

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BYANNLI 700 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām pilnšļircē  
BYANNLI 1000 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 700 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

Katrā pilnšļircē ar 3,5 ml suspensijas ir 1092 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 700 mg paliperidona (*paliperidonum*).

### 1000 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

Katrā pilnšļircē ar 5 ml suspensijas ir 1560 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 1000 mg paliperidona (*paliperidonum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām (injekcija).  
Suspensija ir balta vai gandrīz balta. Suspensija ir ar neitrālu pH (aptuveni 7,0).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vienreiz sešos mēnešos injicējamais BYANNLI ir indicēts šizofrēnijas uzturošai terapijai pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis ir klīniski stabils, lietojot vienreiz mēnesī vai vienreiz trijos mēnešos injicējamo paliperidona palmitātu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Pacientiem, kuri tiek adekvāti ārstēti, vienreiz mēnesī injicējot 100 mg vai 150 mg paliperidona palmitāta devas (vēlams vismaz četrus mēnešus) vai ik pēc trim mēnešiem injicējot 350 mg vai 525 mg paliperidona palmitāta devas (vismaz vienu injekciju ciklu), un kuriem nav jāpielāgo deva, var tikt uzsākta paliperidona palmitāta injicēšana ik pēc sešiem mēnešiem.

*BYANNLI pacientiem, kuri tiek adekvāti ārstēti ar paliperidona injekcijām vienreiz mēnesī*  
BYANNLI lietošana jāuzsāk, to ievadot tad ( $\pm 7$  dienas), kad ir bijusi plānota vienreiz mēnesī injicējamās paliperidona palmitāta formas nākamās devas ievadīšana. Lai balstdeva nemainītos, pēdējās divas reizes pirms BYANNLI lietošanas uzsākšanas ievadot vienreiz mēnesī injicējamo paliperidona palmitātu, ieteicams izmantot tā paša stipruma formu, pirms uzsākt BYANNLI lietošanu. BYANNLI deva jānosaka, pamatojoties uz nākamajā tabulā norādītajām vienreiz mēnesī injicējamajām paliperidona palmitāta devām.

#### **Pāreja uz BYANNLI lietošana pacientiem, kuri tiek adekvāti ārstēti ar paliperidona injekcijām vienreiz mēnesī**

| Ja pēdējā vienreiz mēnesī injicējamā paliperidona deva ir | BYANNLI lietošana jāuzsāk ar šādu devu* |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 100 mg                                                    | 700 mg                                  |

|        |         |
|--------|---------|
| 150 mg | 1000 mg |
|--------|---------|

\* Nav pieejamas BYANNLI devas, kas atbilst 25 mg, 50 mg vai 75 mg vienreiz mēnesī injicējamām paliperidona palmitāta devām, kuras nav pētītas.

*BYANNLI pacientiem, kuri tiek adekvāti ārstēti ar paliperidona palmitāta injekcijām ik pēc trim mēnešiem*

BYANNLI lietošana jāuzsāk, to ievadot tad ( $\pm$  14 dienas), kad ir bijusi plānota ik pēc trim mēnešiem injicējamās paliperidona palmitāta formas nākamās devas ievadīšana. BYANNLI deva jānosaka, pamatojoties uz nākamajā tabulā norādītajām iepriekš lietotajām ik pēc trim mēnešiem injicējamajām paliperidona palmitāta devām.

**Pāreja uz BYANNLI lietošana pacientiem, kuri tiek adekvāti ārstēti ar paliperidona palmitāta injekcijām ik pēc trim mēnešiem**

| Ja pēdējā ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona deva ir | BYANNLI lietošana jāuzsāk ar šādu devu* |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 350 mg                                                         | 700 mg                                  |
| 525 mg                                                         | 1000 mg                                 |

\* Nav pieejamas BYANNLI devas, kas atbilst 175 mg vai 263 mg ik pēc trim mēnešiem injicējamām paliperidona palmitāta devām, kuras nav pētītas.

Pēc pirmās BYANNLI devas injekcijas tas jāievada ik pēc sešiem mēnešiem. Ja nepieciešams, pacientiem iespējams izdarīt injekcijas līdz divām nedēļām pirms vai līdz trim nedēļām pēc tam, kad ir pagājis plānotais sešu mēnešu periods (skatīt arī apakšpunktu "Izlaista deva").

Ja nepieciešams, BYANNLI devas var ik pēc sešiem mēnešiem pielāgot 700–1000 mg diapazonā, pamatojoties uz to, cik labi konkrētais pacients panes zāles un/vai to, cik tās ir efektīvas. BYANNLI ilgstošās iedarbības dēļ pacienta atbildes reakcija uz korigētu devu var neparādīties vairākus mēnešus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja pacientam saglabājas simptomi, viņš jāārstē atbilstoši klīniskajai praksei.

*Pāreja no citu antipsihotisko zāļu lietošanas*

Pacienti nedrīkst no citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas tieši pāriet uz BYANNLI lietošanu, jo to ir atļauts uzsākt tikai tad, kad pacienta stāvoklis ir stabilizēts, lietojot ik pēc trim mēnešiem vai vienreiz mēnesī injicējamu paliperidona palmitāta formu.

*Pāreja no BYANNLI uz citu antipsihotisko zāļu lietošanu*

Ja BYANNLI lietošana ir jāpārtrauc, jāņem vērā, ka šīs zāles iedarbojas ilgstoši.

*Pāreja no BYANNLI uz vienreiz mēnesī injicējamās paliperidona palmitāta formas lietošanu*

Pārejot no BYANNLI lietošanas uz vienreiz mēnesī injicējamās paliperidona palmitāta formas lietošanu, vienreiz mēnesī injicējamās zāles jāievada tad, kad ir plānota nākamās BYANNLI devas injekcija, kā parādīts nākamajā tabulā. Informācijā par vienreiz mēnesī injicējamās paliperidona palmitāta formas lietošanu aprakstītā lietošanas uzsākšanas shēma nav jāievēro. Pēc tam vienreiz mēnesī injicējamā paliperidona palmitāta injekcijas jāizdara vienreiz mēnesī, kā aprakstīts informācijā par šo zāļu lietošanu.

**Vienreiz mēnesī injicējamā paliperidona palmitāta devas pacientiem, kuriem šīs zāles nozīmētas BYANNLI vietā**

| Ja pēdējā BYANNLI deva ir | Pēc sešiem mēnešiem jāuzsāk lietot šādas vienreiz mēnesī injicējamā paliperidona devas |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 700 mg                    | 100 mg                                                                                 |
| 1000 mg                   | 150 mg                                                                                 |

*Pāreja no BYANNLI uz ik pēc trim mēnešiem injicējamās paliperidona palmitāta formas lietošanu*

Pārejot no BYANNLI lietošanas uz ik pēc trim mēnešiem injicējamās paliperidona palmitāta formas lietošanu, ik pēc trim mēnešiem injicējamās zāles jāievada tad, kad ir plānota nākamās BYANNLI devas injekcija, kā parādīts nākamajā tabulā. Informācijā par ik pēc trim mēnešiem ievadāmās paliperidona palmitāta formas lietošanu aprakstītā lietošanas uzsākšanas shēma nav jāievēro. Pēc tam

ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta injekcijas jāizdara ik pēc trim mēnešiem, kā aprakstīts informācijā par šo zāļu lietošanu.

**Ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta devas pacientiem, kam šīs zāles nozīmētas BYANNLI vietā**

|                           |                                                                                             |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ja pēdējā BYANNLI deva ir | Pēc sešiem mēnešiem jāuzsāk lietot šādas ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona devas |
| 700 mg                    | 350 mg                                                                                      |
| 1000 mg                   | 525 mg                                                                                      |

*Pāreja no BYANNLI lietošanas uz vienreiz dienā lietojamo paliperidona ilgstošās iedarbības tablešu izmantošanu*

Kad BYANNLI vietā pacientiem tiek nozīmētas paliperidona ilgstošās darbības tabletes, to lietošana vienreiz dienā jāsāk sešus mēnešus pēc pēdējās BYANNLI devas ievadīšanas, un ārstēšana ar paliperidona ilgstošās darbības tabletēm jāturpina, kā aprakstīts nākamajā tabulā. Pacientiem, kuru stāvoklis iepriekš ir stabilizēts, lietojot dažādas BYANNLI devas, ir iespējams sasniegt līdzīgu paliperidona iedarbības intensitāti, paliperidona ilgstošās darbības tabletes lietojot saskaņā ar tālāk aprakstīto devu pārrēķināšanas shēmu.

**Paliperidona ilgstošās darbības tablešu devas pacientiem, kuriem tās nozīmētas BYANNLI vietā\***

| Ja pēdējā BYANNLI deva ir | Mēneši pēc pēdējās BYANNLI devas                    |                                       |                       |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
|                           | 6 līdz 9 mēneši                                     | Vairāk nekā 9 mēneši līdz 12 mēnešiem | Vairāk nekā 12 mēneši |
|                           | Paliperidona ilgstošās darbības tablešu dienas deva |                                       |                       |
| 700 mg                    | 3 mg                                                | 6 mg                                  | 9 mg                  |
| 1000 mg                   | 6 mg                                                | 9 mg                                  | 12 mg                 |

\* Visas reizi dienā lietojamo paliperidona ilgstošās darbības tablešu devas katram konkrētajam pacientam jānosaka individuāli, ņemot vērā dažādus mainīgos faktorus, piemēram, citu zāļu nozīmēšanas iemeslu, atbildes reakciju pret iepriekš izmantoto paliperidona lietošanas veidu, psihozes simptomu smagumu un (vai) blakusparādību iespējamību.

