenia, trombotsütopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine	agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus		anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired		hüperprolaktineemia ^b		antidiureetilise hormooni liignõristussündroom, glükoos uriinis	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperglükeemia, kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine, vähenenud isu	suhkurtõbi ^d , hüperinsulineemia, suurenenud isu, anoreksia, suurenenud vere triglütseriidide sisaldus, suurenenud vere kolesterooli sisaldus	diabeetiline ketoatsidoos, hüpoglükeemia, polüdipsia	veeintoksikatsioon
Psühhiaatrilised häired	unetus ^c	erutus, depressioon, ärevus	unehäired, mania, libiido vähenemine, närvilisus, luupainajad	katatoonia, segasusseisund, somnambuulia, emotsionaalne tuimus, anorgasmia	unega seotud söömishäire
Närvisüsteemi häired		parkinsonism ^c , akatiisia ^c , sedatsioon/unisus, düstoonia ^c , peeringlus, düskineesia ^c , treemor, peavalu	tardiivne düskineesia, süngoop, psühhomotoorne hüperaktiivsus, asendist tulenev peeringlus, tähelepanuhäire, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia	maligne neuroleptiline sündroom, tserebraalne isheemia, vastuse puudumine ärritajate suhtes, teadvusekaotus, teadvusetaseme langus, krambid ^e , tasakaaluhäire, koordinatsioonihäire, pea kõigutamine	diabeetiline kooma

Silma kahjustused			hägune nägemine, konjunktiviit, kuivsilmsus	glaukoom, silma liikumishäire, silmade pööritamine, fotofoobia, suurenenud pisaravool, silma hüperemia	lõdva iirise sündroom (operatsiooni-aegne)
Kõrva ja labürindi kahjustused			vertiigo, tinnitus, kõrvavalu		
Südame häired		tahhükardia	atrio-ventrikulaarne blokaad, juhtehäire, QT-intervalli pikenemine EKG-l, asendist tulenev ortostaatilise tahhükardia sündroom, bradükardia, kõrvalekalded elektro-kardiogrammil, palpitatsioonid	kodade fibrillatsioon, siinusalütmia	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon	hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon	kopsuemboolia, venoosne tromboos, õhetus	isheemia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		köha, ninaturse	düspnoe, farüngo-larüngeaalne valu, ninaverejooks	uneapnoe sündroom, kopsuturse, hingamisteede turse, räginald, vilisev hingamine	hüper-ventilatsioon, aspiratsiooni-pneumoonia, düsfoonia
Seedetrakti häired		kõhuvalu, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düspepsia, hambavalu	ebamugavustunne kõhus, gastroenteriit, düsfagia, suukuivus, meteorism	pankreatiit, soole obstruktsioon, keele turse, roojapidamatus, fekaloom, heiliit	iileus

Maksa ja sapiteede kahjustused		transaminaaside aktiivsuse suurenemine	gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine, maksa-ensüümide aktiivsuse suurenemine		ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			urtikaaria, kihelus, lööve, alopeetsia, ekseem, kuiv nahk, erüteem, akne	ravimilööve, hüperkeratoos, seborroiline dermatiit, kõõm	Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, naha värvuse muutus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihaste ja luustiku valu, seljavalu, liigesevalu	veres kreatiini-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, lihasspasmid, liigeste jäikus, lihasnõrkus	rabdomüolüüs, liigeste turse	ebanormaalne kehahoiak
Neerude ja kuseteede häired			uriini-pidamatus, pollakisuuria, düsuuria	uriinipeetus	
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid					ravimi ärajätu-sündroom vastsündinutel (vt lõik 4.6)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		amenorröa	erekttsiooni-häire, ejakulatsiooni-häire, menstruat-sioonitsükli häire ^e , günekomastia, galaktorröa, seksuaal-funktsiooni häire, valu rinnanäärmes	priapism, ebamugavus-tunne rinnanäärmes, rindade turse, rindade suurenemine, eritis tupest	

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		püreksia, asteenia, kurnatus, süstekoha reaktsioon	näo turse, ödeem ^c , kehatemperatuuri tõus, ebanormaalne kõnnak, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne, induratsioon	hüpotermia, külmavärinad, janu, ravimi ärajätusündroom, abstsess süstekohal, tselluliit süstekohal, tsüst süstekohal, hematoom süstekohal	kehatemperatuuri langus, nekroos süstekohal, haavand süstekohal
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			kukkumine		

- ^a Kõrvaltoimete esinemissagedus on „teadmata“, sest neid kõrvaltoimeid ei täheldatud paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes. Need pärinevad kas turuletulekujärgsetest kõrvaltoimete teatistest, mille puhul esinemissagedust ei saa hinnata, või risperidooni (mis tahes ravimvormi) või suukaudse paliperidooni kliiniliste uuringute andmetest ja/või turuletulekujärgsetest teatistest.
- ^b Vt allpool lõik „Hüperprolaktineemia“.
- ^c Vt allpool lõik „Ekstrapüramidaalsed sümptomid“.
- ^d Platseebokontrolliga uuringutes teatati suhkurtõvest 0,32% patsientidest, kes said ravi 1 kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga, võrreldes 0,39% määraga platseeborühmas. Üldine esinemissagedus kõigis kliinilistes uuringutes kõigil patsientidel, kes said ravi 1 kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga, oli 0,65%.
- ^e **Unetuse mõiste alla kuuluvad:** algne unetus, keskperioodi unetus; **krampide mõiste alla kuuluvad:** *grand mal* krampid; **turse mõiste alla kuuluvad:** generaliseerunud turse, perifeerne turse, vedelikupeetusest tingitud turse; **menstruatsioonihäire mõiste alla kuuluvad:** hilinenud menstruatsioon, ebaregulaarne menstruatsioon, oligomenorröa.

Risperidooni ravimvormidega täheldatud kõrvaltoimed

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit, mistõttu nende koostisainete (sh nii suukaudsed kui süsteravimvormid) kõrvaltoimed on asjakohased mõlema puhul.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Anafülaktiline reaktsioon

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilise reaktsiooni juhtudest pärast üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadi manustamist patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

BYANNLI kliinilistes uuringutes teatati süstekohaga seotud kõrvaltoimetest 10,7% isikutest (4,5% isikutest, keda raviti iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi võrdlusravimiga). Ükski neist kõrvaltoimetest ei olnud tõsine ega põhjustanud ravi katkestamist. Uurijate kliinilise hinnangu alusel olid induratsioon, punetus ja turse kerged või puudusid $\geq 95\%$ hinnatud juhtudest. Individuaalse enesehinnangu alusel visuaalanaloogskaalal näidatud süstekoha valu tugevus oli väheintensiivne ning leevendus aja jooksul.

Ekstrapüramidaalsed sümptomid (EPS, extrapyramidal symptoms)

BYANNLI kliinilistes uuringutes teatati akatiisiast, düskineesiast, düstooniast, parkinsonismist ja treemorist vastavalt 3,6%, 1,5%, 0,6%, 5,0% ja 0,2% isikutest.

EPS hõlmas järgnevat terminite koondanalüüsi: parkinsonism (sh ekstrapüramidaalne häire, ekstrapüramidaalsed sümptomid, *on* ja *off* fenomen, Parkinsoni tõbi, parkinsoni kriis, liigne süljeeritus, lihaste ja luustiku jäikus, parkinsonism, süljevool, hammasratta tüüpi jäikus, bradükineesia, hüpokineesia, maskitaoline nägu, lihaspinge, akineesia, kuklakangestus, lihasjäikus, parkinsoni kõnnak, glabellaarrefleksi häire ja parkinsonismi rahuoleku treemor), akatiisia (sh akatiisia, rahutus, hüperkineesia ja rahutute jalgade sündroom), düskineesia (sh düskineesia, korea, liigutushäired, lihastõmbused, koreoatetoos, atetoos ja müokloonus), düstoonia (sh düstoonia, kaela spasm, emprostotoonus, okulogüüriline kriis, oromandibulaarne düstoonia, sardooniline naeratus, tetaania, hüpertoonia, kõõrkael, tahtmatud lihaskokkutõmbed, lihaskontraktuurid, blefarospasm, okulogüratsioon, keele paralüüs, näo spasm, larüngospasm, müotoonia, opistotoonus, orofarüngaalne spasm, pleurototoonus, keelespasm ja trism) ja treemor (sh treemor, tahtlike liigutustega seotud treemor).

