

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BYANNLI 700 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki
BYANNLI 1000 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

700 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1092 mg paliperidonpalmitata u 3,5 ml, što odgovara 700 mg paliperidona.

1000 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1560 mg paliperidonpalmitata u 5 ml, što odgovara 1000 mg paliperidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem (injekcija).
Suspenzija je bijele do bjelkaste boje. Suspenzija ima neutralan pH (otprilike 7,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BYANNLI je injekcija koja se primjenjuje svakih 6 mjeseci, a indiciran je kao terapija održavanja u odraslih bolesnika sa shizofrenijom koji su klinički stabilni uz injekcijske pripravke paliperidonpalmitata koji se primjenjuju jednom mjesečno ili svaka 3 mjeseca (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici koji su odgovarajuće liječeni injekcijama paliperidonpalmitata u dozi od 100 mg ili 150 mg jednom mjesečno (po mogućnosti tijekom četiri ili više mjeseci) ili injekcijama paliperidonpalmitata u dozi od 350 mg ili 525 mg svaka 3 mjeseca (tijekom najmanje jednog ciklusa injekcija) te kojima nije potrebna prilagodba doze mogu prijeći na liječenje paliperidonpalmitatom u obliku 6-mjesečne injekcije.

BYANNLI za bolesnike odgovarajuće liječene paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije
Liječenje lijekom BYANNLI treba započeti u vrijeme sljedeće planirane doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije ($\pm$ 7 dana). Da bi se odredila odgovarajuća doza održavanja, preporučuje se da prije uvođenja lijeka BYANNLI posljednje dvije doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije budu jednake jačine. Doza lijeka BYANNLI treba se temeljiti na prethodnoj dozi paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije, kao što je prikazano u sljedećoj tablici:

Prelazak na BYANNLI u bolesnika odgovarajuće liječenih paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije

Ako posljednja doza paliperidona u obliku 1-mjesečne injekcije iznosi	Liječenje lijekom BYANNLI treba započeti u sljedećoj dozi*
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

* Nema doza lijeka BYANNLI ekvivalentnih dozama od 25 mg, 50 mg ili 75 mg paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije, koje se nisu ispitivale.

BYANNLI za bolesnike odgovarajuće liječene paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije
Liječenje lijekom BYANNLI treba započeti u vrijeme sljedeće planirane doze paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne injekcije ($\pm$ 14 dana). Doza lijeka BYANNLI treba se temeljiti na prethodnoj dozi paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne injekcije, kao što je prikazano u sljedećoj tablici:

Prelazak na BYANNLI u bolesnika odgovarajuće liječenih paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije

Ako posljednja doza paliperidona u obliku 3-mjesečne injekcije iznosi	Liječenje lijekom BYANNLI treba započeti u sljedećoj dozi*
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

* Nema doza lijeka BYANNLI ekvivalentnih dozama od 175 mg ili 263 mg paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne injekcije, koje se nisu ispitivale.

Nakon početne doze BYANNLI treba primjenjivati jednom svakih 6 mjeseci. Bolesnici po potrebi mogu primiti injekciju do 2 tjedna prije ili do 3 tjedna nakon planiranog termina primjene svakih 6 mjeseci (vidjeti i odlomak *Propuštena doza*).

Doza lijeka BYANNLI može se po potrebi prilagoditi svakih 6 mjeseci između doza od 700 mg do 1000 mg na temelju podnošljivosti i/ili djelotvornosti lijeka u pojedinog bolesnika. Budući da je BYANNLI dugodjelujući lijek, bolesnikov odgovor na prilagođenu dozu možda neće biti vidljiv nekoliko mjeseci (vidjeti dio 5.2). Ako bolesnik nastavi pokazivati simptome, potrebno ga je liječiti u skladu s kliničkom praksom.

Prelazak s drugih antipsihotika

Bolesnici ne smiju izravno prijeći s drugih antipsihotika jer se liječenje lijekom BYANNLI smije započeti tek nakon što se bolesnikovo stanje stabilizira injekcijama paliperidonpalmitata koje se primjenjuju svaka 3 mjeseca ili jednom mjesečno.

Prelazak s lijeka BYANNLI na druge antipsihotike

Ako se prekida liječenje lijekom BYANNLI, mora se uzeti u obzir njegovo produljeno oslobađanje.

Prelazak s lijeka BYANNLI na paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije

Kod prelaska s lijeka BYANNLI na paliperidonpalmitat koji se primjenjuje jednom mjesečno, 1-mjesečnu injekciju treba primijeniti u vrijeme sljedeće planirane doze lijeka BYANNLI, kao što je prikazano u sljedećoj tablici. Uvodno liječenje opisano u informacijama o lijeku za paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije nije potrebno. Paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije potom treba primjenjivati u intervalima od mjesec dana prema uputama u informacijama o lijeku za taj lijek.

Doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije u bolesnika koji na taj lijek prelaze s lijeka BYANNLI

Ako je posljednja doza lijeka BYANNLI iznosila	Liječenje paliperidonom u obliku 1-mjesečne injekcije treba započeti nakon 6 mjeseci u sljedećoj dozi
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

Prelazak s lijeka BYANLI na paliperidonpalmitat u obliku 3-mjesečne injekcije

Kod prelaska s lijeka BYANLI na paliperidonpalmitat koji se primjenjuje svaka 3 mjeseca, 3-mjesečnu injekciju treba primijeniti u vrijeme sljedeće planirane doze lijeka BYANLI, kao što je prikazano u sljedećoj tablici. Uvodno liječenje opisano u informacijama o lijeku za paliperidonpalmitat u obliku 3-mjesečne injekcije nije potrebno. Paliperidonpalmitat u obliku 3-mjesečne injekcije potom treba primjenjivati u intervalima od 3 mjeseca prema uputama u informacijama o lijeku za taj lijek.

Doze paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne injekcije u bolesnika koji na taj lijek prelaze s lijeka BYANLI

Ako je posljednja doza lijeka BYANLI iznosila	Liječenje paliperidonom u obliku 3-mjesečne injekcije treba započeti nakon 6 mjeseci u sljedećoj dozi
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

Prelazak s lijeka BYANLI na paliperidon u obliku tableta s produljenim oslobađanjem za peroralnu primjenu jedanput na dan

Kod prelaska s lijeka BYANLI na paliperidon u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, primjenu tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem jedanput na dan treba započeti 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka BYANLI, a liječenje tim tabletama nastaviti prema uputama u sljedećoj tablici. Primjenom sljedeće metode pretvorbe doze bolesnici kojima je stanje prethodno stabilizirano različitim dozama lijeka BYANLI mogu tabletama paliperidona s produljenim oslobađanjem postići sličnu izloženost paliperidonu:

Doze paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u bolesnika koji na taj lijek prelaze s lijeka BYANLI*

Ako je posljednja doza lijeka BYANLI iznosila	Mjeseci nakon posljednje doze lijeka BYANLI		
	6 - 9 mjeseci	> 9 - 12 mjeseci	> 12 mjeseci
	Dnevna doza paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Sve doze paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem jedanput na dan treba prilagoditi pojedinačnom bolesniku, uzimajući u obzir varijable poput razloga prelaska na taj lijek, odgovora na prethodno liječenje paliperidonom, težine psihotičnih simptoma i/ili sklonosti nuspojavama.

Propuštena doza

Razdoblje unutar kojeg se može primijeniti doza

BYANLI treba injicirati jednom svakih 6 mjeseci. Da bi se izbjeglo propuštanje doze lijeka BYANLI, bolesnici mogu primiti injekciju do 2 tjedna prije ili do 3 tjedna nakon planiranog termina primjene svakih 6 mjeseci.

Propuštene doze

Ako je planirana doza propuštena, a od posljednje je injekcije prošlo	Postupak
do 6 mjeseci i 3 tjedna	Injekciju lijeka BYANNLI treba primijeniti što je prije moguće, a zatim nastaviti s rasporedom primjene svakih 6 mjeseci.
> 6 mjeseci i 3 tjedna i < 8 mjeseci	Injekcija lijeka BYANNLI ne smije se primijeniti. Potrebno je slijediti preporučeni režim za ponovno uvođenje liječenja paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije, kao što je prikazano u tablici u nastavku.
≥ 8 mjeseci i ≤ 11 mjeseci	Injekcija lijeka BYANNLI ne smije se primijeniti. Potrebno je slijediti preporučeni režim za ponovno uvođenje liječenja paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije, kao što je prikazano u tablici u nastavku.
> 11 mjeseci	Injekcija lijeka BYANNLI ne smije se primijeniti. Liječenje treba ponovno započeti paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije prema uputama u informacijama o lijeku za taj lijek. Potom se može ponovno uvesti BYANNLI nakon što je bolesnik bio odgovarajuće liječen injekcijama paliperidonpalmitata jednom mjesečno, po mogućnosti tijekom 4 ili više mjeseci.

Preporučeni režim za ponovno uvođenje liječenja ako je od posljednje doze lijeka BYANNLI prošlo > 6 mjeseci i 3 tjedna i < 8 mjeseci

Ako je posljednja doza lijeka BYANNLI iznosila	Primijeniti paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije (u deltoidni ^a mišić)	Zatim primijeniti BYANNLI (u glutealni mišić)
	1. dan	1 mjesec nakon 1. dana
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

Preporučeni režim za ponovno uvođenje liječenja ako je od posljednje doze lijeka BYANNLI prošlo ≥ 8 mjeseci i ≤ 11 mjeseci

Ako je posljednja doza lijeka BYANNLI iznosila	Primijeniti paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije (u deltoidni ^a mišić)		Zatim primijeniti BYANNLI (u glutealni mišić)
	1. dan	8. dan	1 mjesec nakon 8. dana
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

^a Vidjeti *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima* za odabir igle za injekciju u deltoidni mišić na temelju tjelesne težine kod primjene paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije.

Posebne populacije

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost u starijih osoba u dobi od > 65 godina nisu ustanovljene.

Preporučena doza lijeka BYANNLI u starijih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom u pravilu je ista kao i u mlađih odraslih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Budući da stariji bolesnici mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju, vidjeti dio *Oštećenje bubrežne funkcije* u nastavku za preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Iako se BYANNLI nije sustavno ispitivao u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, kod tih su bolesnika plazmatske koncentracije peroralno primijenjenog paliperidona povišene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 50 i ≤ 80 ml/min) kojima je stanje stabilizirano injekcijama paliperidonpalmitata u dozi od 100 mg jednom mjesečno ili u dozi od 350 mg svaka 3 mjeseca mogu prijeći na BYANNLI isključivo u dozi od 700 mg. BYANNLI u dozi od 1000 mg ne preporučuje se za bolesnike s blagim oštećenjem bubrežne funkcije.

BYANNLI se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 50 ml/min).

Oštećenje jetrene funkcije

BYANNLI se nije ispitivao u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Na temelju iskustva s oralnom formulacijom paliperidona nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Budući da se paliperidon nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, kod tih se bolesnika preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka BYANNLI u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

BYANNLI je namijenjen samo za intramuskularnu primjenu u glutealni mišić. Ne smije se primijeniti nijednim drugim putem. Svaku injekciju smije primijeniti isključivo zdravstveni radnik tako da cijelu dozu primijeni jednom injekcijom. Lijek treba injicirati polako i duboko u gornji vanjski kvadrant glutealnog mišića. U slučaju nelagode na mjestu injiciranja treba razmotriti naizmjeničnu primjenu daljnjih injekcija – prvo u jedan, a zatim u drugi glutealni mišić (vidjeti dio 4.8).