Izlaista deva

*Devu ievadīšanas periods*

BYANNLI ir injicējams ik pēc sešiem mēnešiem. Lai nepieļautu BYANNLI devas izlaišanu, pacientiem injekcijas var izdarīt līdz divām nedēļām pirms vai līdz trim nedēļām pēc tam, kad ir pagājis plānotais sešu mēnešu periods.

**Izlaistas devas**

| Ja izlaista plānotā deva, un kopš pēdējās devas ievadīšanas ir pagājuši | Rīcība                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ne vairāk kā 6 mēneši un 3 nedēļas                                      | Pēc iespējas drīzāk jāinjicē BYANNLI un pēc tam jāatsāk shēma, kas paredz injekcijas ik pēc sešiem mēnešiem.                                                      |
| > 6 mēneši un 3 nedēļas līdz < 8 mēnešiem                               | Injicēt BYANNLI nav atļauts. Jāizmanto ieteicamā atsākšanas shēma, vienreiz mēnesī lietojot injicējamu paliperidona palmitāta formu, kā parādīts nākamajā tabulā. |
| ≥ 8 mēneši līdz ≤ 11 mēnešiem                                           | Injicēt BYANNLI nav atļauts. Jāizmanto ieteicamā atsākšanas shēma, vienreiz mēnesī lietojot injicējamu paliperidona palmitāta formu, kā parādīts nākamajā tabulā. |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 11 mēneši | Injicēt BYANNLI nav atļauts. Ārstēšana jāatsāk, lietojot vienreiz mēnesī injicējamu paliperidona palmitāta formu, kā aprakstīts informācijā par attiecīgo zāļu lietošanu. Pēc tam, kad pacients, vēlams, vismaz četrus mēnešus ir adekvāti ārstēts, lietojot vienreiz mēnesī injicējamu paliperidona palmitāta formu, var atsākt BYANNLI lietošanu. |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| <b>Ieteicamā ārstēšanas atsākšanas shēma pēc tam, kad BYANNLI deva ir izlaista no &gt; 6 mēnešiem un 3 nedēļām līdz &lt; 8 mēnešiem</b> |                                                                                             |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Ja pēdējā BYANNLI deva ir                                                                                                               | Deltveida muskulī <sup>a</sup> jāievada vienreiz mēnesī injicējamais paliperidona palmitāts | Pēc tam gluteālajā muskulī jāievada BYANNLI |
|                                                                                                                                         | 1. diena                                                                                    | 1 mēnesis pēc 1. dienas                     |
| 700 mg                                                                                                                                  | 100 mg                                                                                      | 700 mg                                      |
| 1000 mg                                                                                                                                 | 150 mg                                                                                      | 1000 mg                                     |

| <b>Ieteicamā ārstēšanas atsākšanas shēma pēc tam, kad BYANNLI deva ir izlaista no ≥ 8 līdz ≤ 11 mēnešiem</b> |                                                                                             |          |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------|
| Ja pēdējā BYANNLI deva ir                                                                                    | Deltveida muskulī <sup>a</sup> jāievada vienreiz mēnesī injicējamais paliperidona palmitāts |          | Pēc tam gluteālajā muskulī jāievada BYANNLI |
|                                                                                                              | 1. diena                                                                                    | 8. diena | 1 mēnesis pēc 8. dienas                     |
| 700 mg                                                                                                       | 100 mg                                                                                      | 100 mg   | 700 mg                                      |
| 1000 mg                                                                                                      | 100 mg                                                                                      | 100 mg   | 1000 mg                                     |

<sup>a</sup> To, kā, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, izvēlēties adatu vienreiz mēnesī injicējamā paliperidona palmitāta ievadīšanai deltveida muskulī, skatīt *veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā informācijā*.

### Īpašas populācijas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Efektivitāte un drošums, lietojot gados vecākiem cilvēkiem pēc 65 gadu vecuma, nav noteikts.

Kopumā gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru darbību ir ieteicama tikpat liela BYANNLI deva kā gados jaunākiem pacientiem ar normālu nieru darbību. Tā kā gados vecākiem pacientiem var būt vājāka nieru darbība, ieteicamās devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt tālāk apakšpunktā *Nieru darbības traucējumi*.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Lai gan BYANNLI lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav sistemātiski pētīta, ir zināms, ka šādiem pacientiem plazmā ir augstāka perorāli lietota paliperidona koncentrācija (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrensu  $\geq 50$  līdz  $\leq 80$  ml/min), kuru stāvoklis ir stabilizēts, vai nu vienreiz mēnesī injicējot 100 mg paliperidona palmitāta vai ik pēc trim mēnešiem injicējot 350 mg paliperidona palmitāta, var pāriet tikai uz BYANNLI 700 mg devu lietošanu. Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem BYANNLI 1000 mg deva nav ieteicamas.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrensu  $< 50$  ml/min) BYANNLI nav ieteicams.

### *Aknu darbības traucējumi*

BYANNLI lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Pamatojoties uz pieredzi par paliperidona perorālu lietošanu, pacientiem, kuriem ir viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, deva nav jāpielāgo. Tā kā paliperidona lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, attiecībā uz šādiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pediatriskā populācija*

BYANNLI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav noteikta. Dati nav pieejami.

### Ievadīšanas veids

BYANNLI ir paredzēts tikai intramuskulārām injekcijām gluteālajā muskulī. To nedrīkst ievadīt nekā citādi. Visas injekcijas jāizdara tikai veselības aprūpes speciālistam, kurš ar vienu injekciju ievadīs pilnu devu. Injekcijai jābūt lēnai dziļi gluteālā muskuļa augšējā ārējā kvadrantā. Ja injekcijas vietā rodas diskomforts, jāapsver nepieciešamība nākamās injekcijas pārmaiņus izdarīt vienā un otrā gluteālajā muskulī (skatīt 4.8. apakšpunktu).

BYANNLI ievadīšanai neatkarīgi no pacienta ķermeņa masas jāizvēlas 1½ collu 20. kalibra (0,9 x 38 mm) adata ar plānām sienām. BYANNLI atļauts ievadīt tikai ar BYANNLI iepakojumam pievienoto plānsienu adatu. BYANNLI ievadīšanai nav atļauts izmantot adatas no ik pēc trim mēnešiem vai vienreiz mēnesī injicējamā paliperidona palmitāta iepakojumiem vai citas tirdzniecībā pieejamās adatas (skatīt *veselības aprūpes speciālistiem paredzēto informāciju*).

Pirms ievadīšanas pilnšļircs satur vizuāli jāpārbauda attiecībā uz svešķermeņu klātbūtni un krāsas izmaiņām. Ir nepieciešamas īpašas darbības šo ļoti koncentrēto zāļu suspensijas atkārtotai suspendēšanai.

Ir būtiski, **turot šļirci ar galu uz augšu, vismaz 15 sekundes kratīt šļirci ar ļoti straujām kustībām** uz augšu un uz leju, atslābinot plauksta locītavu. **Nedaudz atpūties un pēc tam vēlreiz 15 sekundes tāpat sakratiet šļirci ar ļoti straujām kustībām** uz augšu un uz leju un atslābinot plauksta locītavu, lai atkārtoti suspendētu zāļu suspensiju. **Nekavējoties turpiniet ar BYANNLI injekciju.** Ja pirms injekcijas izdarīšanas ir pagājušas vairāk nekā piecas minūtes, iepriekš aprakstītajā veidā vēlreiz sakratiet šļirci, lai atkārtoti suspendētu zāļu suspensiju (skatīt *veselības aprūpes speciālistiem paredzēto informāciju*).

### *Nepilnīga ievadīšana*

BYANNLI ir ļoti koncentrētas zāles, kuru suspensijas pilnīgai atjaunošanai ir nepieciešamas īpašas darbības, lai injekcijas laikā nepieļautu adatas aizsprostošanos. Pareiza sakratīšana var samazināt nepilnīgas injekcijas iespējamību. Šo ļoti koncentrēto zāļu suspensijas atkārtotas suspendēšanās spēju vairo to kastīšu transportēšana un uzglabāšana horizontālā stāvoklī. To, kā nepieļaut nepilnīgu injekciju, skatīt *veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā informācijā*.

Tomēr tad, ja deva ir injicēta nepilnīgi, šļircē atlikušo devu nav atļauts atkārtoti injicēt un nav atļauts arī injicēt vēl vienu devu, jo ir grūti aprēķināt faktiski ievadīto devas daļu. Līdz nākamās ik pēc sešiem mēnešiem ievadāmās BYANNLI devas saņemšanai pacients rūpīgi jāuzrauga un jāārstē klīniski piemērotā veidā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, risperidonu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Lietošana pacientiem akūta uzbudinājuma vai smagas psihozes stāvoklī

BYANLI nav atļauts lietot akūta uzbudinājuma vai smagas psihozes kontrolei, kad nepieciešama tūlītēja simptomu vājināšana.

##### QT intervāls

Ja paliperidons ir nozīmēts pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību vai QT intervāla pagarināšanos ģimenes anamnēzē, kā arī tad, kad vienlaikus jālieto citas zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu, jāievēro piesardzība.

##### Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (LNS)

Ir ziņots, ka pēc paliperidona lietošanas ir radies LNS, kam raksturīga hipertermija, muskuļu stīvums, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, samaņas traucējumi un paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis serumā. Citas iespējamās klīniskās pazīmes ir mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par LNS, paliperidona lietošana jāpārtrauc. Jāņem vērā, ka BYANLI iedarbojas ilgstoši.

##### Tardīvā diskinēzija un (vai) ekstrapiramidālie simptomi

Tādu zāļu lietošana, kurām raksturīgas dopamīna receptorus antagonizējošas īpašības, ir izraisījusi tardīvo diskinēziju, kurai raksturīgas ritmiskas, gribai nepakļautas kustības, galvenokārt mēles un (vai) sejas kustības. Ja rodas tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver nepieciešamība pārtraukt visu antipsihotisko līdzekļu, tai skaitā paliperidona, lietošanu. Jāņem vērā, ka BYANLI iedarbojas ilgstoši.