Kehakaalu muutused

Kehakaalu protsentuaalse muutuse kõrvalekaldega patsientide arv BYANNLI 12 kuud kestnud kliinilises uuringus, kus võrreldi kehakaalu topeltpimeda faasi algul ja topeltpimeda faasi lõpus, on näidatud allolevas tabelis. Üldine keskmine kehakaalu muutus topeltpimeda faasi algusest kuni topeltpimeda faasi lõpuni oli BYANNLI rühmas +0,10 kg ja iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi rühmas +0,96 kg. 18...25-aastastel patsientidel oli keskmine (SD) kehakaalu muutus -0,65 (4,955) kg BYANNLI rühmas ja +4,33 (7,112) kg iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi rühmas. Ülekaaluliste patsientide puhul (KMI 25 kuni < 30) oli keskmine kehakaalu muutus BYANNLI rühmas -0,53 kg ja iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi rühmas +1,15 kg.

Patoloogilise kehakaalu muutusega patsientide arv (topeltpimeda) faasi algusest kuni lõpuni

Kehakaalu protsentuaalne muutus	PP3M ¹ (N=219)	BYANNLI (N=473)
Vähenedmine ≥ 7%	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Suurenemine ≥ 7%	29 (13,2%)	50 (10,6%)

¹ PP3M – iga 3 kuu järel süstitav paliperidoonpalmitaat

Hüperprolaktineemia

BYANNLI 12 kuud kestnud kliinilises uuringus oli prolaktiini kontsentratsioonide keskmine (SD) muutus topeltpimeda faasi jooksul meestel -2,19 (13,61) µg/l ja naistel -4,83 (34,39) µg/l iga 6 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi rühmas ning iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi rühmas olid need väärtused meestel 1,56 (19,08) µg/l ja naistel 9,03 (40,94) µg/l. Topeltpimeda faasi kestel esines amenorröa 3 naisel (4,3%) iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi rühmas ja 5 naisel (3,3%) iga 6 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi rühmas.

Klassi mõjud

Antipsühhootikumide kasutamisel võib esineda QT-intervalli pikenemist, ventrikulaarseid arütmiaid (ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia), seletamatut äkksurma, südame seiskumist ja *torsade de pointes*'i.

Antipsühhootikumide manustamisel on teatatud VTE, sh kopsuemboolia ja süvaveeni tromboosi juhtudest (esinemissagedus teadmata).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üldiselt on oodatavateks nähtudeks ja sümptomiteks paliperidooni tuntud farmakoloogiliste mõjude võimendatud tagajärjed, st uimasus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon, QT-intervalli pikenemine ja ekstrapüramidaalsed sümptomid. Suukaudse paliperidooni üleannustamisel on patsiendil teatatud *Torsade de pointes*'i ja ventrikulaarse fibrillatsiooni esinemisest. Ägeda üleannustamise korral tuleb kaaluda võimalust, et kasutatud on mitmeid ravimeid.

Ravi

Ravivajaduste ja taastumise hindamisel tuleb arvesse võtta ravimi omadust vabastada toimeainet prolungeeritult ja paliperidooni pikka eliminatsiooni poolväärtusaega. Paliperidoonil ei ole spetsiifilist antidooti. Rakendada tuleb üldiseid toetavaid ravivõtteid. Vabastada hingamisteed ja hoida nende avatust ning tagada piisav hapnikuvarustus ja ventileerimine.

Kohe tuleb alustada südame-veresoonkonna funktsioonide jälgimist, sh elektrokardiogrammi pidev jälgimine võimalike arütmiate tuvastamiseks. Hüpotensiooni ja vereringe seiskumise ravimiseks tuleb rakendada vastavaid meetmeid, nagu intravenoosne vedeliku ja/või sümpatomimeetiliste ainete manustamine. Raskete ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleb manustada antikolinergilisi aineid. Patsiendi taastumiseni on vajalik hoolikas järelevalve ja jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX13

BYANLI sisaldab (+)- ja (-)-paliperidooni ratseemilist segu.

Toimemehhanism

Paliperidoon on monoamiini mõjudega selektiivne blokaator, mille farmakoloogilised omadused erinevad traditsioonilistest neuroleptikumidest. Paliperidoon seondub tugevasti serotonergiliste 5-HT₂- ja dopaminergiliste D₂-retseptoritega. Paliperidoon blokeerib ka alfa-1-adrenergilisi retseptoreid ja veidi vähem H₁-histaminergilisi ja alfa-2-adrenergilisi retseptoreid. (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeeride farmakoloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane.

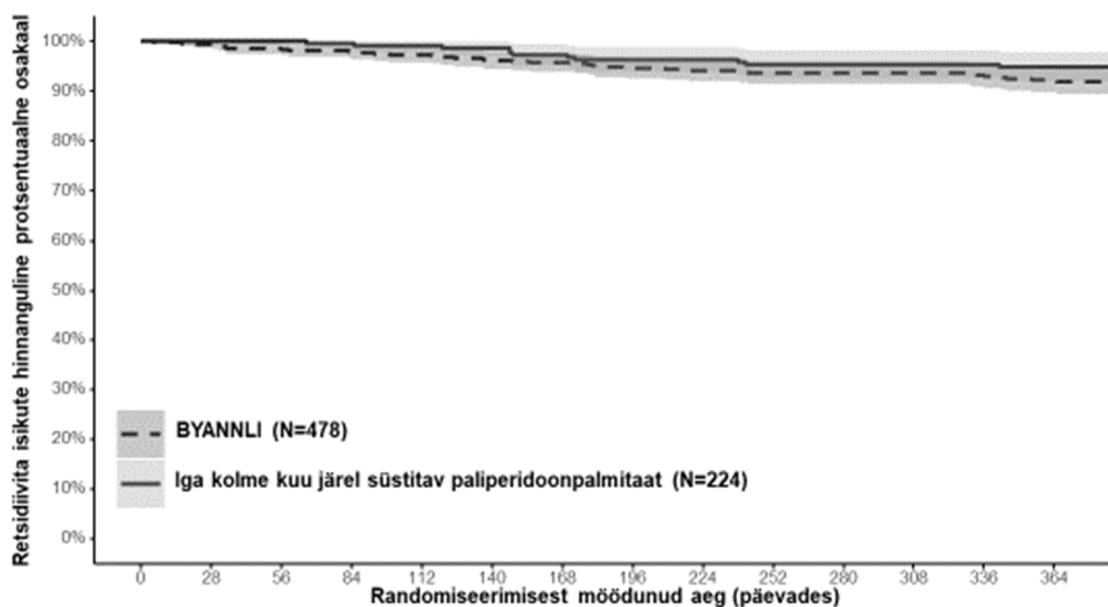
Paliperidoon ei seonu kolinergiliste retseptoritega. Kuigi paliperidoon on tugev D₂-antagonist, mis usutavasti leevendab skisofreenia sümptomeid, põhjustab see vähem katalepsiat ja vähendab motoorseid funktsioone vähem kui traditsioonilised neuroleptikumid. Domineeriv tsentraalse serotoniini antagonism võib vähendada paliperidooni ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete põhjustamise tendentsi.

Kliiniline efektiivsus

BYANLI efektiivsust skisofreenia säilitusravis isikutel, kes olid saanud adekvaatset ravi kas üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaadiga vähemalt nelja kuu jooksul või iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadiga vähemalt ühe 3-kuulise süstetsükli jooksul, hinnati ühes III faasi randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrolliga sekkuvas paralleelrühmadega mitmekeskuselises mittehalvemuse uuringus täiskasvanud patsientidel. Peamine tulemusnäitaja oli aeg retsidiivi tekkeni.