BYANNLI se primjenjuje iglom tankih stijenki veličine 20 G (0,9 mm x 38 mm), neovisno o tjelesnoj težini bolesnika. BYANNLI se smije primijeniti isključivo iglom tankih stijenki koja se nalazi u pakiranju lijeka BYANNLI. Za primjenu lijeka BYANNLI ne smiju se koristiti igle iz pakiranja paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne ili 1-mjesečne injekcije, kao ni druge igle koje su dostupne na tržištu (vidjeti *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*).

Prije primjene lijeka sadržaj napunjene štrcaljke treba vizualno pregledati da bi se provjerilo sadrži li strane čestice i je li promijenio boju. Potrebno je poduzeti određene korake da bi se osigurala potpuna resuspenzija ovog lijeka visoke koncentracije.

Važno je držati **štrcaljku tako da je zatvarač vrha okrenut prema gore** te je **vrlo brzim** pokretima gore-dolje, uz opušten ručni zglob, **tresti najmanje 15 sekundi**. Nakon **kratke pauze** treba je na isti način **tresti još 15 sekundi** da bi se osigurala resuspenzija lijeka. **Nakon toga BYANNLI treba odmah injicirati**. Ako prođe više od 5 minuta prije injiciranja lijeka, štrcaljku treba ponovno protresti kao što je prethodno opisano da bi se lijek resuspendirao (vidjeti *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*).

Nepotpuna primjena

BYANNLI je lijek visoke koncentracije koji zahtijeva određene korake da bi se osigurala potpuna resuspenzija i spriječilo začepljenje igle prilikom injiciranja. Ako se lijek pravilno protrese, može se smanjiti vjerojatnost nepotpune primjene injekcije. Prijevozom i čuvanjem pakiranja u vodoravnom

položaju olakšava se resuspenzija ovog lijeka visoke koncentracije. Da bi se izbjegla nepotpuna primjena injekcije, treba slijediti upute u dijelu *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*.

Međutim, u slučaju nepotpune primjene doze lijek koji je ostao u štrcaljki ne smije se ponovno injicirati, a ne smije se ni primijeniti druga doza jer je teško procijeniti koliko je doze zapravo primijenjeno. Bolesnika treba pažljivo nadzirati i liječiti prema kliničkoj potrebi do sljedeće planirane injekcije lijeka BYANNLI koja se primjenjuje svakih 6 mjeseci.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, risperidon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena u bolesnika u stanju akutne agitacije ili teškom psihotičnom stanju

BYANNLI se ne smije primjenjivati za liječenje stanja akutne agitacije ili teških psihotičnih stanja kada je potrebna trenutna kontrola simptoma.

QT interval

Potreban je oprez kad se paliperidon propisuje bolesnicima s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću ili produljenjem QT intervala u obiteljskoj anamnezi, kao i kod istodobne primjene drugih lijekova za koje se smatra da produljuju QT interval.

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

Kod primjene paliperidona prijavljen je MNS, koji karakteriziraju hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, promijenjeno stanje svijesti i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na MNS, potrebno je prekinuti primjenu paliperidona. Treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka BYANNLI.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s izazivanjem tardivne diskinezije, koju karakteriziraju ritmički nevoljni pokreti, pretežno jezika i/ili lica. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid primjene svih antipsihotika, uključujući paliperidon. Treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka BYANNLI.

U bolesnika koji se istodobno liječe i psihostimulansima (npr. metilfenidatom) i paliperidonom potreban je oprez jer se prilikom prilagodbe doze jednog ili oba navedena lijeka mogu javiti ekstrapiramidni simptomi. Preporučuje se postupan prekid liječenja stimulansima (vidjeti dio 4.5).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Kod primjene paliperidona prijavljeni su slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze. Bolesnike koji u anamnezi imaju klinički značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica ili leukopeniju/neutropeniju izazvanu lijekovima potrebno je nadzirati tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog smanjenja broja bijelih krvnih stanica bez prisutnosti drugih uzročnih faktora treba razmotriti prekid liječenja lijekom BYANNLI. Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije te ih treba odmah liječiti ako se takvi simptomi ili znakovi pojave. U bolesnika s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila $< 1 \times 10^9/l$) treba prekinuti liječenje lijekom BYANNLI i pratiti broj bijelih krvnih stanica do oporavka. Treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka BYANNLI.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti mogu se javiti čak i u bolesnika koji su prethodno podnosili oralne formulacije risperidona ili paliperidona (vidjeti dio 4.8).

Hiperglikemija i šećerna bolest

Kod primjene paliperidona prijavljeni su hiperglikemija, šećerna bolest i egzacerbacija otprije postojeće šećerne bolesti, uključujući dijabetičku komu i ketoacidozu. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu s prihvaćenim smjernicama za primjenu antipsihotika. Bolesnike koji se liječe lijekom BYANLI treba nadzirati zbog moguće pojave simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolešću treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja regulacije glikemije.

Promjena tjelesne težine

Kod primjene lijeka BYANLI prijavljena je značajna promjena tjelesne težine. Težinu je potrebno redovito kontrolirati (vidjeti dio 4.8).

Primjena u bolesnika s tumorima ovisnima o prolaktinu

Ispitivanja na tkivnim kulturama pokazuju da prolaktin može pospješiti rast stanica tumora dojke u ljudi. Iako u dosadašnjim kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima nije utvrđena jasna povezanost s primjenom antipsihotika, preporučuje se oprez u bolesnika s relevantnim stanjima u anamnezi. Paliperidon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s otprije postojećim tumorom koji bi mogao biti ovisan o prolaktinu.

Ortostatska hipotenzija

Budući da djeluje kao blokator alfa-adrenergičkih receptora, paliperidon može u nekih bolesnika uzrokovati ortostatsku hipotenziju. BYANLI treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću (npr. zatajivanjem srca, infarktom ili ishemijom miokarda, poremećajima provođenja), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja bolesnika čine podložnim hipotenziji (npr. dehidracijom i hipovolemijom).

Napadaji

BYANLI treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili druga stanja koja mogu sniziti prag za napadaje.

Oštećenje bubrežne funkcije

Plazmatske koncentracije paliperidona povišene su u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Bolesnici s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 50 ml/min i ≤ 80 ml/min) kojima je stanje stabilizirano paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne ili 3-mjesečne injekcije mogu prijeći na BYANLI (vidjeti dio 4.2). BYANLI u dozi od 1000 mg ne preporučuje se za bolesnike s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. BYANLI se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 50 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje u takvih bolesnika.

Stariji bolesnici s demencijom

BYANLI se nije ispitivao u starijih bolesnika s demencijom. BYANLI se ne preporučuje za liječenje starijih bolesnika s demencijom zbog povećanog ukupnog rizika od smrti i rizika od cerebrovaskularnih nuspojava.

Smatra se da iskustvo s primjenom risperidona opisano u nastavku vrijedi i za paliperidon.

Ukupna smrtnost

Metaanaliza podataka iz 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazala je da su stariji bolesnici s demencijom liječeni drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kветiapin, imali povećan rizik od smrti u odnosu na one koji su primali placebo. Smrtnost u bolesnika liječenih risperidonom iznosila je 4%, u usporedbi s 3,1% u onih koji su primali placebo.

Cerebrovaskularne nuspojave

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji bolesnika s demencijom opažen je približno trostruko veći rizik od cerebrovaskularnih nuspojava kod primjene nekih atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Mehanizam u pozadini tog povećanog rizika nije poznat.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešćima

Liječnici trebaju odvagati rizike i koristi liječenja pri propisivanju lijeka BYANLI bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešćima jer obje te skupine bolesnika mogu imati povećan rizik od MNS-a, kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Uz ekstrapiramidne simptome ta se povećana osjetljivost može očitovati kao konfuzija, stanje smanjene svijesti i posturalna nestabilnost s čestim padovima.

Prijapizam

Prijavljeno je da antipsihotici (uključujući paliperidon) koji blokiraju alfa-adrenergičke receptore mogu izazvati priapizam. Bolesnike treba uputiti da potraže hitnu liječničku pomoć ako priapizam ne prođe unutar 4 sata.

Regulacija tjelesne temperature

Antipsihotici se vezuju uz poremećaj sposobnosti organizma da snizi osnovnu tjelesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća skrb kad se BYANLI propisuje bolesnicima koji će biti izloženi stanjima koja mogu pridonijeti povišenju osnovne tjelesne temperature, npr. intenzivnoj tjelesnoj vježbi, ekstremnim vrućinama, istodobnom liječenju lijekovima s antikolinergičkim djelovanjem ili dehidraciji.

Venska tromboembolija (VTE)

Tijekom liječenja antipsihoticima zabilježeni su slučajevi VTE-a. Budući da bolesnici koji se liječe antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za VTE, prije i tijekom liječenja lijekom BYANLI potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za VTE i poduzeti preventivne mjere.

Antiemetski učinak

U nekliničkim ispitivanjima paliperidona opažen je antiemetički učinak. Ako se javi u ljudi, taj učinak može prikriti znakove i simptome predoziranja određenim lijekovima ili stanja poput opstrukcije crijeva, Reyeovog sindroma i tumora mozga.

Primjena

Potreban je oprez da bi se izbjeglo nehotično injiciranje lijeka BYANLI u krvnu žilu.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS)

U bolesnika liječenih lijekovima koji imaju antagonistički učinak na alfa 1a-adrenergičke receptore, poput lijeka BYANLI, opažen je intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) tijekom operacije katarakte (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik od očnih komplikacija tijekom i nakon operacije. Prije kirurškog zahvata oftalmološki kirurg mora biti upoznat sa statusom trenutne ili prethodne primjene lijekova s antagonističkim učinkom na alfa 1a-adrenergičke receptore. Moguća korist od prekida liječenja alfa 1 blokatorima prije operacije katarakte nije utvrđena te se mora ocijeniti u odnosu na rizik vezan uz prekid liječenja antipsihoticima.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preporučuje se oprez kada se BYANLI propisuje zajedno s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) i antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol), neki antihistaminici, neki antibiotici (npr. fluorokinoloni), neki drugi antipsihotici i neki antimalarici (npr. meflokin). Ovaj je popis okviran i nije cjelovit.

Potencijal lijeka BYANLI da djeluje na druge lijekove

Ne očekuje se da će paliperidon izazivati klinički značajne farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450.

Budući da paliperidon primarno utječe na središnji živčani sustav (SŽS) (vidjeti dio 4.8), BYANLI treba primjenjivati uz oprez u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na SŽS, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opijatima itd., ili u kombinaciji s alkoholom.

Paliperidon može antagonizirati učinak levodope i drugih agonista dopamina. Ako se takva kombinacija lijekova smatra neophodnom, naročito u završnom stadiju Parkinsonove bolesti, treba propisati najnižu djelotvornu dozu svakog lijeka.

Zbog potencijala lijeka BYANLI da izazove ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4) može se uočiti aditivan učinak kad se on primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji imaju taj potencijal, npr. drugim antipsihoticima ili tricikličkim lijekovima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da snižavaju prag za napadaje (tj. fenotiazinima ili butirofenonima, tricikličkim lijekovima ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, tramadolom, meflokinom itd.).

Istodobna peroralna primjena tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem u stanju dinamičke ravnoteže (12 mg jedanput na dan) i tableta divalproeksna natrija s produljenim oslobađanjem (500 mg - 2000 mg jedanput na dan) nije utjecala na farmakokinetiku valproata u stanju dinamičke ravnoteže.