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus lieto gan psihostimulatorus, piemēram, metilfenidātu, gan paliperidonu, jo vienu vai otru zāļu devas pielāgošanas laikā var rasties ekstrapiramidāli simptomi. Ieteicams ārstēšanu ar stimulatoriem pārtraukt pakāpeniski (skatīt 4.5. apakšpunktu).

##### Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze

Pēc paliperidona lietošanas ir ziņots par leikopēnijas, neitropēnijas un agranulocitozes gadījumiem. Pacienti, kuriem anamnēzē ir klīniski nozīmīgi mazs leikocītu skaits vai zāļu lietošanas izraisīta leikopēnija un (vai) neitropēnija, terapijas pirmajos mēnešos jāuzrauga, un tad, kad parādās pirmās pazīmes, ka klīniski nozīmīgi samazinās leikocītu skaits un nav citu cēloņu, jāapsver nepieciešamība pārtraukt BYANLI lietošanu. Pacienti, kuriem ir klīniski nozīmīga neitropēnija, stingri jāuzrauga attiecībā uz drudzi vai citiem infekcijas simptomiem vai pazīmēm, un, ja rodas šādi simptomi vai pazīmes, pacienti nekavējoties jāārstē. Pacientiem ar smagu neitropēniju (absolūto neitrofīlo leikocītu skaitu  $<1 \times 10^9/l$ ) BYANLI lietošana jāpārtrauc un līdz atlabšanai jākontrolē leikocītu skaits. Jāņem vērā, ka BYANLI iedarbojas ilgstoši.

##### Paaugstinātas jutības reakcijas

Paaugstinātas jutības reakcijas var rasties pat pacientiem, kuri iepriekš ir panesuši perorālu risperidona vai paliperidona lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### Hiperglikēmija un cukura diabēts

Ziņots, ka, lietojot paliperidonu, ir novērota hiperglikēmija, cukura diabēts un jau esoša diabēta saasināšanās, tai skaitā diabētiska koma un ketoacidoze. Ieteicama atbilstoša klīniska uzraudzība saskaņā ar spēkā esošajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Ar BYANLI ārstētie pacienti jānovēro attiecībā uz hiperglikēmijas simptomiem (piemēram, polidipsiju, poliūriju, polifāgiju).

un vājumu), un cukura diabēta slimnieki regulāri jākontrolē attiecībā uz glikēmijas kontroles pasliktināšanos.

### Kermeņa masas izmaiņas

Pēc BYANLI lietošanas ir ziņots par būtiskām ķermeņa masas izmaiņām. Regulāri jākontrolē pacientu ķermeņa masa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Lietošana pacientiem ar prolaktīnatkarīgiem audzējiem

Pētījumos ar audu kultūrām iegūtie rezultāti liecina, ka prolaktīns var stimulēt cilvēka krūts audzēju šūnu augšanu. Lai gan līdz šim klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos nav novērota tieša saistība ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu, attiecībā uz pacientiem ar atbilstošu medicīnisko anamnēzi ieteicams ievērot piesardzību. Paliperidons piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem jau ir tādi audzēji, kas var būt atkarīgi no prolaktīna.

### Ortostatiska hipotensija

Dažiem pacientiem paliperidons tā alfa adrenerģiskos receptorus bloķējošās aktivitātes dēļ var izraisīt ortostatisku hipotensiju. BYANLI piesardzīgi jālieto pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu, išēmiju vai impulsu pārvades traucējumiem, cerebrovaskulāru slimību, vai patoloģijām, kas pacientiem rada noslieci uz hipotensiju (piemēram, dehidratāciju vai hipovolēmiju).

### Krampji

BYANLI piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir krampji vai citas patoloģijas, kas var pazemināt krampju sliekšni.

### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem plazmā ir paaugstināta paliperidona koncentrācija. Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrensu  $\geq 50$  līdz  $\leq 80$  ml/min), kuru stāvoklis ir stabilizēts, paliperidona palmitātu injicējot vai nu vienreiz mēnesī vai ik pēc trim mēnešiem, var pāriet uz BYANLI lietošanu. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem BYANLI 1000 mg deva nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrensu  $< 50$  ml/min) BYANLI nav ieteicams (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pieejami. Šādiem pacientiem paliperidonu ieteicams lietot piesardzīgi.

### Gados vecāki pacienti ar demenci

BYANLI lietošana gados vecākiem pacientiem, kuriem ir demence, nav pētīta. Nav ieteicams ar BYANLI ārstēt gados vecākus pacientus ar demenci, jo ir paaugstināts kopējās mirstības un cerebrovaskulāru nevēlamu blakusparādību risks.

Turpmāk aprakstītā par risperidona lietošanu iegūtā pieredze attiecas arī uz paliperidonu.

### *Kopējā mirstība*

Saskaņā ar 17 kontrolētu klīnisko pētījumu meta-analīzes rezultātiem par citiem netipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, tai skaitā risperidonu, aripiprazolu, olanzapīnu un kvetiapīnu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo lietošanu ir bijis augstāks nāves risks. Starp pacientiem, kuri bija ārstēti ar risperidonu, mirstība bija 4 % salīdzinājumā ar 3,1 %, lietojot placebo.



### Cerebrovaskulāras nevēlamās blakusparādības

Randomizētos, ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar demenci, kuri ārstēti ar dažiem netipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, tai skaitā risperidonu, aripiprazolu un olanzapīnu, ir novērots aptuveni trīsreiz augstāks cerebrovaskulāru blakusparādību risks. Šī riska palielināšanās mehānisms nav zināms.

### Parkinsona slimība un Levi ķermenīšu demence (*dementia with Lewy bodies, DLB*)

Nozīmējot BYANLI pacientiem ar Parkinsona slimību vai DLB, ārstiem jāvērtē ieguvuma un riska attiecība, jo abās šajās pacientu grupās ir iespējams paaugstināts LNS risks, kā arī paaugstināta jutība pret antipsihotiskajiem līdzekļiem. Šīs paaugstinātās jutības iespējamās izpausmes, kas var pievienoties ekstrapiramidālajiem simptomiem, ir apjukums, refleksu traucējumi, posturāla nestabilitāte un bieži kritieni.

### Priapisms

Zināts, ka antipsihotiskās zāles (tai skaitā paliperidons) ar alfa adrenerģiskos receptorus bloķējošu iedarbību izraisa priapismu. Pacienti jāinformē: ja priapisms četru stundu laikā nav pārgājis, steidzami jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības.

### Kermeņa temperatūras regulācija

Ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu ir saistīta traucēta organisma spēja pazemināt tā bazālo temperatūru. Nozīmējot BYANLI pacientiem, kuriem ir paredzami stāvokļi, kas var veicināt ķermeņa bazālās temperatūras paaugstināšanos, piemēram, smagai fiziskai slodzei vai pārmērīga karstuma ietekmei pakļautiem pacientiem, pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles ar antiholīnērgisku aktivitāti, kā arī dehidratētiem pacientiem, jāievēro atbilstoša piesardzība.

### Venoza trombembolija (VTE)

Antipsihotisko zāļu lietošanas laikā ir zināts par VTE gadījumiem. Tā kā ar antipsihotiskajiem līdzekļiem ārstētajiem pacientiem bieži ir iegūti VTE riska faktori, pirms BYANLI terapijas un tās laikā jāidentificē visi iespējamie VTE riska faktori un jānodrošina profilaktiski pasākumi.

### Iedarbība pret vemšanu

Paliperidona neklīniskajos pētījumos ir novērota iedarbība pret vemšanu. Šāda iedarbība cilvēkam var maskēt noteiktu zāļu pārdozēšanas vai patoloģiju, piemēram, zarnu aizsprostošanās, Reja sindroma un galvas smadzeņu audzēja, pazīmes un simptomus.

### Ievadīšana

Jāuzmanās, lai nepieļautu nejaušu BYANLI injekciju asinsvadā.

### Intraoperatīvais varavīksnenes noslīdējuma sindroms (*intraoperative floppy iris syndrome, IFIS*)

Pacientiem, kuri ārstēti ar zālēm, piemēram, BYANLI, kurām raksturīga antagonizējoša iedarbība uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem, ir novērots IFIS (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Operācijas laikā un pēc tās IFIS var paaugstināt ar acīm saistītu komplikāciju risku. Acu ķirurgam pirms operācijas jāsaņem informācija par visām pašlaik lietojamajām vai agrāk lietotajām zālēm, kurām raksturīga antagonizējoša iedarbība uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem. Tā kā nav noteikts iespējamais ieguvums, ko dod alfa-1 blokatoru lietošanas pārtraukšana pirms kataraktas operācijas, tas jāsalīdzina ar antipsihotiskā līdzekļa lietošanas pārtraukšanas radīto risku.

## Palīgvielas

Viena šo zāļu deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Jāievēro piesardzība, ja BYANNLI tiek nozīmēts lietošanai vienlaikus ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, piemēram, IA grupas antiaritmiskiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu vai dizopiramīdu), III grupas antiaritmiskiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu vai sotalolu), dažiem prethistamīna līdzekļiem, dažiem antibiotiskajiem līdzekļiem (piemēram, fluorhinolonu grupas zālēm), dažiem citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem un dažiem līdzekļiem pret malāriju (piemēram, meflohīnu). Šis uzskaitījums ir domāts tikai kā piemērs un nav pilnīgs.