Uuring hõlmas avatud faasi, mis koosnes sõeluuringu, ülemineku ja säilitusravi faasidest, millele järgnes 12-kuuline topeltpime faas. Viimase kestel randomiseeriti patsiendid saama kas BYANNLIt või iga 3 kuu järel süstitavat paliperidoonpalmitaati. 702 adekvaatselt ravitud patsienti randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas BYANNLIt (478 patsienti) või iga 3 kuu järel süstitavat paliperidoonpalmitaati (224 patsienti). Patsiendid said kas 2 süstetsükli BYANNLiga (kokku 4 süstet – BYANNLit vaheldati platseeboga) või 4 süstet iga 3 kuu järel süstitavat paliperidoonpalmitaati iga 3 kuu järel koos regulaarsete plaanipäraste visiitidega süstetevahelisel ajal kogu uuringu 12-kuulise kestuse jooksul. Topeltpimes faasis ei olnud annuse kohandamine lubatud. Patsiendid püsisid selles faasis kuni haiguse retsidiivini, katkestamise/lõpetamise kriteeriumitele vastamiseni või uuringu lõpuni.

7,5% BYANNLi ravirühmas ja 4,9% iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi rühmas osalenud patsientidest koges 12-kuulise topeltpimes faasi jooksul haiguse retsidiivi, Kaplan-Meieri hinnangulise erinevusega (BYANNLi – iga 3 kuu järel süstitav paliperidoonpalmitaat) 2,9% (95% CI: -1,1% kuni 6,8%). Joonisel 1 kujutatakse Kaplan-Meieri ajadiagrammi (95% usalduspiiridega igas punktis) alates randomiseerimisest kuni retsidiivini 12-kuulise topeltpimes faasi kohta BYANNLi 700 mg ja 1000 mg ning iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi 350 mg ja 525 mg annuste kasutamisel.



Joonis 1. Kaplan-Meieri diagramm (95% usalduspiiridega igas punktis): retsidiivita patsientide protsent

Efektiivsuse tulemused olid populatsiooni alarühmades (sugu, vanus ja rass) ühtlased mõlemas ravirühmas.

Tehti kindlaks BYANNLi efektiivsuse mittehalmvumus võrreldes iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi efektiivsusega DSM-5 skisofreenia diagnoosiga täiskasvanutel. 95% CI ülempiir (6,8%) jäi alla 10%, mis oli eelnevalt kindlaksmääratud mittehalmvuse piiriks.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama BYANNLiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta skisofreenia puhul (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

BYANNLi farmakokineetikat on uuritud ainult pärast süstimist tuharalihasesse.

Imendumine ja jaotumine

Paliperidoonpalmitaadi iga 6 kuu järel süstitava ravimvormi äärmiselt madala vees lahustuvuse tõttu lahustub see lihasesse süstimise järel aeglaselt, enne kui see paliperidooniks hüdrolüüsitakse ja süsteemsesse vereringesse imendub. Ühe iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi lihasesse süstitud annuse toimeaine vabanemine algab juba 1. päeval ja kestab vähemalt 18 kuud. BYANLI puhul on see aeg eeldatavasti pikem. Paliperidooni kontsentratsioonid plasmas on uuritud vaid kuni 6 kuud pärast BYANLI manustamist. Populatsiooni farmakokineetika simulatsioonide järgi jäävad paliperidooni kontsentratsioonid eeldatavasti plasmas püsima kuni ligikaudu 4 aastaks pärast BYANLI ühekordse annuse 1000 mg manustamist. Ligikaudu 4 aastat pärast 1000 mg BYANLI ühekordset annust on paliperidooni jääkkontsentratsioon ringlevas veres eeldatavasti väike (< 1% keskmisest tasakaaluseisundi kontsentratsioonist).

Käesolevas lõigus esitatud andmed põhinevad populatsiooni farmakokineetika analüüsil. Pärast BYANLI ühekordse intramuskulaarse annuse 700 mg või 1000 mg manustamist tuharalihasesse suurenevad paliperidooni plasmakontsentratsioonid järk-järgult, saavutades maksimaalse plasmakontsentratsiooni vastavalt 33. ja 35. päeval. Vabanemise profiil ja BYANLI manustamisskeem tagavad püsiva terapeutilise kontsentratsiooni 6 kuu jooksul. BYANLI C_{max} ja AUC_{6month} olid ligikaudu annusega proportsionaalsed vahemikus 700...1000 mg. Maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhte mediaan tasakaalukontsentratsiooni seisundis on ligikaudu 3,0.

Ratseemilise paliperidooni seonduvus plasmavalkudega on 74%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Uuringus, kus üks nädal pärast ühe suukaudse 1 mg kohese vabanemisega ^{14}C -paliperidooni annuse manustamist eritus 59% annusest muutumatul kujul uriini, näidati, et paliperidoon ei metaboliseeru ulatuslikult maksas. Ligikaudu 80% manustatud radioaktiivsusest oli leitav uriinis ning 11% roojas. *In vivo* tuvastati neli ainevahetusrada, millest mitte ükski ei moodustanud rohkem kui 10% annusest: dealküülimine, hüdroksüülimine, dehüdrogeenimine ja bensisoksasooli lõhenemine. Kuigi *in vitro* uuringud pakkusid, et CYP2D6-l ja CYP3A4-l on paliperidooni ainevahetuses oma osa, ei ole *in vivo* tõendeid, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud pärast paliperidooni suukaudset manustamist paliperidooni näivas kliirensis CYP2D6 substraatide ulatuslike metaboliseerijate ja aeglase metaboliseerijate vahel mitte mingisugust tajutavat erinevust. Inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringud näitasid, et paliperidoon ei takista oluliselt ravimpreparaatide ainevahetust, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P450 isoensüümid, sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5.

In vitro uuringud on näidanud, et paliperidoon on P-gp substraat ja kõrgete kontsentratsioonide juures P-gp nõrk inhibiitor. *In vivo* andmed puuduvad ja kliiniline asjakohasus on teadmata.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel oli paliperidooni näiva poolväärtusaja mediaan pärast BYANLI manustamist tuharalihasesse annustes 700 ja 1000 mg vastavalt 148 ja 159 päeva.

Pikatoimelise iga 6 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi süste versus teised paliperidooni ravimvormid

BYANLI on välja töötatud vabastamaks paliperidooni organismis 6 kuu jooksul, samas kui üks kord kuus süstitavat paliperidoonpalmitaati süstitakse iga kuu. BYANLI annused 700 mg ja 1000 mg tagavad paliperidooni ekspositsioonivahemiku, mis sarnaneb üks kord kuus või iga 3 kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi vastavatele annustele või paliperidooni prolungeeritult vabastavate tablettide üks kord ööpäevas manustatavate vastavate annustega saavutatud kontsentratsioonidele (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maks ei metaboliseeri ulatuslikult paliperidooni. Kuigi BYANNLit ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel, ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega isikutel suukaudse paliperidooniga tehtud uuringus (Child-Pugh' klass B) olid vabanenud paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas sarnased tervetel isikutel täheldatutega. Paliperidooni ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

BYANNLit ei ole neerukahjustusega patsientidel süstemaatiliselt uuritud. Ühe suukaudse 3 mg annusega toimeainet prolongeeritult vabastava paliperidooni tableti dispositsiooni uuriti erinevate neerufunktsiooni astmetega katsealustel. Paliperidooni eritumine vähenes koos väheneva hinnangulise kreatiini kliirensiga. Paliperidooni totaalne kliirens vähenes neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel keskmiselt 32% kerge ($\text{CrCl} = 50 \text{ kuni } \leq 80 \text{ ml/min}$), 64% mõõduka ($\text{CrCl} = 30 \text{ kuni } \leq 50 \text{ ml/min}$) ja 71% raske ($\text{CrCl} = 10 \text{ kuni } < 30 \text{ ml/min}$) neerukahjustuse korral, mis vastab toime keskmisele suurenemisele (AUC_{inf}) 1,5, 2,6 ja 4,8 korda võrreldes tervete katsealuste vastavate väärtustega.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei leitud vanusega seotud erinevusi ravimi farmakokineetikas.

Kehamassiindeks (KMI) / kehakaal

Ülekaalulistel ja rasvunud isikutel on täheldatud madalamaid C_{max} väärtusi. BYANNLi puhul olid näiva tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsed kontsentratsioonid normaal- ja ülekaalulistel ning rasvunud isikutel sarnased.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei leitud rassiga seotud erinevusi ravimi farmakokineetikas.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei leitud sooga seotud erinevusi ravimi farmakokineetikas.