Nije provedeno ispitivanje interakcija između lijeka BYANLI i litija; međutim, nije vjerojatno da će doći do farmakokinetičke interakcije.

Potencijal drugih lijekova da djeluju na BYANLI

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da bi CYP2D6 i CYP3A4 mogli biti minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, ali nema dokaza ni *in vitro* ni *in vivo* da ti izoenzimi imaju značajnu ulogu u

metabolizmu paliperidona. Istodobna primjena oralne formulacije paliperidona i paroksetina, koji je snažan inhibitor CYP2D6, nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku paliperidona.

Istodobna primjena oralnih tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem i karbamazepina u dozi od 200 mg dvaput na dan snizila je srednju vrijednost C_{max} i AUC-a paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže za približno 37%. To je sniženje u znatnoj mjeri uzrokovano povećanjem bubrežnog klirensa paliperidona za 35%, koje je vjerojatno rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Neznatno smanjenje količine djelatne tvari koja se u nepromijenjenom obliku izlučuje u mokraći ukazuje na mali učinak na metabolizam putem CYP enzima ili na bioraspoloživost paliperidona tijekom primjene u kombinaciji s karbamazepinom. Kod primjene viših doza karbamazepina može doći do većih sniženja plazmatske koncentracije paliperidona. Pri uvođenju karbamazepina dozu lijeka BYANLI treba ponovno ocijeniti i po potrebi povećati. S druge strane, pri prekidu liječenja karbamazepinom dozu lijeka BYANLI treba ponovno ocijeniti i po potrebi smanjiti. Treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka BYANLI.

Istodobna primjena jedne oralne tablete paliperidona s produljenim oslobađanjem od 12 mg i tableta divalproeksatrija s produljenim oslobađanjem (dvije tablete od 500 mg jedanput na dan) povisila je C_{max} i AUC paliperidona za približno 50%, što je vjerojatno rezultat povećane apsorpcije lijeka nakon peroralne primjene. Budući da nije opažen utjecaj na sustavni klirens, ne očekuju se klinički značajna interakcija između tableta divalproeksatrija s produljenim oslobađanjem i intramuskularne injekcije lijeka BYANLI u glutealni mišić. Ta se interakcija nije ispitala s lijekom BYANLI.

Istodobna primjena lijeka BYANLI i risperidona ili oralne formulacije paliperidona

Budući da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, potreban je oprez kad se BYANLI primjenjuje istodobno s risperidonom ili oralnom formulacijom paliperidona tijekom duljeg razdoblja. Podaci o sigurnosti istodobne primjene lijeka BYANLI i drugih antipsihotika su ograničeni.

Istodobna primjena lijeka BYANLI i psihostimulansa

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i paliperidona može dovesti do razvoja ekstrapiramidnih simptoma pri promjeni u liječenju jednim ili oboma navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Očekuje se da će izloženost paliperidonu u plazmi nakon jedne doze lijeka BYANLI ostati do 4 godine (vidjeti dio 5.2). Navedeno je potrebno uzeti u obzir prilikom započinjanja liječenja žena reproduktivne dobi, razmatrajući moguću trudnoću ili dojenje. BYANLI se smije primjenjivati u žena koje planiraju trudnoću samo u slučajevima kada je to neophodno.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni paliperidona u trudnoći. Paliperidonpalmitat za intramuskularnu primjenu i paliperidon za peroralnu primjenu nisu bili teratogeni u ispitivanjima na životinjama, no opaženi su drugi oblici reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). U novorođenčadi izložene paliperidonu u trećem tromjesečju trudnoće nakon rođenja postoji rizik od razvoja nuspojava, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja lijeka, koji mogu biti različite težine i trajanja. Prijavljeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distress i poremećaj hranjenja. Stoga se novorođenčad mora pomno nadzirati.

Paliperidon je otkriven u plazmi do 18 mjeseci nakon primjene jedne doze paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne injekcije. Očekuje se da će izloženost paliperidonu u plazmi nakon jedne doze lijeka BYANLI ostati mjerljiva do 4 godine (vidjeti dio 5.2). Izlaganje majke lijeku BYANLI prije

i tijekom trudnoće može dovesti do nuspojava u novorođenčeta. BYANLI se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim u slučajevima kad je to neophodno.

Dojenje

Paliperidon se izlučuje u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su vjerojatni učinci na dojenče ako se terapijske doze primjenjuju dojilji. S obzirom da se očekuje kako će jedna doza lijeka BYANLI u plazmi ostati do 4 godine (vidjeti dio 5.2), dojenčad može biti pod rizikom, čak i ako se BYANLI primjenjivao puno prije dojenja. Bolesnice koje se trenutno liječe ili koje su se lijekom BYANLI liječile u zadnje 4 godine ne smiju dojiti.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi relevantni učinci.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paliperidon malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog potencijalnih učinaka na živčani sustav i vid, poput sedacije, somnolencije, sinkope i zamagljenog vida (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima dok se ne utvrdi njihova osjetljivost na BYANLI.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave prijavljene u $\geq 5\%$ bolesnika u randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka BYANLI bile su infekcija gornjih dišnih putova, reakcija na mjestu injiciranja, povećanje tjelesne težine, glavobolja i parkinsonizam.

Tablični prikaz nuspojava

U nastavku su prikazane sve nuspojave prijavljene kod primjene paliperidona, navedene prema učestalosti procijenjenoj na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja paliperidonpalmitata. Za učestalost je korištena sljedeća klasifikacija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ^a
Infekcije i infestacije		infekcija gornjih dišnih putova. infekcija mokraćnih putova, gripa	pneumonija. bronhitis, infekcija dišnih putova, sinusitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, supkutani apsces	infekcija oka, akarodermatitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			smanjen broj bijelih krvnih stanica, anemija	neutropenija, trombocitopenija, povećan broj eozinofila	agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost		anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^b		poremećaj izlučivanja antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u mokraći	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine, smanjen tek	šećerna bolest ^d , hiperinulinemija, pojačan tek, anoreksija, povišene vrijednosti triglicerida u krvi, povišena razina kolesterola u krvi	dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	trovanje vodom
Psihijatrijski poremećaji	nesanica ^e	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, manija, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, somnambulizam, afektivna tupost, anorgazmija	poremećaj prehrane povezan sa spavanjem
Poremećaji živčanog sustava		parkinsonizam ^c , akatzija ^c ; sedacija/somnolencija, distonija ^c , omaglica, diskinezija ^c , tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorička hiperaktivnost, posturalna omaglica, poremećaj pažnje, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	maligni neuroleptički sindrom, moždana ishemija, izostanak odgovora na podražaje, gubitak svijesti, smanjena razina svijesti, konvulzije ^e , poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, tremor glave	dijabetička koma
Poremećaji oka			zamagljen vid, konjunktivitis, suhoća oka	glaukom, poremećaj očne pokretljivosti, okretanje očiju, fotofobija, pojačano suzenje, očna hiperemija	sindrom meke šarenice (intraoperacijski)
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica, tinitus, bol u uhu		

Srčani poremećaji		tahikardija	atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljenje QT intervala na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, odstupanja u elektrokardiogramu, palpitacije	fibrilacija atrija, sinusna aritmija	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, navale crvenila	ishemija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, kongestija nosa	dispneja, faringolaringealna bol, epistaksa	sindrom apneje u snu, kongestija pluća, kongestija dišnih putova, pucketanje pri disanju, piskanje pri disanju	hiperventilacija, aspiracijska pneumonija, disfonija
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, zubobolja	nelagoda u abdomenu, gastroenteritis, disfagija, suha usta, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija crijeva, oticanje jezika, inkontinencija stolice, fekalom, heilitis	ileus
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti transaminaza	povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima		žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, hiperkeratoza, seboreični dermatitis, perut	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, promjena boje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u mišićima i kostima, bol u leđima, artralgiya	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, mišićni grčevi, ukočenost zglobova, mišićna slabost	rabdomioliza, oticanje zglobova	poremećaj držanja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			inkontinencija mokraće, polakizurija, dizurija	retencija mokraće	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					sindrom ustezanja lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja	erekcijska disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije, ginekomastija, galaktoreja, poremećaj spolne funkcije, bol u dojnama	prijapizam, nelagoda u dojnama, nabreklost dojki, povećanje dojki, iscjedak iz rodnice	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, astenija, umor, reakcija na mjestu injiciranja	edem lica, edem ^e , povišena tjelesna temperatura, poremećaj hoda, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, malaksalost, induracija	hipotermija, zimica, žeđ, sindrom ustezanja, apsces na mjestu injiciranja, celulitis na mjestu injiciranja, cista na mjestu injiciranja, hematoma na mjestu injiciranja	snižena tjelesna temperatura, nekroza na mjestu injiciranja, ulkus na mjestu injiciranja
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		

- ^a Učestalost nuspojava određena je kao „nepoznata“ jer te nuspojave nisu opažene u kliničkim ispitivanjima paliperidonpalmitata, već su proizašle ili iz spontanijih prijava nakon stavljanja lijeka u promet čija se učestalost ne može odrediti ili iz podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima risperidona (bilo koja formulacija) ili oralne formulacije paliperidona i/ili prijava nakon njihova stavljanja u promet.
- ^b Vidjeti odlomak „Hiperprolaktinemija“ u nastavku.
- ^c Vidjeti odlomak „Ekstrapiramidni simptomi“ u nastavku.
- ^d U placebom kontroliranim ispitivanjima šećerna bolest prijavljena je u 0,32% ispitanika liječenih paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije, u usporedbi s 0,39% onih koji su primali placebo. Ukupna incidencija u svim kliničkim ispitivanjima iznosila je 0,65% u svih ispitanika liječenih paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije.
- ^e **Nesanicica uključuje:** početna nesanicu, poremećaj održavanja sna; **Konvulzije uključuju:** *grand mal* konvulzije; **Edem uključuje:** generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem; **Poremećaj menstruacije uključuje:** zakašnjelu menstruaciju, neredovite menstruacije, oligomenoreju.

Nuspojave zabilježene kod primjene formulacija risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, pa su profili nuspojava tih tvari (uključujući i formulacije za peroralnu primjenu i one za injekcijsku primjenu) međusobno povezani.

Opis odabranih nuspojava

Anafilaktička reakcija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi anafilaktičkih reakcija nakon primjene paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije u bolesnika koji su prethodno podnosili oralne formulacije risperidona ili paliperidona (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu injiciranja

U kliničkom ispitivanju lijeka BYANLI 10,7% ispitanika prijavilo je nuspojavu povezanu s mjestom injiciranja (4,5% u ispitanika koji su primali usporedni lijek paliperidonpalmitat u obliku 3-mjesečne injekcije). Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan niti je doveo do prekida liječenja. Prema kliničkoj ocjeni ispitivača u $\geq 95\%$ slučajeva induracija, crvenilo i oticanje bili su blagi ili su izostali. Bol na mjestu injiciranja koju su ispitanici ocjenjivali vizualnom analognom ljestvicom bila je mala i s vremenom se njezin intenzitet smanjivao.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

U kliničkom ispitivanju lijeka BYANLI akatizija, diskinezija, distonija, parkinsonizam i tremor prijavljeni su u 3,6%, 1,5%, 0,6%, 5,0%, odnosno 0,2% ispitanika.