#### BYANNLI spēja ietekmēt citu zāļu iedarbību

Nav paredzams, ka paliperidons klīniski nozīmīgi farmakokinētiski mijiedarbosies ar aktīvajām vielām, kuras metabolizē citohroma P450 izoenzīmi.

Tā kā paliperidons galvenokārt iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu jeb CNS (skatīt 4.8. apakšpunktu), BYANNLI piesardzīgi jālieto vienlaikus ar citām centrālas iedarbības zālēm, piemēram, anksiolītiskajiem līdzekļiem, vairumu antipsihotisko līdzekļu, miega līdzekļiem, opioīdiem u. c. vai alkoholiskajiem dzērieniem.

Paliperidons var antagonizēt levodopas un citu dopamīna agonistu iedarbību. Ja šādas kombinācijas lietošana ir uzskatāma par nepieciešamu, īpaši Parkinsona slimības terminālajā stadijā, jānozīmē visu zāļu minimālās iedarbīgās devas.

Tā kā BYANNLI var izraisīt ortostatisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), var būt novērojama pastiprinoša iedarbība, ja BYANNLI tiek lietots vienlaikus ar citām zālēm, kurām arī ir raksturīga šāda iedarbība, piemēram, citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem vai tricikliskajiem antidepresantiem.

Ieteicams ievērot piesardzību, ja paliperidons tiek lietots kombinācijās ar citām zālēm, par kurām zināms, ka tās pazemina krampju sliekšni (t. i., fenotiazīna grupas zālēm vai butirofenoniem, tricikliskajiem antidepresantiem vai SSAI, tramadolu, meflohīnu u. c.).

Vienlaicīga perorāla paliperidona ilgstošās darbības tablešu (pa 12 mg vienreiz dienā) un divālproeksa nātrija sāls ilgstošās darbības tablešu lietošana (pa 500–2000 mg vienreiz dienā) līdzsvara koncentrācijā nav ietekmējusi valproāta farmakokinētiku.

BYANNLI un litiju saturošu zāļu mijiedarbība nav pētīta, tomēr farmakokinētiska mijiedarbība ir maz ticama.

#### Citu zāļu spēja ietekmēt BYANNLI iedarbību

*In vitro* notikušo pētījumu rezultāti norāda, ka CYP2D6 un CYP3A4 saistība ar paliperidona metabolismu var būt minimāla, tomēr ne *in vitro*, ne *in vivo* notikušo pētījumu rezultāti nenorāda, ka šiem izoenzīmiem būtu vērā ņemama ietekme uz paliperidona metabolismu. Vienlaikus perorāli lietojot paliperidonu un spēcīgo CYP2D6 inhibitoru paroksetīnu, nav novērota klīniski nozīmīga ietekme uz paliperidona farmakokinētiku.

Lietojot vienlaikus perorāli paliperidona ilgstošās darbības tabletes vienreiz dienā un karbamazepīna 200 mg devu divreiz dienā, par aptuveni 37 % samazinās līdzsvara stāvoklī novērotā paliperidona  $C_{max}$  un AUC. Šādu samazināšanos lielā mērā izraisa paliperidona nieru klīrensa pastiprināšanās par 35 %, kuras iespējamais iemesls ir karbamazepīna izraisīta nieru P-gp indukcija. Neliela kopā ar urīnu izvadītā neizmainītas aktīvās vielas daudzuma samazināšanās norāda, ka vienlaicīgas karbamazepīna lietošanas laikā CYP grupas enzīmu pastarpinātā ietekme uz paliperidona metabolismu vai biopieejamību ir vāja. Lietojot lielākas karbamazepīna devas, ir iespējama izteiktāka plazmā

novērojamās paliperidona koncentrācijas pazemināšanās. Kad tiek uzsākta karbamazepīna lietošana, jāpārvērtē un pēc nepieciešamības jāpalielina BYANLI deva, turpretim tad, kad karbamazepīna lietošana tiek pārtraukta, jāpārvērtē un pēc nepieciešamības jāsamazina BYANLI deva. Jāņem vērā, ka BYANLI iedarbojas ilgstoši.

Vienlaicīga vienas perorālas paliperidona 12 mg ilgstošās darbības tabletes un divvalproksa nātrija sāls ilgstošās darbības tablešu (pa divām 500 mg tabletēm vienreiz dienā) lietošana ir izraisījusi paliperidona  $C_{max}$  un AUC palielināšanos par aptuveni 50 %, iespējams, tādēļ, ka pastiprinājās perorāli lietoto zāļu uzsūkšanās. Tā kā ietekme uz sistēmisko klīrensu nav novērota, klīniski nozīmīga mijiedarbība starp divvalproksa nātrija sāls ilgstošās darbības tabletēm un intragluteāli injicētu BYANLI nav paredzama. Šāda mijiedarbība ar BYANLI nav pētīta.

#### BYANLI lietošana vienlaikus ar risperidonu perorāli vai paliperidona lietošanu

Tā kā paliperidons ir galvenais risperidona aktīvais metabolīts, gadījumos, kad BYANLI tiek ilgstoši lietots vienlaikus ar risperidonu vai perorāli lietojamo paliperidonu, jāievēro piesardzība. Dati par vienlaicīgas BYANLI un citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas drošumu ir ierobežoti.

#### BYANLI lietošana vienlaikus ar psihostimulatoriem

Kombināta psihostimulatoru (piemēram, metilfenidāta) un paliperidona lietošana pēc tam, kad ir mainīta kādu šo zāļu deva, var izraisīt ekstrapiramidālus simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sagaidāms, ka paliperidons plazmā pēc vienas BYANLI devas saglabāsies līdz 4 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas ir jāņem vērā, uzsākot terapiju sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, neaizmirstot par nākotnē iespējamu grūtniecību vai barošanu ar krūti. BYANLI sievietēm, kuras plāno grūtniecību, jālieto tikai, ja tas ir absolūti nepieciešams.

#### Grūtniecība

Dati par paliperidona lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Intramuskulāri injicēts paliperidona palmitāts un perorāli ievadīts paliperidons pētījumos ar dzīvniekiem nav bijis teratogēns, tomēr to laikā ir novērotas cita veida ietekme uz reprodukcijas spēju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Jaundzimušajiem, kuri grūtniecības trešajā trimestrī ir bijuši pakļauti paliperidona iedarbībai, pēc piedzimšanas ir novēlamu blakusparādību, tai skaitā dažāda smaguma un ilguma ekstrapiramidālu un (vai) abstinences simptomu, risks. Ir ziņots uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratoru distresu vai zīšanas traucējumiem, tādēļ šādi jaundzimušie rūpīgi jākontrolē.

Paliperidons plazmā ir noteikts pat 18 mēnešus pēc tam, kad bija injicēta viena ik pēc trim mēnešiem ievadāma paliperidona palmitāta deva. Sagaidāms, ka paliperidons plazmā pēc vienas BYANLI devas saņemšanas saglabāsies līdz pat 4 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). BYANLI darbība mātes organismā pirms grūtniecības un grūtniecības laikā var izraisīt novēlamas blakusparādības jaundzimušajam. BYANLI nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams.

#### Barošana ar krūti

Paliperidons krūts pienā izdalās tādā daudzumā, ka tas var ietekmēt ar krūti barotu zīdaiņi, ja ar krūti barojošai sievietei tiek ievadītas paliperidona terapeitiskās devas. Tā kā sagaidāms, ka viena BYANLI deva saglabāsies plazmā līdz pat 4 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), ar krūti baroti zīdaiņi var būt pakļauti riskam pat tad, ja BYANLI ir ievadīts ilgi pirms barošanas ar krūti uzsākšanas. Pacientes, kuras tiek ārstētas ar BYANLI vai tika ārstētas ar BYANLI iepriekšējo 4 gadu laikā, nedrīkst barot bērnus ar krūti.

## Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos būtiska ietekme uz fertilitāti nav novērota.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Paliperidons nedaudz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ir iespējama iedarbība uz nervu sistēmu un redzi, piemēram, sedācija, miegainība, sinkope un (vai) redzes miglošanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas nozīmē, ka pacientiem ir ieteicams nevadīt transportlīdzekļus un nestrādāt ar iekārtām, kamēr nav noskaidrota viņu individuālā jutība pret BYANLI lietošanu.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām randomizēta dubultmaskēta, ar aktīvo vielu kontrolētā BYANLI klīniskā pētījumā sūdzējās  $\geq 5\%$  pacientu, bija augšējo elpceļu infekcija, reakcija injekcijas vietā, ķermeņa masas palielināšanās, galvassāpes un parkinsonisms.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk atbilstoši paliperidona palmitāta klīniskajos pētījumos aprēķinātajai biežuma kategorijai ir norādītas visas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots paliperidona lietošanas gadījumā. Ir izmantoti šādi termini un biežuma klasifikācija: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

| Orgānu sistēmu klase                            | Nevēlamās blakusparādības |                                                      |                                                                                                                             |                                                                         |                          |
|-------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                 | Biežums                   |                                                      |                                                                                                                             |                                                                         |                          |
|                                                 | Ļoti bieži                | Bieži                                                | Retāk                                                                                                                       | Reti                                                                    | Nav zināms <sup>a</sup>  |
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>               |                           | augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, gripa | pneimija, bronhīts, elpceļu infekcija, sinusīts, cistīts, ausu infekcija, tonsilīts, onihomikoze, celulīts, zemādas abscess | acu infekcija, akarodermatīts                                           |                          |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> |                           |                                                      | samazināts leikocītu skaits, anēmija                                                                                        | neitropēnija, trombocitopēnija, palielināts eozinofilo leikocītu skaits | agranulocitoze           |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               |                           |                                                      | paaugstināta jutība                                                                                                         |                                                                         | anafilaktiskas reakcijas |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>           |                           | hiperprolaktinēmija <sup>b</sup>                     |                                                                                                                             | neatbilstoša antidiurētiskā hormona sekrēcija, glikozes klātbūtne urīnā |                          |