Suitsetamisstaatus

Vastavalt *in vitro* uuringutele, milles kasutati inimese maksaensüüme, ei ole paliperidoon CYP1A2 substraat ja seetõttu ei tohiks suitsetamine paliperidooni farmakokineetilistele omadustele mõju avaldada. Suitsetamise mõju paliperidooni farmakokineetikale ei ole BYANNLi puhul uuritud. Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidooni tablettidega tehtud uuringute andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas suitsetajatel veidi madalamat paliperidooni ekspositsiooni kui mitesuitsetajatel. Sellel erinevusel ei ole aga tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lihasesse süstitava paliperidoonpalmitaadi (üks kord kuus süstitav ravimvorm) ja suukaudselt manustatava paliperidooni korduvtoksilisuse uuringud rotil ja koeral näitasid peamiselt farmakoloogilisi toimeid, nagu sedatsioon või prolaktiini vahendatud toimed piimanäärmetele ja suguelunditele. Paliperidoonpalmitaadiga ravitud loomadel täheldati lihasesse süstimise kohal põletikulist reaktsiooni. Mõnel juhul moodustusid abstsessid.

Roti reproduktiivsuse uuringutes, milles kasutati suukaudset risperidooni, mis muutub rottide ja inimeste organismides ulatuslikult paliperidooniks, täheldati sünnikaalu ja järeltulija ellujäämist puudutavaid kõrvaltoimeid. Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist tiine roti lihasesse kuni kõige suurema annuseni (160 mg/kg päevas), mis vastab 1,6-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse 1000 mg korral saavutatavale plasmakontsentratsioonile, ei märgatud embrüotoksilisuse ega väärengute esinemist. Teised dopamiini antagonistid on tiinetele loomadele manustamisel avaldanud negatiivset mõju nende järglaste õppimisvõimele ja motoorsele arengule.

Paliperidoonpalmitaat ja paliperidoon ei olnud genotoksilised. Suukaudse risperidooni kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel oli märgata ajuripatsi adenoomide (hiirel), pankrease endokriinsete adenoomide (rott) ja piimanäärme adenoomide (mõlemad liigid) esinemisjuhtude sagenemist. Hinnati lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaadi kartsinogeenset potentsiaali rottidel. Emastel rottidel täheldati annuste 10, 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt olulist piimanäärme adenokartsinoomide esinemisjuhtude sagenemist. Isastel rottidel ilmnes annuste 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt oluline piimanäärme adenoomide ja kartsinoomide esinemisjuhtude sagenemine; manustatud annused vastavad 0,3 ja 0,6-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse 1000 mg toimetasele. Neid kasvajaid võib seostada prolongeeritud dopamiini D₂-antagonismiga ja hüperprolaktineemiaga. Närilistel avastatud kasvaja tähtsus on inimestele avalduva riski seisukohast teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20
Polüetüleenglükool 4000
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Transportida ja hoida püstiasendis. Õiget suunda näitavad nooled ravimi karbil.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

700 mg

3,5 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolvikork, kolb, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning õhukese seinaga 20 G 1½-tolline (0,9 mm x 38 mm) turvanõel.

1000 mg

5 ml suspensiooni süstlis (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolvikork, kolb, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning õhukese seinaga 20 G 1½-tolline (0,9 mm x 38 mm) turvanõel.

Pakendi suurused:
Pakendis on 1 süstel ja 1 nõel

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Transportige ja säilitage seda ravimit püstiasendis, et parandada selle äärmiselt kontsentreeritud ravimi suspendeerumisvõimet ja vältida nõela ummistumist.

Loksutage süstlit väga kiiresti vähemalt 15 sekundit, tehke väike paus ja seejärel loksutage veelkord 15 sekundit. Suspensiooni peab enne süstimist visuaalselt kontrollima. Pärast segunemist on ravim ühtlane, paks ja piimjasvalge suspensioon. Täielikud juhised BYANNLI kasutamiseks ja käsitlemiseks on pakendi infolehes (vt lõik „*Teave tervishoiutöötajatele*“).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. juuni 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. jaanuar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BYANNLI 700 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 700 mg paliperidooni (paliperidoonpalmitaadina).

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

1 süstel 3,5 ml

1 nõel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne süste tuharalihasesse



Manustada iga 6 kuu järel



Loksutada süstlit VÄGA KIIRESTI üles-alla liigutusega 15 sekundit, seejärel korrata

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustamiseks kasutada ainult pakendis kaasasolevat nõela.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Transportida ja säilitada SEE KÜLG ÜLEVALPOOL
HORISONTAALNE
ÜLES

Lisatud ülespoole suunatud nooled

ALLA

Transportida ja säilitada SEE KÜLG ALLPOOL
HORISONTAALNE

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1453/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

BYANNLI 700 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BYANALI 700 mg süstevedelik
paliperidonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIK KUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. MUU

Ummistuse vältimiseks vajab spetsiifilist loksutamist.
Lugege „Tervishoiutöötajatele mõeldud info“.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BYANNLI 700 mg süstevedelik
paliperidonum

2. MANUSTAMISVIIS

i.m. tuharalihasesse



Loksutada kiiresti

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

700 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BYANNLI 1000 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis
paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 1000 mg paliperidooni (paliperidoonpalmitaadina).

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, polüetüleenglükool 4000, sidrunhappe monohüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

1 süstel 5 ml

1 nõel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne süste tuharalihasesse



Manustada iga 6 kuu järel



Loksutada süstlit VÄGA KIIRESTI üles-alla liigutusega 15 sekundit, seejärel korrata

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustamiseks kasutada ainult pakendis kaasasolevat nõela.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Transportida ja säilitada SEE KÜLG ÜLEVALPOOL
HORISONTAALNE
ÜLES

Lisatud ülespoole suunatud nooled

ALLA

Transportida ja säilitada SEE KÜLG ALLPOOL
HORISONTAALNE

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1453/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

BYANNLI 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BYANNLI 1000 mg süstevedelik
paliperidonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. MUU

Ummistuse vältimiseks vajab spetsiifilist loksutamist.
Lugege „Tervishoiutöötajatele mõeldud info“.

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BYANNLI 1000 mg süstevedelik
paliperidonum

2. MANUSTAMISVIIS

i.m. tuharalihasesse



Loksutada kiiresti

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

BYANNLI 700 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis BYANNLI 1000 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis paliperidoon (*paliperidonum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BYANNLI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BYANNLI kasutamist
3. Kuidas BYANNLI-t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BYANNLI-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on BYANNLI ja milleks seda kasutatakse

BYANNLI sisaldab toimeainet paliperidooni, mis kuulub antipsühhootikumide ravimiklassi.

BYANNLI-t kasutatakse skisofreenia sümptomite säilitusravis täiskasvanud patsientidel.

Kui teie haigus on varem hästi allunud paliperidoonpalmitaadi üks kord kuus või iga kolme kuu järel tehtud süstetele, võib teie arst alustada ravi BYANNLI-ga.

Skisofreenia on nn positiivsete ja negatiivsete sümptomitega haigus. Positiivne tähendab liigseid sümptomeid, mida tavaliselt ei esine. Näiteks võib skisofreeniaga inimene kuulda hääli või näha asju, mida tegelikult ei ole olemas (hallutsinatsioonid), uskuda midagi, mis ei vasta tõe (illuusioid) või olla teiste suhtes ebatahtlikult kahtlustav. Negatiivne tähendab tavalise käitumise või tunnete puudumist. Näiteks võib skisofreeniaga inimene tunduda enesest tõmbununa ja ei pruugi emotsionaalselt üldse reageerida või on tal raskusi selgelt ja loogiliselt rääkimisega. Selle haigusega inimesed võivad ka tunda masendust, ärevust, süütunnet või pinget.

BYANNLI aitab leevendada teie haiguse sümptomeid ning hoida ära nende kordumist.

2. Mida on vaja teada enne BYANNLI kasutamist

BYANNLI-t ei tohi kasutada

- kui olete paliperidooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete risperidooni suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BYANNLI kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Seda ravimit ei ole uuritud eakatel dementsusega patsientidel. Sellegipoolest võib eakatel dementsusega patsientidel, keda ravitakse teiste sarnast tüüpi ravimitega, esineda insuldi või surma suurem risk (vt lõik 4).