Podaci za EPS temelje se na objedinjenoj analizi sljedećih pojmova: parkinsonizam (koji uključuje ekstrapiramidni poremećaj, ekstrapiramidne simptome, „on-off“ fenomen, Parkinsonovu bolest, parkinsonsku krizu, hipersekreciju slina, ukočenost mišića i kostiju, parkinsonizam, slinjenje, „zupčastu ukočenost“, bradikineziju, hipokineziju, hipomimiju, mišićnu napetost, akineziju, nihalnu rigidnost, rigidnost mišića, hod tipičan za parkinsonizam, neuobičajen glabelarni refleks i parkinsonski tremor u mirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (uključuje diskineziju, koreju, poremećaj kretanja, mišićne trzaje, koreoatetozu, atetozu i mioklonus), distonija (uključuje distoniju, cervikalni spazam, emprostotonus, okulogirnu krizu, oromandibularnu distoniju, sardonski smijeh, tetaniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, spazam lica,

laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurototonus, spazam jezika i trizmus) te tremor (uključuje tremor, akcijski tremor).

Promjene tjelesne težine

U tablici u nastavku prikazan je broj ispitanika s neuobičajenom postotnom promjenom tjelesne težine od početka do kraja dvostruko slijepog liječenja u sklopu 12-mjesečnog kliničkog ispitivanja lijeka BYANNLI. Ukupna srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početka do kraja dvostruko slijepog liječenja iznosila je +0,10 kg za skupinu koja je primala BYANNLI te +0,96 kg za skupinu liječenu paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije. U ispitanika u dobi od 18 do 25 godina opažena je srednja vrijednost (SD) promjene tjelesne težine od -0,65 (4,955) kg u skupini koja je primala BYANNLI te +4,33 (7,112) kg u skupini liječenoj paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije. U pretilih ispitanika (ITM: 25 do < 30) opažena je srednja vrijednost promjene tjelesne težine od -0,53 kg u skupini koja je primala BYANNLI te +1,15 kg u skupini liječenoj paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije.

Broj bolesnika s neuobičajenom postotnom promjenom tjelesne težine od početka do kraja dvostruko slijepog liječenja

Postotna promjena tjelesne težine	PP3M ¹ (N=219)	BYANNLI (N=473)
Smanjenje za $\geq 7\%$	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Povećanje za $\geq 7\%$	29 (13,2%)	50 (10,6%)

¹ PP3M – paliperidonpalmitat u obliku 3-mjesečne injekcije

Hiperprolaktinemija

Tijekom 12-mjesečnog kliničkog ispitivanja lijeka BYANNLI srednja vrijednost promjene (SD) razina prolaktina od početka dvostruko slijepog liječenja iznosila je -2,19 (13,61) µg/l za muškarce te -4,83 (34,39) µg/l za žene u skupini liječenoj paliperidonpalmitatom u obliku 6-mjesečne injekcije, dok je u skupini liječenoj paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije iznosila 1,56 (19,08) µg/l za muškarce te 9,03 (40,94) µg/l za žene. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja u 3 žene (4,3%) liječene paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije te 5 žena (3,3%) liječenih paliperidonpalmitatom u obliku 6-mjesečne injekcije zabilježena je amenoreja.

Učinci razreda lijekova

Kod primjene antipsihotika mogu se javiti produljenje QT intervala, ventrikularne aritmije (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), iznenadna neobjašnjiva smrt, zastoj srca i *torsade de pointes*.

Kod liječenja antipsihoticima prijavljeni su slučajevi VTE-a, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze (nepoznate učestalosti).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekivani znakovi i simptomi općenito su oni koji proizlaze iz prekomjerno izraženih poznatih farmakoloških učinaka paliperidona, tj. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produljenje QT intervala i ekstrapiramidni simptomi. U jednog su bolesnika nakon predoziranja oralnom

formulacijom paliperidona zabilježeni *torsade de pointes* i ventrikularna fibrilacija. U slučaju akutnog predoziranja treba uzeti u obzir mogućnost predoziranja većim brojem lijekova.

Liječenje

Prilikom ocjene terapijskih potreba i oporavka treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka i dugo poluvrijeme eliminacije paliperidona. Ne postoji specifičan protulijek za paliperidon. Potrebno je uvesti opće potporne mjere. Treba uspostaviti i održavati prohodnost dišnih putova te osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti praćenje kardiovaskularne funkcije, koje treba uključivati i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se uočile moguće aritmije. Hipotenziju i cirkulacijski kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama, kao što su intravenska nadoknada tekućine i/ili primjena simpatomimetika. U slučaju teških ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika treba strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, ostali antipsihotici. ATK oznaka: N05AX13

BYANNLI sadrži racemičnu smjesu (+) i (-) paliperidona.

Mehanizam djelovanja

Paliperidon je selektivni blokator djelovanja monoamina, čija se farmakološka svojstva razlikuju od onih klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno veže za serotonergičke 5-HT₂ i dopaminergičke D₂ receptore. Paliperidon ujedno blokira i alfa-1 adrenergičke receptore te u nešto manjoj mjeri H₁-histaminske i alfa-2 adrenergičke receptore. Farmakološka aktivnost (+) i (-) enantiomera paliperidona kvalitativno je i kvantitativno slična.

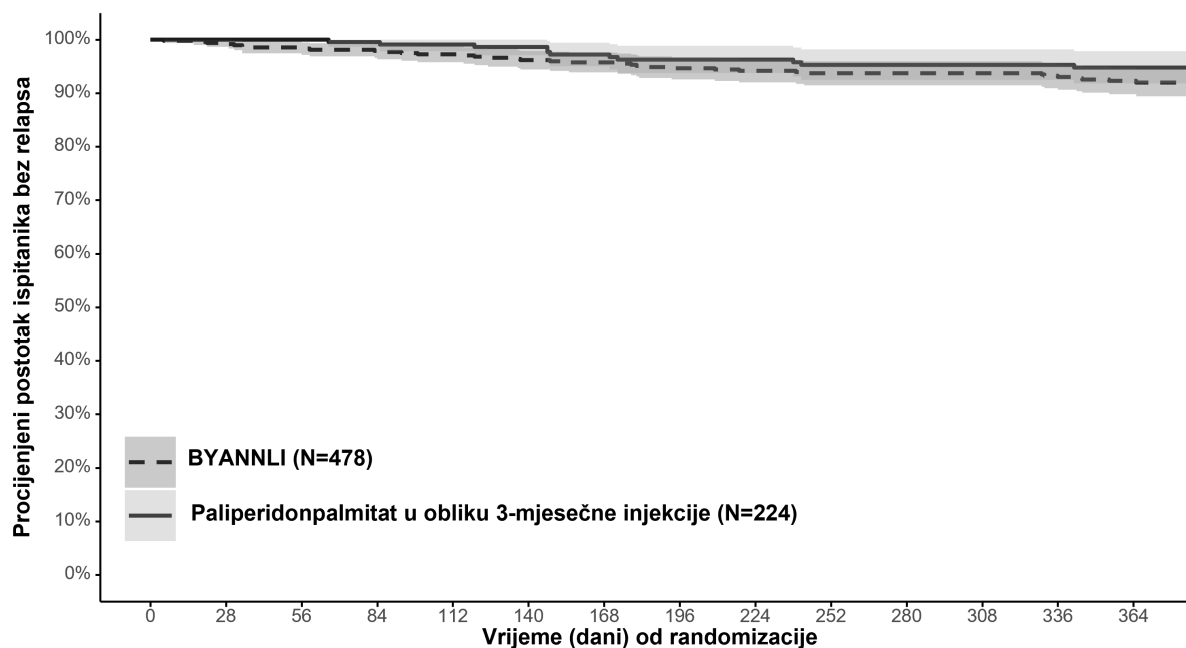
Paliperidon se ne vezuje za kolinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan antagonist D₂ receptora za koji se smatra da ublažava simptome shizofrenije, on uzrokuje manju katepsiju i manje smanjuje motoričke funkcije nego tradicionalni neuroleptici. Dominantan antagonizam središnjeg serotoninskog sustava može umanjiti tendenciju paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka BYANNLI u liječenju shizofrenije u bolesnika koji su prethodno bili odgovarajuće liječeni ili injekcijama paliperidonpalmitata jednom mjesečno tijekom najmanje 4 mjeseca ili injekcijama paliperidonpalmitata svaka 3 mjeseca tijekom najmanje jednog 3-mjesečnog ciklusa injekcija ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom, intervencijskom, multicentričnom ispitivanju neinferiornosti faze 3 s paralelnim skupinama koje je provedeno u odraslih bolesnika. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do relapsa.

Ispitivanje se sastojalo od otvorene faze, koja je uključivala razdoblje probira, prelaska i održavanja, a nakon koje je uslijedila 12-mjesečna dvostruko slijepa faza u kojoj su bolesnici bili randomizirani za primanje lijeka BYANNLI ili paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne injekcije. Randomizacijom su 702 odgovarajuće liječena bolesnika podijeljena u omjeru 2:1 u skupinu liječenu lijekom BYANNLI (478 bolesnika) i skupinu liječenu paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije (224 bolesnika). Bolesnici su primili ili 2 ciklusa injekcija lijeka BYANNLI (ukupno 4 injekcije; naizmjenice BYANNLI i placebo) ili 4 injekcije paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne injekcije, uz redovite posjete između primjena injekcija tijekom 12-mjesečnog ispitivanja. Tijekom dvostruko slijepa faze nije se mogla prilagođavati doza. Bolesnici su ostali u toj fazi sve do nastupa relapsa, ispunjenja kriterija za prekid liječenja/povlačenje iz ispitivanja ili završetka ispitivanja.

Relaps je tijekom 12-mjesečne dvostruko slijepe faze zabilježen u 7,5% bolesnika u skupini koja je primala BYANNLI te 4,9% bolesnika u skupini liječenoj paliperidonpalmitatom u obliku 3-mjesečne injekcije, pri čemu je razlika procijenjena Kaplan-Meierovom metodom (BYANNLI – paliperidonpalmitat u obliku 3-mjesečne injekcije) iznosila 2,9% (95% CI: -1,1% do 6,8%). Na Slici 1 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja (uz pojas pouzdanosti od 95% u svim točkama [engl. *pointwise confidence band*]) za vrijeme od randomizacije do znakova relapsa tijekom 12-mjesečnog, dvostruko slijepog, aktivnim lijekom kontroliranog razdoblja uz BYANNLI 700 mg i 1000 mg te injekcije paliperidonpalmitata od 350 mg i 525 mg svaka 3 mjeseca.



Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja (uz pojas pouzdanosti od 95% u svim točkama) postotka ispitanika bez relapsa

Rezultati za djelotvornost bili su dosljedni u svim podskupinama bolesnika (prema spolu, dobi i rasi) u obje liječene skupine.

Utvrđeno je da je djelotvornost lijeka BYANNLI neinferiorna onoj paliperidonpalmitata u obliku 3-mjesečne injekcije u odraslih bolesnika s dijagnozom shizofrenije prema petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*). Gornja granica intervala pouzdanosti od 95% (6,8%) bila je manja od unaprijed specificirane granice neinferiornosti od 10%.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka BYANNLI u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju shizofrenije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka BYANNLI opisana je samo nakon primjene u glutealni mišić.