|                                                                        |                       |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                |                       | hiperglikēmija, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba                                                                   | cukura diabēts, <sup>d</sup> hiperinsulinēmija, pastiprināta ēstgriba, anoreksija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs                                            | diabētiska ketoacidoze, hipoglikēmija, polidipsija                                                                                                                                                                                                     | ūdens intoksikācija                                 |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                            | bezmiegs <sup>e</sup> | uzbudinājums, depresija, trauksme                                                                                                                                | miega traucējumi, mānija, samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, nakts murgi                                                                                                                                    | katatonija, apjukuma stāvoklis, mēnessērdzība, emociju notrulināšanās, anorgasmija                                                                                                                                                                     | ar miegu saistīti ēšanas traucējumi                 |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       |                       | parkinsonisms, <sup>e</sup> akatīzija, <sup>e</sup> sedācija un (vai) miegainība, distonija, <sup>e</sup> reibonis, diskinēzija, <sup>e</sup> trīce, galvassāpes | tardīvā diskinēzija, sinkope, psihomatora hiperaktivitāte, ortostatiskais reibonis, uzmanības traucējumi, dizartrijs, disgeizija, hipoestēzija, parestēzijas                                                    | ļaudabīgais neiroleptiskais sindroms, galvas smadzeņu išēmija, nereaģēšana uz kairinājumiem, samaņas zudums, traucēta apziņa, krampji, <sup>e</sup> ķermeņa līdzsvara traucējumi, koordinācijas traucējumi, smadzenīšu bojājumu izraisīta galvas trīce | diabētiska koma                                     |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                       |                                                                                                                                                                  | redzes miglošanās, konjunktivīts, acu sausums                                                                                                                                                                   | glaukoma, acu kustību traucējumi, acu valbīšanās, fotofobija, pastiprināta acu asarošana, acu hiperēmija                                                                                                                                               | (intraoperatīvs) varavīksnenes noslīdējuma sindroms |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                       |                                                                                                                                                                  | vertigo, troksnis ausīs, ausu sāpes                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                       | tahikardija                                                                                                                                                      | atrioventrikulāra blokāde, impulsu pārvades traucējumi, pagarināts QT intervāls elektrokardiogram mā, posturālas ortostatiskas tahikardijas sindroms, bradikardija, novirzes elektrokardiogram mā, sirdsklauves | ātriju fibrilācija, sinusa aritmija                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                       | hipertensija                                                                                                                                                     | hipotensija, ortostatiska hipotensija                                                                                                                                                                           | plaušu embolija, venoza tromboze, pietvīkums                                                                                                                                                                                                           | išēmija                                             |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības</b> |                       | klepus, deguna aizlikums                                                                                                                                         | aizdusa, rīkles un balsenes sāpes, deguna asiņošana                                                                                                                                                             | miega apnojas sindroms, sastrēgums plaušās, sastrēgums elpceļos, trokšņi plaušās, sēkšana                                                                                                                                                              | hiperventilācija, aspirācijas pneimonija, disfonija |

|                                                                         |  |                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                  |                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                    |  | sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, dispepsija, zobu sāpes | diskomforta sajūta vēderā, gastroenterīts, disfāģija, mutes sausums, meteorisms                                                                               | pankreatīts, zarnu nosprostojums, mēles tūska, izkārnījumu nesaturēšana, fekaloma, heilīts                                                                       | ileuss                                                                                             |
| <b>Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi</b>                  |  | paaugstināts transamināžu līmenis                                                 | paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis                                                                             |                                                                                                                                                                  | dzelte                                                                                             |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                    |  |                                                                                   | nātrene, nieze, izsitumi, alopecija, ekzēma, ādas sausums, eritēma, akne                                                                                      | zāļu izraisīti izsitumi, hiperkeratoze, seborejisks dermatīts, blaugznas                                                                                         | Stīvensa-Džonsona sindroms un (vai) toksiska epidermas nekrolīze, angioedēma, ādas krāsas izmaiņas |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                   |  | skeleta muskuļu sāpes, muguras sāpes, locītavu sāpes                              | paaugstināts kreatīnīfosfokināzes līmenis asinīs, muskuļu spazmas, locītavu stīvums, muskuļu vājums                                                           | rabdomiolīze, locītavu tūska                                                                                                                                     | ķermeņa pozas patoloģijas                                                                          |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>                         |  |                                                                                   | urīna nesaturēšana, polakiūrija, dizūrija                                                                                                                     | urīna aizture                                                                                                                                                    |                                                                                                    |
| <b>Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā</b>     |  |                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                  | zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)                                |
| <b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>              |  | amenoreja                                                                         | erektīlā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, menstruālā cikla traucējumi, <sup>e</sup> ginekomastija, galaktoreja, dzimumfunkcijas traucējumi, sāpes krūtīs | priapisms, diskomforta sajūta krūtīs, krūšu piebriešana, krūšu palielināšanās, izdalījumi no maksts                                                              |                                                                                                    |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>              |  | drudzis, astēnija, nespēks, reakcija injekcijas vietā                             | sejas tūska, tūska, <sup>e</sup> paaugstināta ķermeņa temperatūra, gaitas traucējumi, sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, savārgums, sacietējums         | hipertermija, drebuļi, slāpes, zāļu abstinences sindroms, abscess injekcijas vietā, celulīts injekcijas vietā, cista injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā | pazemināta ķermeņa temperatūra, nekroze injekcijas vietā, čūla injekcijas vietā                    |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> |  |                                                                                   | krišana                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                  |                                                                                                    |

- <sup>a</sup> Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts kā “nezināms”, jo tās nav novērotas paliperidona palmitāta klīniskajos pētījumos. Informācija par tām ir iegūta vai nu no pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem, un to biežums nav nosakāms, vai arī no jebkuru risperidona formu vai paliperidona perorālo formu klīnisko pētījumu vai pēcreģistrācijas periodā iegūtajiem datiem.
- <sup>b</sup> Skatīt turpmāk apakšpunktā “Hiperprolaktinēmija”.
- <sup>c</sup> Skatīt turpmāk apakšpunktā “Ekstrapiramidālie simptomi”.
- <sup>d</sup> Ar placebo kontrolēto pētījumu laikā ir ziņots, ka cukura diabēts ir novērots 0,32 % pētāmo personu, kuras tika ārstētas ar vienreiz mēnesī injicējamo paliperidona palmitātu, bet placebo grupā tas bija 0,39 % pētāmo personu. Visos klīniskajos pētījumos kopējā sastopamība starp visām pētāmajām personām, kas tika ārstētas, lietojot vienreiz mēnesī injicējamo paliperidona palmitātu, bija 0,65 %.
- <sup>e</sup> **Termins “bezmiegs”** nozīmē iemigšanas traucējumus un miega traucējumus. **Termins “krampji”** nozīmē lielās lēkmes. **Termins “tūska”** nozīmē ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku un mīkstu tūsku. **Termins “menstruālā cikla traucējumi”** nozīmē menstruāciju aizkavēšanos, neregulāras menstruācijas un oligomenoreju.

### Pēc dažādu risperidona formu lietošanas novērotās nevēlamās blakusparādības

Paliperidons ir risperidona aktīvais metabolīts, tādēļ šo vielu izraisīto nevēlamo blakusparādību īpašības gan pēc perorālo, gan injicējamo formu lietošanas ir identiskas.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Anafilaktiska reakcija*

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri iepriekš bija panesuši perorāli lietotu risperidonu vai perorāli lietotu paliperidonu, pēc vienreiz mēnesī injicējamā paliperidona palmitāta ievadīšanas retos gadījumos ir aprakstītas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Reakcijas injekcijas vietā*

BYANLI klīniskā pētījuma laikā 10,7 % pētāmo personu ir sūdzējušies par nevēlamām blakusparādībām injekcijas vietā (4,5% pētāmo personu, kuras ārstēja ar salīdzināšanai izmantoto reizi 3 mēnešos injicējamo paliperidona palmitātu). Nevienam no šiem gadījumiem nebija nopietns, to dēļ zāļu lietošana nebija jāpārtrauc. Pamatojoties uz pētnieku klīnisko novērtējumu, sacietējumu, apsārtuma vai tūskas nebija vai arī tā bija viegla  $\geq 95$  % pacientu. Saskaņā ar pētāmo personu novērtējumu pēc vizuālās analogās skalas sāpes injekcijas vietā bija vieglas un ar laiku mazinājās.

#### *Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)*

BYANLI klīniskā pētījuma laikā par akatīziju, diskinēziju, distoniju, parkinsonismu un trīci tika ziņots attiecīgi 3,6 %, 1,5 %, 0,6 %, 5,0 % un 0,2 % pētāmo personu.

EPS apvienotajā analizē tika iekļautas tādas parādības kā parkinsonisms (arī ekstrapiramidāli traucējumi un simptomi, “ieslēgts-izslēgts” sindroms, Parkinsona slimība, parkinsonisma krīze, siekalu hipersekrecija, skeleta muskuļu stīvums, parkinsonisms, siekalošanās, saraustītas kustības, bradikinēzija, hipokinēzija, maskas veida seja, muskuļu stīvums, akinēzija, pakauša muskuļu stīvums, muskuļu stīvums, parkinsoniska gaita, glabulārā refleksa patoloģijas un parkinsoniska trīce miera stāvoklī), akatīzija (arī akatīzija, nemiers, hiperkinēzija un nemierīgo kāju sindroms), diskinēzija (ietver diskinēziju, horeju, kustību traucējumus, muskuļu raustīšanos, horeoatetozi, atetozi un mioklonusu), distonija (arī distonija, kakla spazmas, emprostotonuss, okulogīriska krīze, oromandibulāra distonija, sejas muskuļu krampji, tetānija, hipertonijs, kakla izliekšanās, gribai nepakļautas muskuļu kontrakcijas, muskuļu kontrakcijas, blefarospazmas, acu valbīšanās, mēles paralīze, sejas muskuļu spazmas, balsenes spazmas, miotonija, opistotonuss, mutes un rīkles spazmas, pleiototonuss, mēles spazmas un trizms) un trīce (ietver trīci un trīci apzinātu kustību laikā).