Kõikidel ravimitel esineb kõrvaltoimeid ja mõned selle ravimi kõrvaltoimetest võivad teiste meditsiiniliste seisundite sümptomeid halvendada. Seetõttu on oluline pidada oma arstiga nõu ükskõik millise alljärgneva seisundi suhtes, mis võivad selle ravimi kasutamise ajal halveneda:

- kui teil on Parkinsoni tõbi;
- kui teil on dementsus, mida nimetatakse Lewy kehadega dementsuseks;
- kui teil on kunagi diagnoositud mõni seisund, mille sümptomite hulka kuuluvad kõrge kehatemperatuur ja lihasjäikus (tuntud ka kui maligne neuroleptiline sündroom);
- kui olete kunagi kogenud näo, keele või teiste kehaosade tõmblevaid liigutusi, mida te ei saa kontrollida (tardiivne düskineesia);
- kui te teate, et teil on minevikus olnud madal vere valgeliblede arv (mille põhjuseks võis, kuid ei pruukinud olla teiste ravimite kasutamine);
- kui teil on suhkurtõbi või soodumus suhkurtõve tekkeks;
- kui teil on olnud rinnaäärmevähk või ajuripatsi kasvaja;
- kui teil esineb südamehaigus või saate südamehaiguse ravi, mistõttu teil on madala vererõhu tekkimise risk;
- kui teil esineb madalat vererõhku kiiresti seisma või istuma tõustes;
- kui teil on esinenud krambihooge;
- kui teil on mõni neeruhaigus;
- kui teil on mõni maksahaigus;
- kui teil on pikaajaline ja/või valulik erektsioon;
- kui teil on probleeme kehatemperatuuri säilitamisega või ülekuumenemisega;
- kui hormoon prolaktiini tase teie veres on ebanormaalselt kõrge või kui teil on kasvaja, mis võib olla prolaktiinist sõltuv;
- kui teil või kellelgi teie perekonnast on esinenud verehüübeid, kuna antipsühhootikume on seostatud verehüüvete tekkega.

Kui teil esineb mõni neist seisunditest, pidage nõu oma arstiga, kes võib teile määratud annust kohandada või teid mõnda aega jälgimise all hoida.

Kuna seda ravimit kasutavatel patsientidel on väga harva esinenud teatud tüüpi infektsioonide vastu võitlemiseks vajalike vere valgeliblede hulga ohtlikku vähenemist, on võimalik, et teie arst kontrollib teie veres valgeliblede arvu.

Isegi juhul kui te varem talusite suukaudset paliperidooni või risperidooni, võib harvadel juhtudel pärast BYANLI süstet esineda allergilisi reaktsioone. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib lööve, kõriturse, sügelus või hingamisraskused, sest need nähud võivad viidata tõsisele allergilisele reaktsioonile.

See ravim võib põhjustada kehakaalu suurenemist või vähenemist. Kehakaalu märkimisväärne muutumine võib olla teie tervisele kahjulik. Teie arst peab regulaarselt kontrollima teie kehakaalu.

Kuna seda ravimit võtvatel patsientidel on esinenud suhkurtõve teket või olemasoleva suhkurtõve halvenemist, peab teie arst teid kontrollima vere suhkrusisalduse liigse suurenemise nähtude suhtes. Olemasoleva suhkurtõvega patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida veresuhkru sisaldust.

Kuna see ravim võib vähendada oksendamise tungi, on võimalik, et ravim varjab keha normaalset reaktsiooni mürgiste ainete sissevõtmisele või muudele meditsiinilistele seisunditele.

Katarakti operatsioonid

Kui teil on plaanis silmaoperatsioon, rääkige kindlasti oma silmaarstile, et te võtate seda ravimit. See on vajalik, sest katarakti (silmaläätse hägusus ehk hallkae) operatsiooni ajal võib juhtuda, et:

- pupill (must ring teie silma keskel) ei pruugi laieneda nii palju kui tarvis;
- iiris (silma värviline osa) muutub operatsiooni ajal lõdvaks, mistõttu on võimalik silma vigastus.

Lapsed ja noorukid

Ärge kasutage seda ravimit alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle ravimi efektiivsus ja ohutus neil patsientidel on teadmata.

Muud ravimid ja BYANLI

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Selle ravimi võtmisel koos karbamasepiiniga (epilepsiavastane ja meeleolu stabiliseeriv ravim) võib olla vajalik muuta selle ravimi annust.

Kuna see ravim toimib peamiselt ajus, võib teiste ajus toimivate ravimite (näiteks teised psühhiaatrilised ravimid, opioidid, antihistamiinid ja uinutid) kasutamine põhjustada kõrvaltoimete tugevnemist, näiteks unisus või muud toimed ajule.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate selle ravimiga samal ajal suukaudset risperidooni või paliperidooni pikema aja jooksul. Võimalik, et teie BYANLI annust tuleb muuta.

Kuna see ravim võib langetada vererõhku, tuleb olla ettevaatlik selle ravimi kasutamisel koos teiste vererõhku langetavate ravimitega.

See ravim võib nõrgendada Parkinsoni tõve ja rahutute jalgade sündroomi vastaste ravimite (nt levodopa) toimet.

See ravim võib põhjustada muutusi elektrokardiogrammil (EKG), mis näitab, et elektriimpulsi liikumine läbi südame teatud osa võtab liiga kaua aega (tuntud kui „QT-intervalli pikenemine“). Teiste sama mõjuga ravimite hulka kuuluvad mõned südamerütmi normaliseerivad või infektsioonidevastased ravimid ja teised antipsühhootikumid.

Kui teil on esinenud krampihooge, võib see ravim nende esinemisriski suurendada. Teiste sama mõjuga ravimite hulka kuuluvad mõned depressiooni või infektsioone ravivad ravimid ja teised antipsühhootikumid.

Ettevaatus on vajalik BYANLI kasutamisel koos ravimitega, mis suurendavad kesknärvisüsteemi aktiivsust (psühhostimulandid, nagu metüülfenidaat).

BYANLI koos alkoholiga

Alkoholi tarbimisest tuleb hoiduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Fertiilses eas naised

Ravimi ühekordne annus püsib organismis eeldatavasti kuni 4 aastat. See võib põhjustada riski lapsele. Seetõttu tohib rasedust planeerivatel naistel kasutada BYANLI üksnes kindla vajaduse korral.

Rasedus

Te ei tohi raseduse ajal seda ravimit kasutada, kui te ei ole oma arstiga nõu pidanud. Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud paliperidooni, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Vastsündinuid tuleb hoolikalt jälgida ja kui teie vastsündinul tekib mis tahes neist sümptomitest, peate kohe otsima talle arstiabi.

Imetamine

See ravim võib kanduda rinnapiima kaudu emalt lapsele. See võib last kahjustada, isegi juhul kui viimasest annusest on möödunud palju aega. Seetõttu ei tohi te toita last rinnaga, kui te kasutate või olete kasutanud seda ravimit viimase 4 aasta jooksul.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi kasutamise ajal võib esineda pearinglust, ülisuurt väsimust ja nägemisprobleeme (vt lõik 4). Sellega tuleb arvestada täielikku tähelepanu nõudvates olukordades, nt autoga sõites või masinaid käsitsedes.

BYANGLI sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas BYANGLIt kasutada

Seda ravimit manustab teile arst või mõni teine tervishoiutöötaja. Teie arst ütleb teile, millal tulla uuesti süstima. Tähtis on planeeritud annust mitte vahele jätta. Kui te ei saa arsti juurde minna, helistage talle kindlasti kohe ja määrake niipea kui võimalik uus visiidiaeg.

BYANGLIt süstitakse teile tuharalihasesse iga 6 kuu järel.

Arst võib sõltuvalt teie sümptomitest teile manustatava ravimi kogust järgmine kord suurendada või vähendada.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on kerge neeruhaigus, määrab arst teile sobiva BYANGLI annuse, tuginedes üks kord kuus või iga kolme kuu järel süstitava paliperidoonpalmitaadi annustele, mida te olete saanud. BYANGLI 1000 mg annus ei ole soovitatav.