Apsorpcija i distribucija

Zbog izuzetno slabe topljivosti u vodi, paliperidonpalmitat koji se primjenjuje svakih 6 mjeseci se nakon intramuskularne injekcije sporo otapa prije nego što se hidrolizira do paliperidona i apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Oslobađanje djelatne tvari nakon jedne doze paliperidonpalmitata u obliku

3-mjesečne injekcije započinje već 1. dana i traje do 18 mjeseci. Očekuje se da oslobađanje lijeka BYANNLI traje još i dulje. Koncentracije paliperidona u plazmi ispitivane su samo do 6 mjeseci nakon primjene lijeka BYANNLI. Prema populacijskim farmakokinetičkim simulacijama, očekuje se će koncentracije paliperidona ostati u plazmi do otprilike 4 godine nakon primjene jedne doze lijeka BYANNLI od 1000 mg. Očekuje se da će koncentracija paliperidona koja se zadržava u cirkulaciji otprilike 4 godine nakon jedne doze lijeka BYANNLI od 1000 mg biti niska (< 1% prosječnih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže).

Podaci navedeni u ovom dijelu temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Nakon jedne intramuskularne injekcije od 700 mg ili 1000 mg lijeka BYANNLI u glutealni mišić plazmatske koncentracije paliperidona postupno rastu do postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija, koje se očekuju 33. odnosno 35. dana. Profil oslobađanja i režim doziranja lijeka BYANNLI dovode do održanih terapijskih koncentracija tijekom 6 mjeseci. C_{max} i $AUC_{6 \text{ mjeseci}}$ lijeka BYANNLI bili su približno proporcionalni dozi u rasponu od 700 mg do 1000 mg. Medijan omjera vršnih i najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 3,0.

Vezanje racemičnog paliperidona za proteine u plazmi iznosi 74%.

Biotransformacija i eliminacija

U ispitivanju peroralno primijenjenog ^{14}C -paliperidonom s trenutačnim oslobađanjem tjedan dana nakon primjene jednokratne peroralne doze od 1 mg ^{14}C -paliperidona s trenutačnim oslobađanjem 59% doze izlučilo se kroz mokraću u nepromijenjenom obliku, što pokazuje da se paliperidon u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Otprilike 80% primijenjene radioaktivne doze pronađeno je u mokraći, a 11% u fecesu. Utvrđena su četiri metabolička puta *in vivo*, od kojih nijedan nije činio više od 10% doze: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 sudjeluju u metabolizmu paliperidona, nema dokaza *in vivo* da ti izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da nakon peroralne primjene paliperidona nema očitih razlika u prividnom klirensu paliperidona između brzih i sporih metabolizatora supstrata CYP2D6. Ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima *in vitro* pokazala su da paliperidon ne inhibira u značajnoj mjeri metabolizam lijekova koje metaboliziraju izoenzimi citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je paliperidon supstrat P-glikoproteina, a u visokim koncentracijama i slab inhibitor P-glikoproteina. Nisu dostupni podaci *in vivo* i nije poznat klinički značaj tog nalaza.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize procjenjuje se da medijan prividnog poluvijeka paliperidona nakon glutealne primjene lijeka BYANNLI u dozama od 700 mg i 1000 mg iznosi 148 odnosno 159 dana.

Dugodjelujuća injekcija paliperidonpalmitata svakih 6 mjeseci u odnosu na druge formulacije paliperidona

BYANNLI je dizajniran tako da oslobađa paliperidon tijekom razdoblja od 6 mjeseci, dok se 1-mjesečne i 3-mjesečne formulacije primjenjuju svaki mjesec odnosno svaka 3 mjeseca. Uz BYANNLI u dozama od 700 mg i 1000 mg postiže se raspon izloženosti paliperidonu koji je sličan onom opaženom uz odgovarajuće doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne ili 3-mjesečne injekcije odnosno odgovarajuće doze paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Paliperidon se u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Iako se BYANNLI nije ispitivao u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U ispitivanju peroralno primijenjenog paliperidona u ispitnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) plazmatske koncentracije slobodnog

paliperidona bile su slične onima u zdravih ispitanika. Paliperidon se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje bubrežne funkcije

BYANNLI se nije sustavno ispitivao u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Raspoloživost lijeka nakon primjene jedne peroralne doze od 3 mg paliperidona u obliku tablete s produljenim oslobađanjem ispitivala se u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Eliminacija paliperidona opadala je sa smanjenjem procijenjenog klirensa kreatinina. U ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije ukupni klirens paliperidona u prosjeku je bio smanjen za 32% kod blagog ($\text{CrCl} = 50 \text{ do } \leq 80 \text{ ml/min}$), 64% kod umjerenog ($\text{CrCl} = 30 \text{ do } \leq 50 \text{ ml/min}$) te 71% kod teškog ($\text{CrCl} = 10 \text{ do } \leq 30 \text{ ml/min}$) oštećenja bubrežne funkcije, što odgovara prosječnom porastu izloženosti (AUC_{inf}) za 1,5, 2,6 odnosno 4,8 puta u odnosu na zdrave ispitanike

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane s dobi.

Indeks tjelesne mase (ITM)/tjelesna težina

Opažen je manji C_{max} u ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih ispitanika. Najniže koncentracije lijeka BYANNLI u prividnom stanju dinamičke ravnoteže bile su slične u ispitanika normalne tjelesne težine te onih prekomjerne tjelesne težine i pretilih ispitanika.

Rasa

Farmakokinetička analiza nije ukazala na klinički značajne razlike u farmakokinetici povezane s rasom.

Spol

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane sa spolom.

Pušenje

Na temelju ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski jetreni enzimi, paliperidon nije supstrat CYP1A2, pa pušenje ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku paliperidona. Učinak pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije se ispitivao uz primjenu lijeka BYANNLI. Populacijska farmakokinetička analiza utemeljena na podacima o tabletama paliperidona s produljenim oslobađanjem za peroralnu primjenu pokazala je nešto nižu izloženost paliperidonu u pušača u usporedbi s nepušačima. Ta razlika vjerojatno nije klinički značajna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidonpalmitata primijenjenog intramuskularnom injekcijom (u obliku 1-mjesečne injekcije) i peroralno primijenjenog paliperidona koja su provedena na štakorima i psima pretežno su ukazala na farmakološke učinke, kao što su sedacija i učinci na mliječne žlijezde i genitalije izazvani prolaktinom. U životinja kojima se primjenjivao paliperidonpalmitat opažena je upalna reakcija na mjestu primjene intramuskularne injekcije. U nekim je slučajevima došlo i do stvaranja apscesa.

U ispitivanjima učinaka na reprodukciju štakora u kojima se koristio peroralno primijenjeni risperidon, koji se i u štakora i u ljudi u velikoj mjeri pretvara u paliperidon, uočeni su štetni učinci na porođajnu težinu i preživljenje mladunčadi. Nakon intramuskularne primjene paliperidonpalmitata skotnim ženama štakora, pri čemu je najvišom dozom (160 mg/kg na dan) postignuta razina izloženosti 1,6 puta veća od one koja se postiže primjenom najveće preporučene doze za ljude od 1000 mg, nisu

opažene embriotoksičnost ni malformacije. Drugi antagonisti dopamina koji su se davali skotnim životinjama uzrokovali su negativne učinke na učenje i razvoj motorike u mladunčadi.

Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U ispitivanjima kancerogenosti peroralno primijenjenog risperidona, koja su provedena na štakorima i miševima, opažen je povećan broj adenoma hipofize (u miševa), endokrinih adenoma gušterače (u štakora) i adenoma mliječnih žlijezda (u obje vrste). Kancerogeni potencijal intramuskularno primijenjenog paliperidonpalmitata ocjenjivao se na štakorima. Utvrđen je statistički značajan porast broja adenokarcinoma mliječnih žlijezda u ženki štakora pri dozama od 10, 30 i 60 mg/kg mjesečno. U mužjaka štakora uočen je statistički značajan porast broja adenoma i karcinoma mliječnih žlijezda pri dozama od 30 i 60 mg/kg mjesečno, kojima se postiže razina izloženosti 0,3 odnosno 0,6 puta veća od one koja se postiže najvećom preporučenom dozom za ljude od 1000 mg. Ti se tumori mogu povezati s produljenim antagonizmom dopamina D2 i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih tumorskih nalaza kod glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20
polietilenglikol 4000
citratna kiselina hidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Prevoziti i čuvati u vodoravnom položaju. Za pravilan položaj lijeka vidjeti strelice na pakiranju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

700 mg

3,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, potisnikom klipa, rubnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) te jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki veličine 20 G (0,9 mm x 38 mm).

1000 mg

5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, potisnikom klipa, rubnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) te jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki veličine 20 G (0,9 mm x 38 mm).

Veličine pakiranja:

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 1 iglu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek treba prevoziti i čuvati u vodoravnom položaju da bi se olakšala resuspenzija ovog lijeka visoke koncentracije i spriječilo začepljenje igle.

Štrcaljku treba vrlo brzo tresti najmanje 15 sekundi, a zatim je nakon kratke pauze tresti još 15 sekundi. Suspenziju treba vizualno pregledati prije injiciranja lijeka. Ako je dobro promiješan, lijek je jednoličan, gust i mliječno bijele boje. Cjelovite upute za uporabu i rukovanje lijekom BYANLI navedene su u uputi o lijeku (vidjeti *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1453/007

EU/1/20/1453/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. lipnja 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

BYANNLI 700 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 700 mg paliperidona (u obliku paliperidonpalmitata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

1 napunjena štrcaljka s 3,5 ml

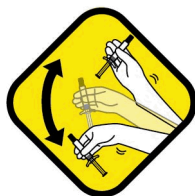
1 igla

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intramuskularno u glutealni mišić



Primijeniti svakih 6 mjeseci



Štrcaljku tresti VRLO BRZIM pokretima gore-dolje tijekom 15 sekundi, a zatim ponoviti postupak

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Primijeniti isključivo iglom koja se nalazi u pakiranju.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prevoziti i čuvati tako da je OVA STRANA OKRENUTA PREMA GORE
POLEĆI RAVNO

GORE

Unijeti strelice koje pokazuju prema gore

DOLJE

Prevoziti i čuvati tako da je OVA STRANA OKRENUTA PREMA DOLJE
POLEĆI RAVNO

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1453/007

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

BYANNLI 700 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA PODLOŠKU BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

BYANNLI 700 mg injekcija
paliperidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

5. DRUGO

Treba protresti da bi se spriječilo začepljenje.
Pročitajte *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BYANNLI 700 mg injekcija
paliperidon

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.m. u glutealni mišić



Brzo protresti

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

700 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

BYANNLI 1000 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1000 mg paliperidona (u obliku paliperidonpalmitata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
1 napunjena štrcaljka s 5 ml
1 igla

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intramuskularno u glutealni mišić



Primijeniti svakih 6 mjeseci



Štrcaljku tresti VRLO BRZIM pokretima gore-dolje tijekom 15 sekundi, a zatim ponoviti postupak

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Primijeniti isključivo iglom koja se nalazi u pakiranju.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prevoziti i čuvati tako da je OVA STRANA OKRENUTA PREMA GORE
POLEĆI RAVNO

GORE

Unijeti strelice koje pokazuju prema gore

DOLJE

Prevoziti i čuvati tako da je OVA STRANA OKRENUTA PREMA DOLJE
POLEĆI RAVNO

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1453/008

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

BYANNLI 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA PODLOŠKU BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

BYANNLI 1000 mg injekcija
paliperidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

5. DRUGO

Treba protresti da bi se spriječilo začepljenje.
Pročitajte *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*.

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BYANNLI 1000 mg injekcija
paliperidon

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.m. u glutealni mišić



Brzo protresti

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BYANCLI 700 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki
BYANCLI 1000 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki
paliperidon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je BYANCLI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BYANCLI
3. Kako primjenjivati BYANCLI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BYANCLI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BYANCLI i za što se koristi

BYANCLI sadrži djelatnu tvar paliperidon koja pripada skupini antipsihotičkih lijekova.