#### *Ķermeņa masas izmaiņas*

To pētāmo personu skaits, kurām 12 mēnešus ilgā dubultmaskētā klīniskā pētījumā par BYANLI lietošanu no tā sākuma līdz beigām tika novērotas patoloģiskas ķermeņa masas procentuālās izmaiņas, ir parādīts nākamajā tabulā. Kopējās vidējās ķermeņa masas izmaiņas no dubultmaskētā pētījuma sākuma līdz tā beigām bija +0,10 kg BYANLI grupā un +0,96 kg ik pēc trim mēnešiem lietojamā paliperidona palmitāta grupā. 18–25 gadus vecajām pētāmajām personām novērotās ķermeņa masas vidējās izmaiņas (SN) bija -0,65 (4,955) kg BYANLI grupā un +4,33 (7,112) kg ik pēc trim mēnešiem lietojamā paliperidona palmitāta grupā. Pētāmajām personām ar palielinātu ķermeņa masu

(KMI no 25 līdz < 30) novērotās ķermeņa masas vidējās izmaiņas bija -0.53 kg BYANNLI grupā un +1,15 kg ik pēc trim mēnešiem lietojamā paliperidona palmitāta grupā.

**To pacientu skaits, kuriem dubultmaskētajā klīniskajā pētījumā no tā sākuma līdz beigām tika novērotas patoloģiskas ķermeņa masas procentuālās izmaiņas**

| Ķermeņa masas procentuālās izmaiņas | PP3M <sup>1</sup><br>(n = 219) | BYANNLI<br>(n = 473) |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Samazināšanās par $\geq 7\%$        | 15 (6,8 %)                     | 43 (9,1 %)           |
| Palielināšanās par $\geq 7\%$       | 29 (13,2 %)                    | 50 (10,6 %)          |

<sup>1</sup> PP3M – ik pēc trim mēnešiem injicējamais paliperidona palmitāts.

#### *Hiperprolaktinēmija*

12 mēnešus ilgā dubultmaskētā klīniskajā pētījumā par BYANNLI lietošanu no tā sākuma līdz beigām novērotās prolaktīna līmeņa vidējās (SN) izmaiņas bija -2,19 (13,61) µg/l vīriešiem un -4,83 (34,39) µg/l sievietēm ik pēc sešiem mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta grupā un 1,56 (19,08) µg/l vīriešiem un 9,03 (40,94) µg/l sievietēm ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta grupā. Dubultmaskētajā fāzē trim sievietēm (4,3 %) ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta grupā un piecām sievietēm (3,3 %) ik pēc sešiem mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta grupā tika novērota amenoreja.

#### Zāļu grupas izraisītās parādības

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, ir iespējama QT pagarināšanās, kambaru aritmija (kambaru fibrilācija), kambaru tahikardija), pēkšņa neizskaidrojama nāve, sirds apstāšanās un *torsade de pointes*.

Antipsihotisko zāļu lietošanas laikā ir ziņots par VTE, arī plaušu embolijas un dziļo vēnu trombozes gadījumiem (to biežums nav zināms).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Kopumā paredzamās pazīmes un simptomus izraisa paliperidona zināmās farmakoloģiskās iedarbības pastiprināšanās, kas izpaužas kā miegainība un sedācija, tahikardija un hipotensija, QT intervāla pagarināšanās un ekstrapiramidāli simptomi. Ziņots, ka pacietiem pēc iekšķīgi lietota paliperidona pārdozēšanas ir novērots *torsade de pointes* un kambaru fibrilācija. Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā vairāku zāļu pārdozēšanas iespējamība.

### Ārstēšana

Vērtējot nepieciešamo ārstēšanas veidu un pacienta atlabšanu, jāņem vērā šo zāļu ilgstošā iedarbība un tas, ka paliperidona ir raksturīgs ilgs eliminācijas pusperiods. Specifisks paliperidona antidots nav zināms. Jāizmanto vispārēji uzturoši pasākumi. Jānodrošina un jāuztur elpceļu caurlaidība, kā arī pietiekama oksigenācija un plaušu ventilācija.

Nekavējoties jāuzsāk kardiovaskulāra kontrole, tai skaitā nepārtraukta elektrokardiogrammas kontrole attiecībā uz iespējamām aritmijām. Hipotensija un asinsrites kolapss jānovērš, izmantojot atbilstošus pasākumus, piemēram, intravenozu šķidruma ievadīšanu un (vai) simpatomimētisko līdzekļu



lietošanu. Ja ir smagi ekstrapiramidāli simptomi, jāievada antiholīnērgiski līdzekļi. Rūpīga uzraudzība un kontrole jāturpina līdz pacienta atlabšanai.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie un citi antipsihotiskie līdzekļi. ATĶ kods: N05AX13

BYANLI satur racēmisku (+) un (-) paliperidona maisījumu.

#### Darbības mehānisms

Paliperidons selektīvi bloķē monoamīnu grupas vielu iedarbību, un tā farmakoloģiskās īpašības atšķiras no tradicionālo neiroleptisko līdzekļu farmakoloģiskajām īpašībām. Paliperidons spēcīgi saistās ar serotonīnērgiskajiem 5-HT<sub>2</sub> un dopamīnērgiskajiem D<sub>2</sub> receptoriem. Paliperidons arī bloķē alfa<sub>1</sub> adrenerģiskos receptorus un nedaudz mazākā mērā H<sub>1</sub> histamīnērgiskos un alfa<sub>2</sub> adrenerģiskos receptorus. Paliperidona (+) un (-) enantiomēru farmakoloģiskā aktivitāte kvalitatīvi un kvantitatīvi ir līdzīga.

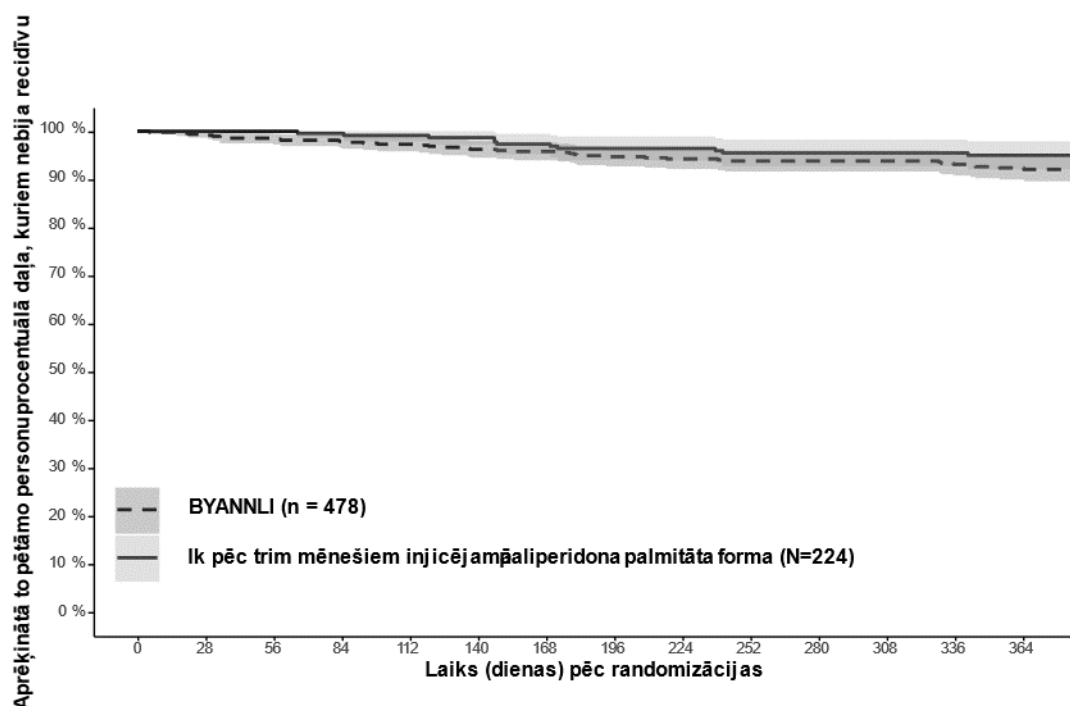
Paliperidons nesaistās ar holīnērgiskajiem receptoriem. Lai gan paliperidons ir spēcīgs D<sub>2</sub> receptoru antagonists, par kuru tiek uzskatīts, ka tas atvieglo šizofrēnijas simptomus, salīdzinājumā ar tradicionālajiem neiroleptiskajiem līdzekļiem paliperidons retāk izraisa katalepsiju un vājāk kavē motorās funkcijas. Centrālajā nervu sistēmā dominējošais antagonisms pret serotonīnu var vājināt paliperidona noslieci izraisīt ekstrapiramidālas blakusparādības.

#### Klīniskā efektivitāte

BYANLI efektivitāte, ārstējot šizofrēniju pacientiem, kuri iepriekš ir adekvāti ārstēti, vismaz četrus mēnešus lietojot vienreiz mēnesī injicējamo paliperidona palmitātu, vai vismaz viena triju mēnešu injekciju cikla laikā lietojot ik pēc trim mēnešiem injicējamo paliperidona palmitātu, ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā ar aktīvo vielu kontrolētā 3. fāzes intervences tipa daudzcentru vismaz līdzvērtības pētījumā ar paralēlām pieaugušu pacientu grupām. Primārais iznākums bija laiks līdz recidīvam.