Kui teil on mõõdukas kuni raske neeruhaigus, siis ei tohi seda ravimit kasutada.

Eakad

Kui teie neerufunktsioon on vähenenud, kohandab arst teie ravimi annust.

Kui teile manustatakse BYANGLIt rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustatakse meditsiinilise järelevalve all ja seetõttu on ebatõenäoline, et saate seda liiga palju.

Patsientidel, kellele on manustatud liiga palju paliperidooni, võivad esineda järgmised sümptomid: uimasus või liigne rahulikkus, kiire südame löögisagedus, madal vererõhk, ebatavaline elektrokardiogramm (südametöö elektriline üleskirjutus) või näo, keha, käte või jalgade aeglased või ebatavalised liigutused.

Kui te lõpetate BYANGLI kasutamise

Kui te ei saa enam süsteid, võivad teie skisofreenia sümptomid halveneda. Te ei tohi ilma arsti loata selle ravimi kasutamist lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib midagi järgmistest kõrvaltoimetest, võite te vajada kiiret arstiabi. Teatage sellest otsekohe oma arstile või minge lähimasse haiglasse:

- Verehüübed veenides, eriti jalaveenides. Seda esineb harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Sümptomite hulka kuuluvad:
 - jala turse, valu ja punetus (süvaveenitromboos);
 - valu rinnus ja hingamisraskus, mida põhjustavad verehüübed, mis liiguvad veresooni mööda kopsudesse (kopsuemboolia).
- Insuldinähud, esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Sümptomite hulka kuuluvad:
 - vaimse seisundi järsk muutus;
 - näo, käte või jalgade järsku tekkinud nõrkus või tuimus (eriti ühel kehapoolel) või ebaselge kõne, isegi kui see kestab lühikest aega.
- Maliigne neuroleptiline sündroom. Seda esineb harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Sümptomite hulka kuuluvad:
 - palavik, lihasjäikus, higistamine või langenud teadvusetase.
- Pikaajaline erektsioon, mis võib olla valulik (priapism). Seda esineb harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st).
- Keele, suu ja näo või teiste kehaosade tahtmatud rütmilised liigutused (tardiivne düskineesia). Seda esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).
- Raske allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Sümptomite hulka kuuluvad:
 - palavik;
 - suu, näo, huule või keele paistetus;
 - hingeldus;
 - sügelus, nahalööve ja mõnikord vererõhu langus.

Isegi juhul kui te varem talusite suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni, võib harvadel juhtudel pärast paliperidooni süste saamist tekkida allergiline reaktsioon.

- Lõdva iirise sündroom, kui silmaiiris (silma värviline osa) muutub lõdvaks hägustunud silmaläätse (kae) operatsiooni ajal. See võib põhjustada silma vigastuse (vt ka „*Katarakti operatsioonid*“ lõigus 2). Esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).
- Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs. Raske või eluohtlik lööve villide ja naha irdumisega, mis võib alata suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas ja nende ümbruses ning levida edasi teistele kehapiirkondadele. Esinemissagedused on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Teatage kohe oma arstile või minge lähimasse haiglasse, kui märkate midagi ülal loetletud tõsistest kõrvaltoimetest.

- Agranulotsütoos, ohtlikult väike arv teatud tüüpi vere valgeliblesid, mis on vajalikud infektsioonidega võitlemiseks. Selle esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Teised kõrvaltoimed

Väga sagedad kõrvaltoimed: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- raskused uinumisel või une säilitamisel.

Sagedad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- tavalised külmetuse sümptomid, kuseteede infektsioon, tunne, nagu oleksite gripis;
- BYANLI võib suurendada teie veres hormooni prolaktiini taset (nähtav vereanalüüsis), millega võivad, kuid ei pruugi kaasneda teatud sümptomid. Kui teil esinevad kõrge prolaktiinitasemest tingitud sümptomid, siis võivad nendeks olla (meestel) rinnanäärmete turse, erektsiooni saavutamise või säilitamise raskused või teised seksuaalfunktsiooni häired; (naistel)

ebamugavustunne rinnanäärmetes, piimaeritus rindadest, menstruatsiooni vahelejäätmine või teised menstruaaltsükli probleemid;

- vere suur suhkrusisaldus, kehakaalu tõus, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine;
- ärrituvus, masendus, ärevus;
- parkinsonism: selle seisundi korral võivad esineda aeglased või takistatud liigutused, lihaste jäikus- või pingetunne (mis muudab teie liigutused kohmakaks) ning mõnikord isegi liigutuste „külumise“ tunne ja seejärel uuesti alustamine. Teised parkinsonismi nähud on aeglane lohisev kõnnak, värisemine rahuolekus, suurenenud süljeeritus ja/või süljevool ning näo miimika ilmekuse kadumine;
- rahutus, unisus või vähenenud tähelepanelikkus;
- düstoonia: selle seisundi puhul esinevad aeglased või püsivad tahtmatud lihaskokkutõmbed. Kuigi see võib esineda mis tahes kehaosas (ning põhjustada ebaloolumulikku kehahoiakut), haarab düstoonia tihti näolihasid, põhjustades muuhulgas silmade, suu, keele või lõua ebaloolumulikke liigutusi;
- pearinglus;
- düskineesia: see on seisund, mille korral esinevad tahtmatud lihaskokkutõmbed, nt korduvad, spastilised või väänlevad liigutused või tõmbelused;
- treemor (värinad);
- peavalu;
- kiire südame löögisagedus;
- kõrge vererõhk;
- köha, ninakinnisus;
- kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, seedehäire, hambavalu;
- transaminaaside aktiivsuse suurenemine veres;
- luu- või lihasevalu, seljavalu, liigesevalu;
- menstruatsiooni ärajäämine;
- palavik, nõrkus, kurnatus (väsimus);
- süstekoha reaktsioon, sh sügelus, valu või turse.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- kopsupõletik, rindkere infektsioon (bronhiit), hingamisteede infektsioon, põskkoobaste infektsioon, kusepõie infektsioon, kõrvainfektsioon, tonsilliit, küünte seeninfektsioon, nahainfektsioon;
- vere valgeliblede hulga vähenemine;
- aneemia;
- allergiline reaktsioon;
- suhkurtõbi või suhkurtõve halvenemine, insuliinitaseme tõus veres (see hormoon kontrollib vere suhkrusisaldust);
- suurenenud söögiisu;
- isukaotus, mis viib alatoitumuse ja madala kehakaaluni;
- veres kõrge triglütseriidide (vererasvade) sisaldus, kolesteroolisisalduse suurenemine veres;
- unehäired, kõrge meeleolu (mania), vähenenud suguiha, närvilisus, hirmuunenäod;
- minestamine, ärritav vajadus liigutada oma kehaosaid, pearinglus püsti tõusmisel, tähelepanuhäired, kõnetakistus, maitsetundlikkuse muutused või kaotus, naha valu- ja puuetundlikkuse vähenemine, surin, torkimis- või tuimustunne nahal;
- hägune nägemine, silmainfektsioon või punetav silm, kuivsilmsus;
- pöörlemistunne (peapööritus), helin kõrvus, kõrvavalu;
- elektrilise impulsi ülekande katkestused südame ülemise ja alumise poole vahel, südame erutusjuhtehäired, südame QT-intervalli pikenemine, kiire südame töö püsti tõusmisel, aeglane südame löögisagedus, kõrvalekalde südame töö elektrilisel registreerimisel (elektrokardiogramm ehk EKG), laperdav või pekslev tunne rindkeres (palpitatsioonid);
- madal vererõhk, vererõhu langus püsti tõusmisel (seetõttu võivad mõned seda ravimit kasutavad inimesed kiirel istuma või püsti tõusmisel tunda minestustunnet või pearinglust või kaotada teadvuse);
- hingeldus, kurguvalu, ninaverejooks;

- ebamugavustunne kõhus, mao või soole infektsioon, neelamisraskused, suukuivus, liigsed kõhugaasid või kõhutuul;
- GGT aktiivsuse suurenemine (maksaensüüm, mida nimetatakse gammaglutamüültransferaasiks) teie veres, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine teie veres;
- nõgestõbi (ehk nõgeslööve), sügelus, lööve, juuste väljalangemine, ekseem, kuiv nahk, nahapunetus, akne, nahaalune abstsess, ketendav, sügelev peanahk või nahk;
- teatud ensüümi, KFK (kreatiinfosfokinaas) aktiivsuse suurenemine veres;
- lihastõmbused, liigesejäikus, lihasnõrkus;
- uriinipidamatus (inkontinents), sage urineerimine, valu urineerimisel;
- erektsioonihäired, ejakulatsioonihäire, menstruatsioonide vahelejäämine või muud tsükliprobleemid (naistel), rinnanäärmete arenemine meestel, seksuaalfunktsiooni häired, valu rinnanäärmes;
- näopiirkonna, suu, silmade või huulte turse, keha, käte või jalgade turse;
- kehatemperatuuri tõus;
- kõnnaku muutused;
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne;
- naha kõvastumine;
- kukkumine.