BYANCLI se koristi kao terapija održavanja za simptome shizofrenije u odraslih bolesnika.

Ako ste dobro odgovorili na liječenje injekcijama paliperidonpalmitata koje se primjenjuju jednom mjesečno ili svaka 3 mjeseca, liječnik Vam može uvesti BYANCLI.

Shizofrenija je bolest s „pozitivnim“ i „negativnim“ simptomima. Pozitivni označavaju prekomjernu izraženost simptoma koji inače nisu prisutni. Primjerice, osoba sa shizofrenijom može čuti glasove ili vidjeti stvari koje nisu prisutne (halucinacije), vjerovati u stvari koje nisu istinite (deluzije) ili biti neobično sumnjičava prema drugima. Negativni označavaju izostanak ponašanja ili osjećaja koji su inače prisutni. Primjerice, osoba sa shizofrenijom može se činiti povučenom i ne pokazivati nikakve emocionalne reakcije ili imati poteškoća s jasnim i logičnim izražavanjem. Osobe koje boluju od ove bolesti također mogu biti depresivne, tjeskobne i napete ili osjećati krivnju.

BYANCLI može pomoći ublažiti simptome bolesti i smanjiti rizik od njihova povratka.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BYANCLI

Nemojte primjenjivati BYANCLI

- ako ste alergični na paliperidon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na risperidon

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite BYANCLI.

Ovaj se lijek nije ispitivao u starijih bolesnika s demencijom. Međutim, stariji bolesnici s demencijom koji se liječe drugim sličnim lijekovima mogu imati povećan rizik od moždanog udara ili smrti (vidjeti dio 4).

Svi lijekovi imaju nuspojave, a neke od nuspojava ovog lijeka mogu pogoršati simptome drugih bolesti. Stoga je važno da sa svojim liječnikom porazgovarate o sljedećim bolestima koje se možda mogu pogoršati tijekom liječenja ovim lijekom:

- ako imate Parkinsonovu bolest
- ako imate jednu vrstu demencije koja se naziva „demencija Lewyjevih tjelešaca“
- ako Vam je ikad dijagnosticirana bolest čiji simptomi uključuju visoku temperaturu i ukočenost mišića (poznata i kao maligni neuroleptički sindrom)
- ako ste ikad doživjeli trzanje mišića ili nevoljne pokrete lica, jezika ili drugih dijelova tijela koje ne možete kontrolirati (tardivna diskinezija)
- ako znate da ste nekad imali nisku razinu bijelih krvnih stanica (bilo da je ona bila uzrokovana drugim lijekovima ili ne)
- ako imate šećernu bolest ili ste podložni razvoju šećerne bolesti
- ako ste imali rak dojke ili tumor hipofize u mozgu
- ako bolujete od srčane bolesti ili uzimate lijekove za srčanu bolest koji Vas čine podložnima niskom tlaku
- ako imate nizak krvni tlak kad naglo ustanete ili sjednete
- ako imate napadaje u povijesti bolesti
- ako imate bubrežnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba
- ako imate dugotrajnu i/ili bolnu erekciju
- ako imate poteškoća s kontrolom tjelesne temperature ili pregrijavanjem
- ako imate neuobičajeno visoku razinu hormona prolaktina u krvi ili tumor koji bi mogao biti ovisan o prolaktinu
- ako Vi ili netko u Vašoj obitelji imate krvne ugruške u povijesti bolesti, jer antipsihotici su povezani s nastankom krvnih ugrušaka

Ako imate neko od navedenih stanja, recite to liječniku jer će Vam on možda htjeti prilagoditi dozu ili Vas neko vrijeme nadzirati.

Budući da je u bolesnika koji uzimaju ovaj lijek vrlo rijetko zabilježen opasno nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje su nužne za borbu protiv infekcije, liječnik će Vam možda provjeriti broj bijelih krvnih stanica.

Čak i ako ste prethodno podnosili paliperidon ili risperidon koji se uzimaju kroz usta, ipak se u rijetkim slučajevima mogu javiti alergijske reakcije nakon primjene injekcija lijeka BYANLI. Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave osipa, oticanja grla, svrbeža ili dišnih tegoba jer to mogu biti znakovi ozbiljne alergijske reakcije.

Ovaj lijek može uzrokovati povećanje ili smanjenje tjelesne težine. Značajne promjene tjelesne težine mogu štetno djelovati na Vaše zdravlje. Liječnik Vam treba redovito mjeriti tjelesnu težinu.

Budući da su u bolesnika koji uzimaju ovaj lijek zabilježeni šećerna bolest ili pogoršanje otprije postojeće šećerne bolesti, liječnik treba pratiti postoje li znakovi visoke razine šećera u krvi. U bolesnika s otprije postojećom šećernom bolešću potrebno je redovito pratiti razine glukoze u krvi.

Budući da ovaj lijek može smanjiti nagon za povraćanje, postoji mogućnost da će prikriti normalan odgovor organizma na unos otrovnih tvari ili druge bolesti.

Operacija sive mreže

Ako planirate operaciju oka, svakako recite svom oftalmologu da uzimate ovaj lijek. Naime, tijekom operacije sive mreže na oku zbog zamućenja leće:

- zjenica (crni krug u sredini oka) se možda neće povećati onoliko koliko bi trebala
- šarenica (obojeni dio oka) može postati mekana tijekom operacije, što može dovesti do oštećenja oka.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nije poznato je li siguran i djelotvoran u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i BYANNLI

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Primjena ovog lijeka zajedno s karbamazepinom (lijekom za epilepsiju i stabilizatorom raspoloženja) može zahtijevati promjenu doze ovog lijeka.

Budući da ovaj lijek prvenstveno djeluje na mozak, primjena drugih lijekova koji djeluju na mozak, poput drugih psihijatrijskih lijekova, opioida, antihistaminika i lijekova za spavanje, može izazvati prekomjerno izražene nuspojave poput pospanosti ili druge učinke na mozak.

Obavijestite svog liječnika ako tijekom duljeg razdoblja uzimate ovaj lijek zajedno s risperidonom ili paliperidonom koji se primjenjuju kroz usta. Možda ćete morati promijeniti dozu lijeka BYANNLI.

Budući da ovaj lijek može sniziti krvni tlak, potreban je oprez kad se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju krvni tlak.

Ovaj lijek može umanjiti učinak lijekova protiv Parkinsonove bolesti i sindroma nemirnih nogu (npr. levodope).

Ovaj lijek može uzrokovati odstupanje u elektrokardiogramu (EKG), koje se očituje kao produženo vrijeme provođenja električnog impulsa kroz određeni dio srca (poznato kao „produljenje QT intervala”). Drugi lijekovi s takvim učinkom uključuju neke lijekove za liječenje nepravilnog srčanog ritma ili infekcije te druge antipsihotike.

Ako imate napadaje u povijesti bolesti, ovaj lijek može povećati vjerojatnost njihove pojave. Drugi lijekovi s takvim učinkom uključuju neke lijekove za liječenje depresije ili infekcije te druge antipsihotike.

BYANNLI treba primjenjivati uz oprez u kombinaciji s lijekovima koji povećavaju aktivnost središnjeg živčanog sustava (psihostimulansima poput metilfenidata).

BYANNLI s alkoholom

Alkohol treba izbjegavati.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene reproduktivne dobi

Očekuje se da će jedna doza ovog lijeka ostati u tijelu do 4 godine, što može predstavljati rizik za dijete. Stoga se BYANNLI smije primjenjivati u žena koje planiraju imati dijete samo u slučajevima kada je to neophodno.

Trudnoća

Ne smijete primjenjivati ovaj lijek tijekom trudnoće ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. U novorođenčadi čije su majke uzimale paliperidon u posljednjem tromjesečju (posljednja tri mjeseca) trudnoće mogu se javiti sljedeći simptomi: tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, otežano disanje i poteškoće pri hranjenju. Novorođenčad treba pomno nadzirati, a ako se u djeteta pojavi neki od navedenih simptoma, treba potražiti liječničku pomoć.

Dojenje

Ovaj lijek se može kroz majčino mlijeko prenijeti s majke na dijete. Može naškoditi djetetu, čak i nakon što prođe dugo vremena od zadnje doze. Stoga ne smijete dojiti ako Vam se primjenjuje ili Vam se primjenjivao ovaj lijek u zadnje 4 godine.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omaglica, izrazit umor i problemi s vidom (vidjeti dio 4). To treba uzeti u obzir u situacijama koje iziskuju potpunu budnost, npr. prilikom vožnje ili upravljanja strojevima.

BYANNLI sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati BYANNLI

Ovaj lijek primjenjuje liječnik ili neki drugi zdravstveni radnik. Liječnik će Vam reći kada trebate primiti sljedeću injekciju. Važno je da ne propustite zakazani termin za primjenu doze. Ako ne možete doći u dogovoreno vrijeme, obavezno odmah nazovite liječnika kako biste što prije zakazali novi termin.

Injekciju lijeka BYANNLI primit ćete u stražnjicu jednom svakih 6 mjeseci.

Ovisno o simptomima, liječnik Vam kod sljedeće zakazane injekcije može povećati ili smanjiti količinu lijeka koju primete.

Bolesnici s bubrežnim tegobama

Ako imate blagih bubrežnih tegoba, liječnik će odlučiti možete li primati BYANNLI na temelju doze paliperidonpalmitata koju ste primali u obliku injekcije jednom mjesečno ili svaka 3 mjeseca. Ne preporučuje se doza od 1000 mg lijeka BYANNLI.

Ako imate umjerenih ili teških bubrežnih tegoba, ne smijete primjenjivati ovaj lijek.

Starije osobe

Liječnik će Vam možda prilagoditi dozu ovog lijeka ako Vam je rad bubrega oslabljen.

Ako primite više lijeka BYANNLI nego što ste trebali

Ovaj ćete lijek primiti pod liječničkim nadzorom; stoga nije vjerojatno da ćete dobiti preveliku dozu.

U bolesnika koji prime previše paliperidona mogu se javiti sljedeći simptomi: omamljenost ili stanje smanjene svijesti (sedacija), ubrzani otkucaji srca, nizak krvni tlak, odstupanja u elektrokardiogramu (prikazu električne aktivnosti srca), spori ili neuobičajeni pokreti lica, tijela, ruku ili nogu.

Ako prestanete primjenjivati BYANNLI

Ako prestanete primati injekcije, simptomi shizofrenije mogu se pogoršati. Ne smijete prestati primjenjivati ovaj lijek osim ako Vam to nije rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava, možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć. Odmah obavijestite liječnika ili otidite u najbližu bolnicu:

- krvni ugrušci u venama, naročito u nogama. To je rijetka nuspojava (može se javiti u do 1 na 1000 osoba). Simptomi uključuju:
 - oticanje, bol i crvenilo noge (duboka venska tromboza)
 - bol u prsnoj koži i otežano disanje zbog krvnih ugrušaka koji su krvnim žilama došli do pluća (plućna embolija)
- znakovi moždanog udara, čija učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).
Simptomi uključuju:
 - iznenadnu promjenu mentalnog stanja
 - naglu slabost ili utrnulost lica, ruku ili nogu (osobito na jednoj strani tijela) ili nerazumljiv govor, čak i tijekom kratkog razdoblja
- Maligni neuroleptički sindrom. To je rijetka nuspojava (može se javiti u do 1 na 1000 osoba).
Simptomi uključuju:
 - vrućicu, ukočenost mišića, znojenje ili smanjenu razinu svijesti.produljena erekcija koja može biti bolna (priapizam). To je rijetka nuspojava (može se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- nevoljni trzaji ili ritmički nagli pokreti jezika, usta i lica ili drugih dijelova tijela koje ne možete kontrolirati (tardivna diskinezija). To je manje česta nuspojava (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija), čija učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Simptomi uključuju:
 - vrućicu
 - oticanje usta, lica, usana ili jezika
 - nedostatak zraka
 - svrbež, kožni osip, a ponekad i pad krvnog tlaka

Čak i ako ste prethodno podnosili risperidon ili paliperidon koji se uzimaju kroz usta, ipak se u rijetkim slučajevima mogu javiti alergijske reakcije nakon primjene injekcija paliperidona.