Pētījumam bija nemaskētā fāze, kas sastāvēja no atlases, pārejas un balstterapijas fāzes, pēc kuras bija 12 mēnešus ilga dubultmaskētā fāze, un tās laikā pacienti tika randomizēti BYANLI vai ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta saņemšanai. 702 adekvāti ārstētie pacienti attiecībā 2:1 tika randomizēti BYANLI (478 pacienti) vai ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta (224 pacienti) saņemšanai. Pacienti saņēma vai nu divus BYANLI injekciju ciklus (kopā četras injekcijas – BYANLI pārmaiņus ar placebo) vai četras ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta injekcijas ik pēc trim mēnešiem. 12 mēnešus ilgā pētījuma laikā starp injekcijām notika regulāras plānotas vizītes. Dubultmaskētajā fāzē nebija atļauta devas pielāgošana. Pacienti šajā fāzē palika līdz recidīva gadījumam, atbilstībai zāļu lietošanas pārtraukšanas/izslēgšanas kritērijiem vai pētījuma noslēgumam.

12 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā fāzē recidīvu gadījumi bija 7,5 % BYANLI grupas pacientu un 4,9 % ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta grupas pacientu. Kaplana-Meijera diagramma (ar punktveida līknēm 95 % ticamības intervālā), kas raksturo laiku no randomizācijas līdz nākamajam recidīvam 12 mēnešus ilgajā ar aktīvo vielu kontrolētajā dubultmaskētajā fāzē ar aplēsto Kaplana-Meijera atšķirību (BYANLI – ik pēc trim mēnešiem injicējams paliperidona palmitāts) 2,9% (95% TI: -1,1% līdz 6,8%), lietojot 700 mg un 1000 mg BYANLI devas un 350 mg un 525 mg ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta devas, ir parādīta 1. attēlā.



1. attēls: Kaplana-Meijera diagramma (ar 95% punktveida ticamības joslu), kas raksturo to pacientu procentuālo daļu, kuriem nebija recidīvu

Šie efektivitāti raksturojošie rezultāti abās terapijas grupās bija līdzīgi visās pēc dzimuma, vecuma un rases piederības definētajās populācijas apakšgrupās.

Tika noteikts, ka pieaugušajiem, kuriem saskaņā ar DSM-5 ir noteikta šizofrēnijas diagnoze, BYANNLI pēc efektivitātes ir vismaz līdzvērtīgs ik pēc trim mēnešiem injicējamajam paliperidona palmitātam. 95% TI augšējā robeža (6,8%) ir mazāka par 10%, iepriekš noteiktās līdzvērtīguma robežas.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt BYANNLI pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās šizofrēnijas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Šeit ir aprakstīta tikai intragluteāli ievadīta BYANNLI farmakokinētika.

### Uzsūkšanās un izkļiede

Tā kā paliperidona palmitāts ārkārtīgi maz šķīst ūdenī, ik pēc sešiem mēnešiem ievadāmais paliperidona palmitāts pēc intramuskulāras injekcijas šķīst lēni un sistēmiskā apritē nonāk pirms hidrolizēšanās par paliperidonu. Pēc vienas ik pēc trim mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta devas ievadīšanas tā aktīvās vielas atbrīvošanās sākas jau pirmajā dienā un ilgst pat 18 mēnešus. Paredzams, ka BYANNLI aktīvās vielas atbrīvošanās ir vēl ilgāka. Paliperidona koncentrācija plazmā pētīta tikai līdz 6 mēnešiem pēc BYANNLI ievadīšanas. Balstoties uz populācijas farmakokinētikas simulācijām, paredzams, ka paliperidona koncentrācija plazmā būs nosakāma līdz pat apmēram

4 gadiem pēc vienas BYANNLI 1000 mg devas ievadīšanas. Sagaidāms, ka asinsritē palikušā paliperidona koncentrācija 4 gadus pēc vienas BYANNLI 1000 mg devas ievadīšanas būs zema (< 1% vidējās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī).

Šajā apakšpunktā aprakstītos datus pamato populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti. Pēc vienas 700 mg vai 1000 mg BYANNLI devas intragluteālas injekcijas paliperidona koncentrācija plazmā paaugstinās pakāpeniski un prognozēto maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz attiecīgi 33. un 35. dienā. Aktīvās vielas atbrīvošanās veids un BYANNLI lietošanas shēma pastāvīgu aktīvās vielas terapeitisko koncentrāciju nodrošina sešu mēnešu garumā. BYANNLI 700–1000 mg devu diapazonā  $C_{\max}$  un  $AUC_{0-6\text{ mēn.}}$  ir aptuveni proporcionāls devas lielumam. Līdzsvara stāvoklī maksimālās un minimālās koncentrācijas attiecības mediāna ir aptuveni 3,0.

Ar plazmas proteīniem saistās 74% racēmiskā paliperidona.

### Biotransformācija un eliminācija

Pētījumā par perorāli lietojamu ar  $^{14}\text{C}$  iezīmētu tūlītējas iedarbības paliperidonu vienu nedēļu pēc vienas perorālas 1 mg ar  $^{14}\text{C}$  iezīmēta tūlītējas iedarbības paliperidona lietošanas 59 % devas neizmainītā veidā tika izvadīti ar urīnu, un tas norāda, ka aknās nenotiek plašs paliperidona metabolisms. Aptuveni 80 % visas ievadītās radioaktivitātes tika atgūti no urīna, bet 11 % – no izkārnījumiem. *In vivo* ir identificēti četri metabolisma procesi, un neviens no tiem neietekmē vairāk kā 10 % devas. Šie procesi ir dealkilēšanās, hidroksilēšanās, dehidrogenēšanās un benzizoksazola grupas šķelšanās. Lai gan *in vitro* notikušo pētījumu rezultāti liecina par CYP2D6 un CYP3A4 nozīmi saistībā ar paliperidona metabolismu, *in vivo* nav iegūti pierādījumi par to, ka šiem izoenzīmiem ir būtiska nozīme paliperidona metabolismā. Populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti liecina, ka pēc perorālas paliperidona lietošanas plašiem un vājiem CYP2D6 substrātu metabolizētājiem nav novērojamas būtiskas paliperidona šķietamā klīrensa atšķirības. *In vitro* notikušajos pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām ir novērots, ka paliperidons būtiski neinhibē to zāļu metabolismu, kuras metabolizē P450 grupas izoenzīmi, tai skaitā CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 un CYP3A5.

Pētījumos *in vitro* ir novērots, ka paliperidons ir P-gp substrāts, un ka augstā koncentrācijā tas ir vājš P-gp inhibitors. *In vivo* iegūti dati nav pieejami, un šīs parādības klīniskā nozīme nav zināma.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pēc intragluteālas 700 mg un 1000 mg BYANNLI devu ievadīšanas paliperidona šķietamā eliminācijas pusperioda mediāna ir attiecīgi 148 un 159 dienas.

### Ilgstošas darbības ik pēc sešiem mēnešiem injicējamais paliperidona palmitāts salīdzinājumā ar citām paliperidona formām

Salīdzinājumā ar vienreiz mēnesī vai ik pēc trim mēnešiem ievadāmajām zālēm BYANNLI ir izstrādāts paliperidona atbrīvošanai organismā sešu mēnešu garumā. BYANNLI 700 mg un 1000 mg devas rada paliperidona iedarbības intensitāti, kas līdzīga tai, ko rada attiecīgās vienreiz mēnesī vai ik pēc trim mēnešiem injicējamās paliperidona palmitāta devas vai vienreiz dienā lietojamo paliperidona ilgstošas darbības tablešu devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Aknās nenotiek plašs paliperidona metabolisms. Lai gan BYANNLI lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tiem pacientiem, kuriem ir viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, deva nav jāpielāgo. Pētījumā par paliperidona perorālu lietošanu personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) brīvā paliperidona koncentrācija plazmā bija līdzīga tai, kas novērota veseliem cilvēkiem. Paliperidona lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

### Nieru darbības traucējumi

BYANNLI lietošana pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, nav sistemātiski pētīta. Vienas perorāli saņemtas paliperidona 3 mg ilgstošas darbības tablešu devas sadalījums ir pētīts personām, ar dažādas intensitātes nieru darbību. Samazinoties aprēķinātajam kreatinīna klīrensam, samazinājās paliperidona eliminācija. Paliperidona kopējais vidējais klīrenss pētāmajām personām ar viegliem nieru darbības traucējumiem (KrKl no 50 līdz  $\leq$  80 ml/min) samazinājās par 32 %, personām ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (KrKl no 30 līdz  $\leq$  50 ml/min) – par 64 %, un personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (KrKl no 10 līdz  $<$  30 ml/min) – par 71 %. Tas nozīmē, ka salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem paliperidona vidējā iedarbības intensitāte ( $AUC_{inf}$ ) palielinājās attiecīgi 1,5, 2,6 un 4,8 reizes.

### Gados vecāki pacienti

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti nepierāda to, ka pastāv ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

### Ķermeņa masas indekss (KMI)/ķermeņa masa

Pētāmajām personām ar palielinātu ķermeņa masu vai aptaukošanos ir novērota zemāka  $C_{max}$ . Šķietamā BYANNLI līdzsvara koncentrācijā personām ar normālu ķermeņa masu, palielinātu ķermeņa masu un aptaukošanos aktīvās vielas minimālā koncentrācija pirms nākamās devas lietošanas bija līdzīga.