Harvad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- silmainfektsioon;
- lestade poolt põhjustatud nahapõletik;
- eosinofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled) hulga suurenemine veres;
- vereliistakute (verehübimisel osalevate rakkude) hulga vähenemine;
- uriini kogust kontrolliva hormooni liignõristus;
- suhkur uriinis;
- ravimata suhkurtõve eluohtlikud tüsistused;
- madal vere suhkrusisaldus;
- liigne veejoomine;
- segasus;
- liikumatus, reaktsiooni puudumine ärkvelolekus (katatoonia);
- unes kõndimine;
- emotsioonide puudumine;
- võimetus saavutada orgasmi;
- stimulatsioonile mittereageerimine, teadvuse kadu, madal teadvuse tase, krambid (tõmbused), tasakaaluhäired;
- koordinatsioonihäired;
- glaukoom (silma siserõhu tõus);
- probleemid silmade liigutamisel, silmade pööramine, silmade ülitundlikkus valguse suhtes, suurenenud pisaravool, silmade punetus;
- tahte allumatu peakõigutamine;
- kodade virvendus (ebanormaalne südamerütm), ebaregulaarne südame löögisagedus;
- nahaõhetus;
- hingamisraskused une ajal (uneapnoe);
- kopsuturse, hingamisteede turse;
- räginal kopsus;
- vilistav hingamine;
- kõhunäärme põletik;
- keele turse;
- roojapidamatus, väga kõva väljaheide, sooleummistus;
- huulelõhed;
- ravimist tingitud lööve nahal, nahapaksendid, kõõm;
- liigese turse;
- lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs);

- võimetus urineerida;
- ebamugavustunne rinnanäärmes, rinnanäärmete paisumine, rinnanäärmete suurenemine;
- eritis tupest;
- väga madal kehatemperatuur, külmavärinad, janutunne;
- ravimi ärajätusümptomid;
- infektsiooni tõttu mäda kogunemine süstekohas, naha süvainfektsioonid, tsüst süstekohas, verevalum süstekohas.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- veejoomine ohtlikult suures koguses;
- unega seotud söömishäire;
- kooma kontrollimata diabeedi tagajärjel;
- kiire pindmine hingamine, kopsupõletik hingamisteedesse tõmmatud toiduosakeste tagajärjel, hääle häired;
- teatud kehaosade hapnikuvarustuse halvenemine (vähenenud verevoolu tõttu);
- soole lihaskiudude puudumine, mis põhjustab ummistuse;
- naha ja silmavalgete muutumine kollaseks (ikterus);
- naha värvuse muutus;
- ebanormaalne kehahoiak;
- BYANNLIt raseduse ajal kasutanud naistel sündinud vastsündinutel võib esineda ravimi kõrvaltoimeid ja/või ärajätusümptomeid, nagu ärrituvus, aeglased või püsivad lihaskokkutõmbed, värinad, unetus, hingamis- või toitmisprobleemid;
- kehatemperatuuri langus;
- naha kärbumine süstekohas, haavand süstekohas.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BYANNLIt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Transportida ja hoida püstiasendis. Õiget suunda näitavad nooled ravimi karbil.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida BYANNLi sisaldab

Toimeaine on paliperidoon.

Üks BYANNLi 700 mg süstel sisaldab 1092 mg paliperidoonpalmitaati 3,5 ml-s. See vastab 700 mg-le paliperidoonile.

Üks BYANNLi 1000 mg süstel sisaldab 1560 mg paliperidoonpalmitaati 5 ml-s. See vastab 1000 mg-le paliperidoonile.

Teised koostisosad on:
Polüsorbaat 20
Polüetüleenglükool 4000
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

Kuidas BYANILI välja näeb ja pakendi sisu

BYANILI on valge kuni valkjas toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis. pH on ligikaudu 7,0. Enne ravimi süstimist loksutab arst või meditsiiniõde süstlit väga kiiresti, et tekiks suspensioon.

Igas pakendis on 1 süstel ja 1 nõel.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud

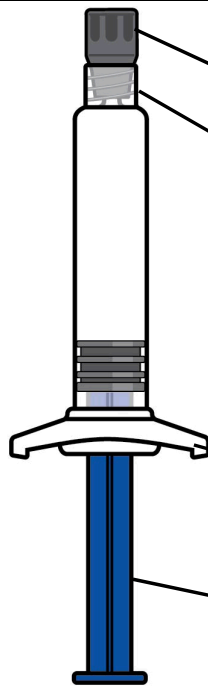
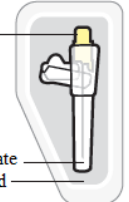
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Teave tervishoiutöötajatele

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele, kes peavad sellele lisaks lugema ka täielikku teavet ravimi kohta (ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kokkuvõte olulisest ohutusalasest teabest

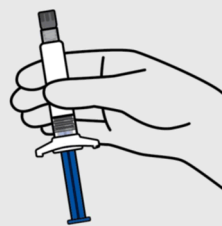
	Loksutage süstlit, nii et süstli ots on suunatud üles, VÄGA KIIRESTI vähemalt 15 sekundit, tehke väike paus ja loksutage veelkord 15 sekundit.
Transport ja säilitamine 	Karbi hoidmine püstiasendis transportimise ja säilitamise ajal parandab selle äärmiselt kontsentreeritud preparaadi suspendeerumisevõimet.
Ettevalmistamine	BYANGLI (iga 6 kuu järel manustatav paliperidoonpalmitaati aeglustatult vabastav süstesuspensioon) nõuab pikemaajalist ja tugevamat loksutamist võrreldes üks kord kuus süstitava paliperidoonpalmitaati aeglaselt vabastava süstesuspensiooniga. BYANGLit süstib tervishoiutöötaja ühe süstena. - Ärge jagage annust mitme süstekorra vahel. BYANGLI on ette nähtud ainult intramuskulaarseks süstimiseks tuharalihasesse. - Süstida aeglaselt sügavale lihasesse, vältides ravimi süstimist veresoonde.
Annustamine	Süstida BYANGLit üks kord iga 6 kuu järel.
Õhukese seinaga turvanõel	On tähtis kasutada ainult õhukese seinaga turvanõela (1½ tolli, 20 G, 0,9 mm × 38 mm), mis on komplektis kaasas. See on mõeldud kasutamiseks ainult koos BYANGLiga.

Annusepakendi sisu	Süstel		
Õhukese seinaga turvanõel  20G × 1½" Kasutage ainult komplektiga kaasas olevat nõela		Süstli otsakork Luer-ühendus Sõrmetugi Kolb	 Kollane ots Nõelakate Nõela pakend
	Õhukese seinaga turvanõel		

1. Ettevalmistamine süstimiseks.

Selle äärmiselt kontsentreeritud preparaadi suspendeerumiseks on vajalikud erisammud.

Hoidke süstlit alati otsaga ülespoole.