- sindrom meke šarenice, kada šarenica (obojeni dio oka) prilikom operacije oka zbog zamućenja leće (sive mrežnice) može postati mekana. To može dovesti do oštećenja oka (pogledajte i odlomak „Operacija sive mrežnice“ u dijelu 2). Učestalost ove nuspojave nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).
- Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza. Težak ili po život opasan osip praćen mjehurićima i ljuštenjem kože koji se može javiti unutar ili oko usta, nosa, očiju i spolnih organa te proširiti na druge dijelove tijela. Učestalosti ovih nuspojava nisu poznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Odmah obavijestite liječnika ili otidite u najbližu bolnicu ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

- agranulocitoza, opasno nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje su nužne za borbu protiv infekcije u Vašoj krvi. Učestalost ove nuspojave nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ostale nuspojave

Vrlo česte nuspojave: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- poteškoće s usnivanjem ili održavanjem sna

Česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- simptomi prehlade, infekcija mokraćnih putova, stanje nalik gripi
- povišene razine hormona koji se zove „prolaktin“, koje su vidljive u nalazima krvnih pretraga i mogu, ali ne moraju uzrokovati simptome. Kada se pojave simptomi visoke razine prolaktina, oni mogu uključivati: (u muškaraca) oticanje dojki, poteškoće s postizanjem ili održavanjem

erekcije ili druge poremećaje spolne funkcije; (u žena) nelagodu u dojčkama, izostanak mjesečnice ili druge probleme s ciklusom.

- visoka razina šećera u krvi, povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine, smanjen tek
- razdražljivost, depresija, tjeskoba
- parkinsonizam: stanje koje može uključivati sporo ili otežano kretanje, osjećaj ukočenosti ili stegnutosti mišića (što uzrokuje brze nevoljne pokrete), a ponekad i osjećaj „zamrzavanja“ u pokretu, a zatim ponovnog kretanja. Drugi znakovi parkinsonizma uključuju spori hod uz povlačenje nogu, nevoljno drhtanje u mirovanju, pojačano lučenje slina i/ili slinjenje i gubitak izraza lica.
- nemir, pospanost ili smanjena budnost
- distonija: stanje koje uključuje sporo ili postojano nevoljno grčenje mišića. Premda može zahvatiti bilo koji dio tijela (i može dovesti do poremećaja držanja), distonija često zahvaća mišiće lica, uzrokujući neuobičajene pokrete očiju, usta, jezika ili čeljusti.
- omaglica
- diskinezija: stanje koje uključuje nevoljne pokrete mišića, a može uključivati i ponavljajuće, ukočene ili grčevite pokrete ili trzaje
- tremor (drhtanje)
- glavobolja
- ubrzani otkucaji srca
- visok krvni tlak
- kašalj, začepljen nos
- bol u trbuhu, povraćanje, mučnina, zatvor, proljev, probavne tegobe, zubobolja
- povišene vrijednosti jetrenih transaminaza u krvi
- bol u kostima ili mišićima, bol u leđima, bol u zglobovima
- izostanak mjesečnice
- vrućica, slabost, umor
- reakcije na mjestu injiciranja, uključujući svrbež, bol ili oticanje

Manje česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- upala pluća, infekcija prsnog koša (bronhitis), infekcija dišnih putova, infekcija sinusa, infekcija mokraćnog mjehura, infekcija uha, upala krajnika, gljivična infekcija noktiju, infekcija kože
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- anemija
- alergijska reakcija
- šećerna bolest ili pogoršanje šećerne bolesti, povišena razina inzulina (hormona koji kontrolira razinu šećera u krvi) u krvi
- pojačan tek
- gubitak teka koji dovodi do pothranjenosti i male tjelesne težine
- visoka razina triglicerida (masnoća) u krvi, povišena razina kolesterola u krvi
- poremećaj spavanja, ushićenost (manija), smanjen spolni nagon, nervoza, noćne more
- nesvjestica, neumoljiva potreba za pokretanjem dijelova tijela, omaglica nakon ustajanja, poremećaj pažnje, poteškoće s govorom, gubitak osjeta okusa ili neuobičajen osjet okusa, smanjena osjetljivost kože na bol i dodir, osjećaj trnaca, bockanja ili utrnulosti kože
- zamagljen vid, infekcija oka ili crvenilo oka, suho oko
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica), zujanje u ušima, bol u uhu
- prekid provođenja između gornjih i donjih dijelova srca, neuobičajeno električno provođenje u srcu, produljenje srčanog QT intervala, ubrzani otkucaji srca nakon ustajanja, usporeni otkucaji srca, odstupanja u prikazu električne aktivnosti srca (elektrokardiogramu ili EKG-u), osjećaj treperenja ili lupanja u prsnom košu (palpitacije)
- nizak krvni tlak, nizak krvni tlak nakon ustajanja (stoga neki ljudi koji uzimaju ovaj lijek mogu osjećati nesvjesticu, omaglicu ili se mogu onesvijestiti nakon što naglo ustanu ili sjednu)
- nedostatak zraka, grlobolja, krvarenje iz nosa
- nelagoda u trbuhu, infekcija želuca ili crijeva, otežano gutanje, suha usta, prekomjerni vjetrovi
- povišena vrijednost GGT-a (jetrenog enzima koji se zove gama-glutamyltransferaza) u krvi, povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi

- koprivnjača, svrbež, osip, opadanje kose, ekcem, suha koža, crvenilo kože, akne, gnojna nakupina (apsces) pod kožom, perutanje i svrbež vlasišta ili kože
- povišena vrijednost CPK-a (kreatin fosfokinaze), jedne vrste enzima u krvi
- grčevi u mišićima, ukočenost zglobova, mišićna slabost
- inkontinencija (gubitak kontrole) mokraće, učestalo mokrenje, bol pri mokrenju
- erekcijska disfunkcija, poremećaj ejakulacije, izostanak mjesečnice ili drugi problemi s ciklusom (u žena), razvoj dojki u muškaraca, poremećaj spolne funkcije, bol u dojkama, curenje mlijeka iz dojki
- oticanje lica, usta, očiju ili usana, oticanje trupa, ruku ili nogu
- povećanje tjelesne temperature.
- promjena u načinu hoda
- bol u prsnom košu, nelagoda u prsnom košu, loše osjećanje
- otvrdnuće kože
- pad

Rijetke nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- infekcija oka
- upala kože uzrokovana grinjama
- povišena razina eozinofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi
- smanjen broj trombocita (krvnih stanica koje pomažu zaustaviti krvarenje)
- neprimjereno lučenje hormona koji kontrolira volumen mokraće
- šećer u mokraći
- po život opasne komplikacije nekontrolirane šećerne bolesti
- niska razina šećera u krvi
- prekomjeren unos vode
- smetenost
- izostanak pokreta ili odgovora u budnom stanju (katatonija)
- mjesečarenje
- izostanak emocija
- nemogućnost postizanja orgazma
- izostanak odgovora na podražaje, gubitak svijesti, niska razina svijesti, konvulzije (napadaji), poremećaj ravnoteže
- poremećaj koordinacije
- glaukom (povišen tlak u očnoj jabučici)
- poteškoće s pokretanjem očiju, okretanje očiju, preosjetljivost očiju na svjetlost, pojačano suzenje, crvenilo očiju
- tresenje glave koje ne možete kontrolirati
- fibrilacija atrijske (nepravilan srčani ritam), nepravilni otkucaji srca
- navale crvenila
- otežano disanje tijekom spavanja (apneja u snu)
- začepjenost pluća, začepjenost dišnih putova
- pucketanje u plućima
- piskanje pri disanju
- upala gušterače
- oticanje jezika
- inkontinencija stolice, vrlo tvrda stolica, začepljenje crijeva
- ispucale usne
- kožni osip povezan s lijekom, zadebljanje kože, perut
- oticanje zglobova
- razgradnja mišićnog tkiva („rhabdomioliza“)
- nemogućnost mokrenja
- nelagoda u dojkama, povećanje žlijezdi u dojkama, povećanje dojki
- iscjedak iz rodnice
- vrlo niska tjelesna temperatura, zimica, žed

- simptomi ustezanja lijeka
- nakupljanje gnoja uzrokovano infekcijom na mjestu injiciranja, duboka kožna infekcija, cista na mjestu injiciranja, modrica na mjestu injiciranja

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- prekomjeren unos vode koji je opasan
- poremećaj prehrane povezan sa spavanjem
- koma uzrokovana nekontroliranom šećernom bolešću
- brzo, plitko disanje, upala pluća uzrokovana udisanjem hrane, poremećaj glasa
- smanjena razina kisika u dijelovima tijela (zbog smanjenog protoka krvi)
- nedostatan pražnjenje crijeva koje dovodi do začepljenja
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- promjena boje kože
- poremećaj držanja
- nuspojave lijeka i/ili simptomi ustezanja, kao što su razdražljivost, sporo ili postojano grčenje mišića, tresenje, pospanost, poteškoće s disanjem ili hranjenjem, u novorođenčadi čije su majke uzimale BYANNLI tijekom trudnoće
- smanjenje tjelesne temperature
- odumiranje stanica kože na mjestu injiciranja, vrijed na mjestu injiciranja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati BYANNLI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prevoziti i čuvati u vodoravnom položaju. Za pravilan položaj lijeka pogledajte strelice na pakiranju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BYANNLI sadrži

Djelatna tvar je paliperidon.

Jedna BYANNLI 700 mg napunjena štrcaljka sadrži 1092 mg paliperidonpalmitata u 3,5 ml, što odgovara 700 mg paliperidona.

Jedna BYANNLI 1000 mg napunjena štrcaljka sadrži 1560 mg paliperidonpalmitata u 5 ml, što odgovara 1000 mg paliperidona.

Drugi sastojci su:

polisorbat 20

polietilenglikol 4000

citratna kiselina hidrat

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

Kako BYANNLI izgleda i sadržaj pakiranja

BYANNLI je bijela do bjelkasta suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem koja dolazi u napunjenoj štrcaljki. Ima pH od približno 7,0. Liječnik ili medicinska sestra protrest će štrcaljku vrlo brzim pokretima da bi pripremili suspenziju prije primjene lijeka injekcijom.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 1 iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima, koji ih trebaju pročitati zajedno s cjelovitim informacijama o lijeku (Sažetak opisa svojstava lijeka).