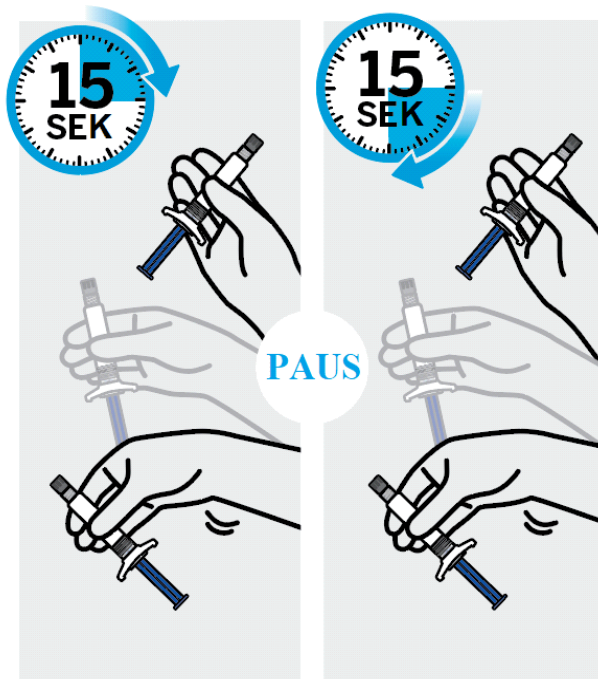


Et tagada ravimi suspendeerumine, loksutage süstlit järgmisel viisil:

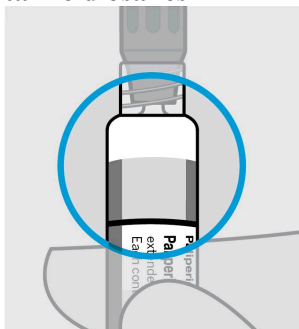
- Lühikeste VÄGA KIIRETE üles-alla liigutustega
- Lõdva randmega

Loksutage süstlit VÄGA KIIRESTI vähemalt 15 sekundit, tehke väike paus ja loksutage veelkord 15 sekundit.

Kui enne süstimist on möödunud rohkem kui 5 minutit, loksutage süstlit VÄGA KIIRESTI, hoides süstli otsa suunaga üles, uuesti vähemalt 30 sekundit, et ravim taas seguneks.



Kontrollige, et suspensioon ei oleks tahkeid osakesi



On hästi segunenud



- Ühtlane, paks ja piimjasvalge
- On normaalne, kui näete õhumulle

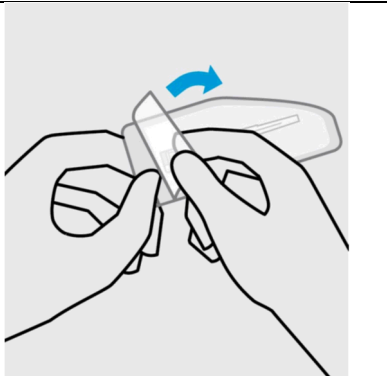
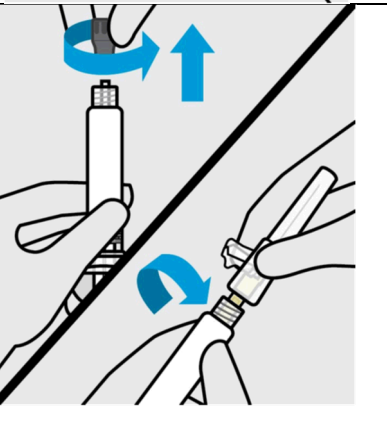
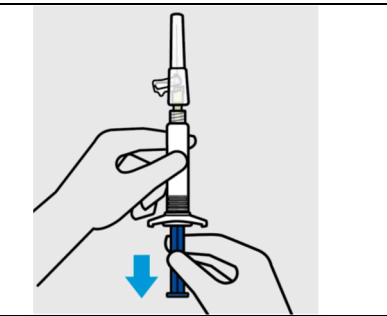
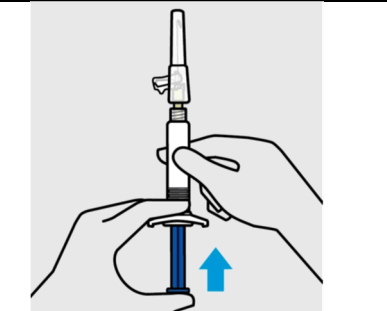
Ei ole hästi segunenud



STOPP!

- Süstli külgedel ja tipus on näha tahket ravimit
- Ebaühtlane segu
- Suspensioon on vedel

Ravim võib süstli ummistada. Kui see juhtub, loksutage süstlit, hoides seda otsaga ülespoole, VÄGA KIIRESTI vähemalt 15 sekundit, tehke paus ja seejärel loksutage veel 15 sekundit.

Avage nõela pakend Tõmmake pakendi tagakülj lahti. Asetage pakend koos selles oleva nõelaga puhtale aluspinnale.	
Eemaldage süstli otsakork ja kinnitage süstlile nõel 1. Hoidke süstlit, otsakork ülespoole. 2. Keerake ja tõmmake kork ära. 3. Kinnitage turvanõel süstli külge kerge keerava liigutusega vältimaks nõelaliitmiku pragunemist või kahjustumist. Alati enne ravimi manustamist kontrollige süstlit kahjustuste või lekete tunnuste suhtes. Kasutage ainult selle komplektiga kaasas olevat nõela.	
1. Tõmmake kolbi tagasi 2. Hoidke süstlit püstiasendis. 3. Tõmmake ettevaatlikult kolbi tagasi, et puhastada süstli ots selles olevast tahkest ravimist. See kergendab kolvi liigutamist süstimise ajal.	
Väljutage õhumullid Suruge kolbi ettevaatlikult üles, kuni nõela otsa ilmub vedelikutilk.	

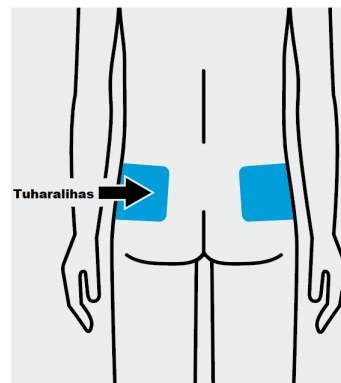
2. Süstige kogu süstli sisu aeglaselt ja kontrollige

Valige süstekoht tuhara ülemises välimises neljandikus ja puhastage lapiga

Ärge manustage ravimit ühegi teise manustamistee kaudu.

Pühkige süstekohta alkoholilapikesega ja laske sel kuivada.

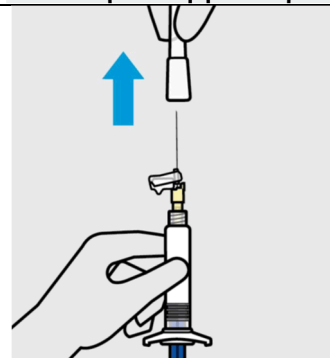
Kui süstekoht on puhastatud, **ärge seda puudutage** ega tuulutage ja ärge sellele puhuge.



Eemaldage nõelakate

Tõmmake nõelakate nõelalt otse maha.

Ärge keerake nõelakatet, sest sedasi võib nõel süstli küljest lahti tulla.



Süstige aeglaselt ja kontrollige

Vajutage kolvile aeglase, kindla ja pideva liigutusega, kuni kolb on **täiesti** lõpuni lükatud. Selleks kulub ligikaudu 30...60 sekundit.

Jätkake kolvile vajutamist, kui tunnete vastupanu. See on normaalne.



**Hoides nõela veel lihases,
kontrollige, et olete ära
süstinud kogu süstli sisu.**

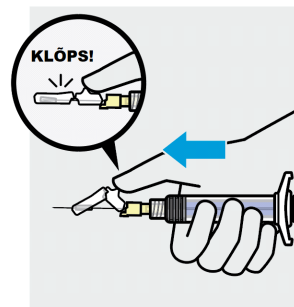
Tõmmake nõel lihasest välja.

3. Pärast süstimist

Nõela turvaline katmine

Kui süste on tehtud, kasutage pöialt või lamedat tasapinda nõela lukustamiseks turvamehhanismi sisse.

Nõel on turvaliselt kaetud, kui kuulsite klõpsuvat heli.



Korrektne hävitamine ja süstekoha kontroll

Visake süstel selleks ette nähtud teravate esemete konteinerisse.

Süstekohal võib leiduda veidi verd või vedelikku. Vajutage nahale vati- või marlitupsuga, kuni veritsus on lõppenud.

Ärge hõõruge süstekohta.

Vajadusel katke süstekoht plaastriga.