Sažetak važnih informacija o sigurnosti

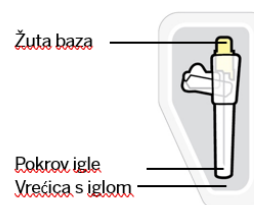
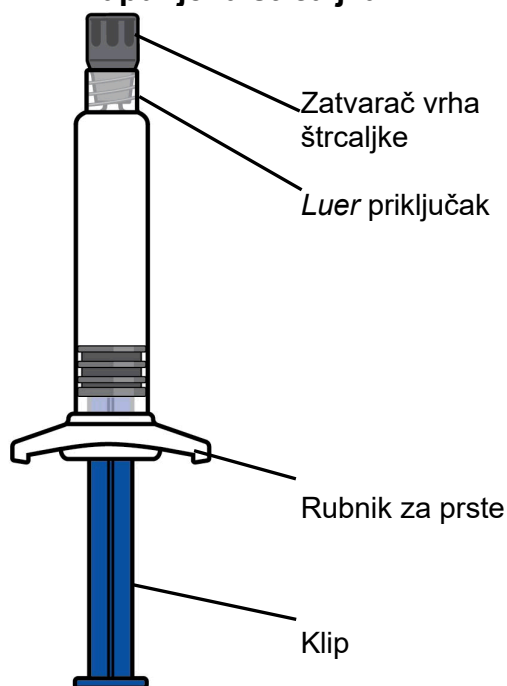
	Držite štrcaljku tako da je zatvarač vrha okrenut prema gore te je VRLO BRZO tresite najmanje 15 sekundi. Napravite kratku pauzu, a zatim je tresite još 15 sekundi.
Prijevoz i čuvanje 	Prijevozom i čuvanjem pakiranja u vodoravnom položaju olakšava se resuspenzija ovog lijeka visoke koncentracije.
Priprema	BYANALI (paliperidonpalmitat u obliku suspenzije za injekciju s produljenim oslobađanjem koja se primjenjuje svakih 6 mjeseci) treba tresti dulje i brže nego paliperidonpalmitat u obliku suspenzije s produljenim oslobađanjem koja se primjenjuje jednom mjesečno. BYANALI mora primijeniti zdravstveni radnik jednom injekcijom. - Doza se ne smije podijeliti u više injekcija. BYANALI je namijenjen samo za intramuskularnu primjenu u glutealni mišić. - Lijek injicirajte polako i duboko u mišić, pazeći da ga ne injicirate u krvnu žilu.
Doziranje	BYANALI se primjenjuje jednom svakih 6 mjeseci.
Sigurnosna igla tankih stijenki	Važno je da koristite isključivo sigurnosnu iglu tankih stijenki veličine 20 G (0,9 mm x 38 mm), koja se nalazi u pakiranju. Ta je igla dizajnirana isključivo za primjenu lijeka BYANALI.

Sadržaj pakiranja

Sigurnosna igla tankih stijenki

0,9 × 38 mm
Koristiti isključivo iglu koja se
nalazi u ovom pakiranju

Napunjena štrcaljka

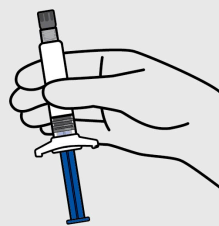


Sigurnosna igla tankih stijenki

1. Pripremite se za injekciju.

Potrebno je poduzeti određene korake da bi se ovaj lijek visoke koncentracije resuspendirao.

Uvijek držite štrcaljku tako da je zatvarač vrha okrenut prema gore.

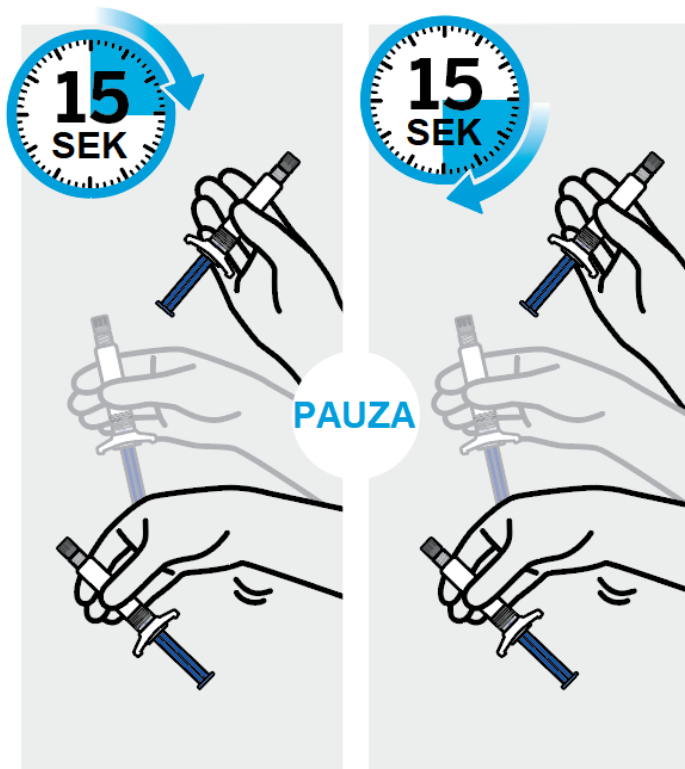


Da bi se osigurala potpuna resuspenzija lijeka:

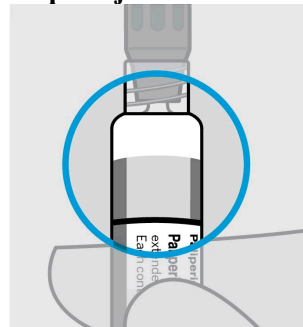
- protresite štrcaljku kratkim, VRLO BRZIM pokretima gore-dolje
- ručni zglob treba biti opušten

VRLO BRZO tresite štrcaljku najmanje 15 sekundi. Napravite kratku pauzu, a zatim je tresite još 15 sekundi.

Ako prođe više od 5 minuta prije injiciranja lijeka, resuspendirajte lijek tako da ponovno VRLO BRZO tresete štrcaljku najmanje 30 sekundi, držeći je tako da je zatvarač vrha okrenut prema gore.



Provjerite ima li u suspenziji krutih čestica



Dobro promiješana



- Jednolična, gusta i mliječno bijela
- Mjehurići zraka normalna su pojava

Nije dobro promiješana

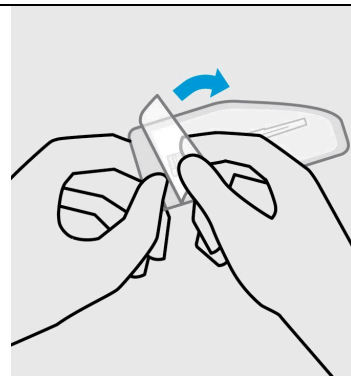


- Krute čestice na stijenjkama i vrhu štrcaljke
- Nejednolično promiješano
- Rijetka tekućina

Može doći do začepljenja. Ako se to dogodi, VRLO BRZO tresite štrcaljku najmanje 15 sekundi, držeći je tako da je zatvarač vrha okrenut prema gore. Napravite kratku pauzu, a zatim je tresite još 15 sekundi.

Otvorite vrećicu s iglom

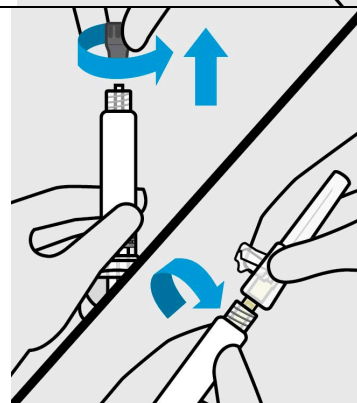
Odlijepite pokrov s vrećice.
Stavite vrećicu u kojoj se nalazi igla na čistu površinu.



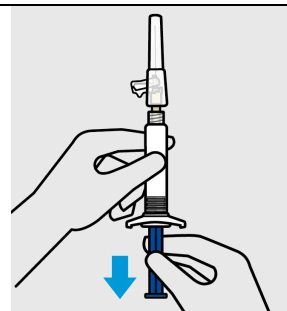
Skinite zatvarač vrha sa štrcaljke i pričvrstite iglu

1. Držite štrcaljku tako da je zatvarač vrha okrenut prema gore.
2. Zakrenite i povucite zatvarač.
3. Pričvrstite sigurnosnu iglu na štrcaljku nježno ju okrećući kako biste izbjegli napuknuća ili oštećenja baze igle. Prije primjene uvijek provjerite ima li znakova oštećenja ili curenja.

Koristite isključivo iglu koja se nalazi u ovom pakiranju.

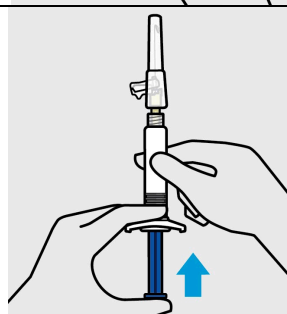


1. Povucite klip.
2. Držite štrcaljku u uspravnom položaju.
3. Nježno povucite klip da biste uklonili čestice lijeka s vrha štrcaljke. Tako ćete lakše potisnuti klip prilikom injiciranja.



Uklonite mjehuriće zraka

Pažljivo potiskujte klip sve dok iz vrha igle ne izađe kap tekućine.



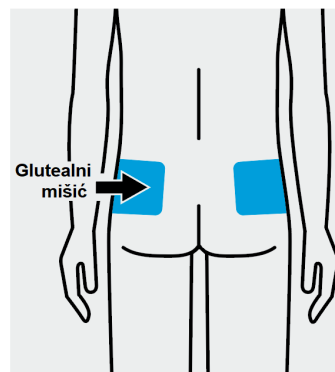
2. Polako injicirajte cijeli sadržaj i provjerite jeste li dovršili injekciju

Odaberite i očistite mjesto injiciranja na gornjem vanjskom kvadrantu glutealnog mišića.

Injekcija se **ne smije** primijeniti nijednim drugim putem.

Obrišite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom i pričekajte da se osuši.

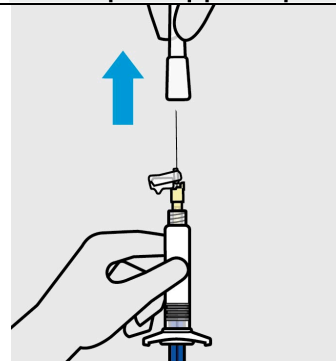
Nakon što očistite mjesto injiciranja, **nemojte ga dodirivati**, sušiti vrućim zrakom ni puhati na njega.



Skinite zaštitni pokrov igle

Povucite zaštitni pokrov ravno s igle.

Nemojte zakretati zaštitni pokrov jer biste tako mogli olabaviti iglu sa štrcaljke.



Polako injicirajte i provjerite jeste li dovršili injekciju

Sporim, čvrstim i ujednačenim pritiskom potisnite klip **do kraja**. Taj bi postupak trebao trajati približno 30-60 sekundi.

Nastavite potiskivati klip ako osjetite otpor. To je normalno.

Dok je igla u mišiću, provjerite jeste li injicirali sav sadržaj štrcaljke.

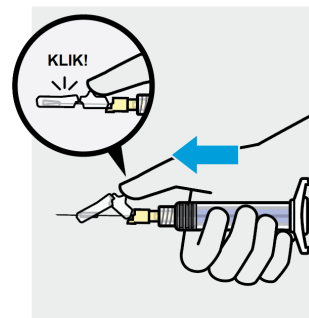
Izvadite iglu iz mišića.



3. Nakon injekcije

Prekrijte iglu

Nakon što dovršite injekciju, palcem ili pritiskom o ravnu površinu prekrijte iglu sigurnosnim pokrovom. Igla je sigurno prekrivena kad se začuje „klik“.



Pravilno zbrinite štrcaljku i provjerite mjesto injiciranja

Bacite štrcaljku u odgovarajući spremnik za oštre predmete. Možda ćete vidjeti malu količinu krvi ili tekućine na mjestu injiciranja. Pritisnite kožu pamučnom vatom ili gazom dok krvarenje ne prestane.

Nemojte trljati mjesto injiciranja.

Po potrebi prekrijte mjesto injiciranja flasterom.