### Rase

Farmakokinētikas analīzes rezultāti neliecina par klīniski nozīmīgām farmakokinētikas atšķirībām dažādu rasu pārstāvjiem.

### Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti nepierāda ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

### Smēķēšanas statuss

Pamatojoties uz *in vitro* notikušu pētījumu rezultātiem, izmantojot cilvēka aknu enzīmus, paliperidons nav CYP1A2 substrāts, tādēļ smēķēšana neietekmē paliperidona farmakokinētiku. Smēķēšanas ietekme uz paliperidona farmakokinētiku, ja tiek lietots BYANNLI, nav pētīta. Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti, pamatojoties uz perorālu perindoprila ilgstošas darbības tablešu lietošanu, liecina, ka salīdzinājumā ar nesmēķētājiem smēķētāju organismā perindoprila iedarbības intensitāte ir nedaudz vājāka. Maz ticams, ka šī atšķirība ir klīniski nozīmīga.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu pētījumos par atkārtotu intramuskulāri injicētu paliperidona palmitātu (vienreiz mēnesī lietojamu zāļu formu) un perorāli ievadītu paliperidona devu toksicitāti žurkām un suņiem ir novērota galvenokārt farmakoloģiska iedarbība, piemēram, sedācija, un prolaktīna pastarpināta iedarbība uz piena dziedzeriem un dzimumorgāniem. Paliperidona palmitātu saņēmušajiem dzīvniekiem intramuskulārās injekcijas vietā bija novērojama iekaisīga reakcija. Dažkārt izveidojās abscess.

Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, izmantojot perorāli ievadītu risperidonu, kas žurku un cilvēku organismā plaši pārveidojas par paliperidonu, tika novērotas nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar masu piedzimstot un pēcnācēju dzīvotspēju. Pēc pat vislielāko paliperidona palmitātu devu (160 mg/kg dienā, šāda deva rada iedarbības intensitāti, kas ir 1,6 reizes lielāka par to, ko rada maksimālā cilvēkam ieteicamā deva jeb 1000 mg) intramuskulāras ievadīšanas grūsnām žurkām netika

novērota embriotoksicitāte vai ļaundabīgi jaunveidojumi. Citi dopamīna antagonisti pēc ievadīšanas grūšņiem dzīvniekiem ir radījuši negatīvu ietekmi uz pēcnācēju mācīšanās spēju un motoro attīstību.

Ne paliperidona palmitāts, ne paliperidons nav bijis genotoksisks. Perorāli lietota risperidona kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm biežāk ir novērotas hipofīzes adenomas (pelēm), endokrīnas aizkuņģa dziedzera adenomas (žurkām) un piena dziedzeru adenomas (abām sugām). Intramuskulāri injicēta paliperidona palmitāta kancerogenitāte ir vērtēta žurkām. Žurku mātītēm, kas bija saņēmušas 10, 30 un 60 mg/kg mēneša devas, statistiski nozīmīgi palielinājās piena dziedzeru adenokarcinomu sastopamība. Žurku tēviņiem, kuri bija saņēmuši 30 un 60 mg/kg mēneša devas (šādas devas rada iedarbības intensitāti, kas atbilst 0,3 un 0,6 reizēm no intensitātes, ko rada maksimālā cilvēkam ieteicamā deva jeb 1000 mg), tika novērota statistiski nozīmīga piena dziedzeru adenomu un karcinomu sastopamības palielināšanās. Šie audzēji var būt saistīti ar ilgstošu dopamīna D<sub>2</sub> receptoru antagonismu un hiperprolaktinēmiju. Šo ar grauzēju audzējiem saistīto atklājumu nozīme cilvēkam radītā riska kontekstā nav zināma.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 20  
Polietilēnglikols 4000  
Citronskābes monohidrāts  
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts  
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Transportēt un uzglabāt horizontālā stāvoklī. Pareizai orientācijai skatīt bultiņas uz zāļu kastītes.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

**700 mg**

3,5 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskā olefīna kopolimērs) ar virzuli-aizbāzni, virzuļa stieni, atpakaļgaitas bloķētāju un brombutilgumijas uzgaļa vāciņu ar drošu 20. kalibra 1½ collu (0,9 x 38 mm) adatu ar plānām sienām.

**1000 mg**

5 ml suspensijas pilnšļircē (cikliskā olefīna kopolimērs) ar virzuli-aizbāzni, virzuļa stieni, atpakaļgaitas bloķētāju un brombutilgumijas uzgaļa vāciņu ar drošu 20. kalibra 1½ collu (0,9 x 38 mm) adatu ar plānām sienām.

Iepakojumu lielumi:  
iekavojumā viena pilnšļirce un viena adata.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Transportēt un uzglabāt horizontālā pozīcijā, lai uzlabotu šo ļoti koncentrēto zāļu suspensijas atkārtotas suspendēšanās spēju un nepieļautu adatas aizsprostošanos.

Vismaz 15 sekundes ļoti strauji kratiet šļirci, nedaudz atpūties un pēc tam vēlreiz kratiet 15 sekundes. Pirms injekcijas suspensija vizuāli jāpārbauda. Labi samaisītas zāles ir viendabīgas, biezas un pienbaltas. Pilnos norādījumus par BYANLI lietošanu un rīcību ar to skatīt lietošanas instrukcijā *veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā informācijā*.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1453/007

EU/1/20/1453/008

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 18. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Beļģija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KĀRBIŅA

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BYANNLI 700 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām pilnšļircē  
*paliperidonum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra pilnšļirce satur 700 mg paliperidona (paliperidona palmitāta formā).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām

1 pilnšļirce ar 3,5 ml

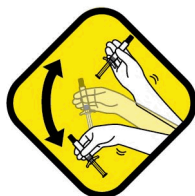
1 adats

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai gluteālajā muskulī



Ievadīt ik pēc 6 mēnešiem



15 sekundes ĻOTI STRAUJI kratīt šļirci uz augšu un uz leju, pēc tam atkārtot kratīšanu

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Ievadīšanai izmantot tikai iepakojumam pievienoto adatu.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Transportēt un uzglabāt ar ŠO MALU UZ AUGŠU  
TURĒT HORIZONTĀLI  
UZ AUGŠU

Ielaidums ar uz augšu vērstām bultiņām

UZ LEJU

Transportēt un uzglabāt ar ŠO MALU UZ LEJU  
TURĒT HORIZONTĀLI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1453/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ</b> |
|--------------------------------------|

BYANNLI 700 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM**  
**BLISTERA PAPLĀTES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

BYANNLI 700 mg injekcija  
*paliperidonum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Janssen-Cilag International NV

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**4. SĒRIJAS NUMURS**

**5. CITA**

Nepieciešama īpaša sakratīšana, lai nepieļautu adatas aizsprostošanos.  
Izlasiet veselības aprūpes speciālistiem paredzēto informāciju.

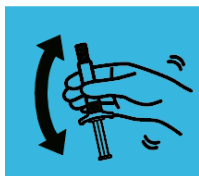
**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

BYANNLI 700 mg injekcija  
*paliperidonum*

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Gluteāli i. m.



Strauji sakratīt

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

700 mg

**6. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KĀRBIŅA

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BYANLI 1000 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām pilnšļircē  
*paliperidonum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra pilnšļirce satur 1000 mg paliperidona (paliperidona palmitāta formā).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, polietilēnglikols 4000, citronskābes monohidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
1 pilnšļirce ar 5 ml  
1 adats

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai gluteālajā muskulī



Ievadīt ik pēc 6 mēnešiem



15 sekundes ĻOTI STRAUJI kratīt šļirci uz augšu un uz leju, pēc tam atkārtot kratīšanu

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Ievadīšanai izmantot tikai iepakojumam pievienoto adatu.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Transportēt un uzglabāt ar ŠO MALU UZ AUGŠU  
TURĒT HORIZONTĀLI  
UZ AUGŠU

Ielaidums ar uz augšu vērstām bultiņām

UZ LEJU

Transportēt un uzglabāt ar ŠO MALU UZ LEJU  
TURĒT HORIZONTĀLI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1453/008

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ</b> |
|--------------------------------------|

BYANNLI 1000 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERA PAPLĀTES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

BYANNLI 1000 mg injekcija  
*paliperidonum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Janssen-Cilag International NV

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**4. SĒRIJAS NUMURS**

**5. CITA**

Nepieciešama īpaša sakratīšana, lai nepieļautu adatas aizsprostošanos.  
Izlasiet veselības aprūpes speciālistiem paredzēto informāciju.

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

BYANNLI 1000 mg injekcija  
*paliperidonum*

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Gluteāli i. m.



Strauji sakratīt

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1000 mg

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **BYANALI 700 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām pilnšļircē BYANALI 1000 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām pilnšļircē *paliperidonum***

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir BYANALI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BYANALI lietošanas
3. Kā lietot BYANALI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BYANALI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir BYANALI un kādam nolūkam to lieto**

BYANALI satur aktīvo vielu paliperidonu, kas pieder pie antipsihotisko zāļu grupas.

BYANALI pieaugušiem pacientiem tiek lietots kā uzturošās terapijas līdzeklis šizofrēnijas simptomu ārstēšanai.

Ja esat labi reaģējis uz ārstēšanu, paliperidona palmitāta injekcijas izdarot vienreiz mēnesī vai ik pēc trim mēnešiem, ārsts var uzsākt ārstēšanu ar BYANALI.

Šizofrēnija ir slimība ar “pozitīvajiem” un “negatīvajiem” simptomiem. “Pozitīvie” nozīmē, ka ir pārāk daudz simptomu, kuru normālā stāvoklī nav. Piemēram, šizofrēnijas slimnieks var dzirdēt balsis vai redzēt neeksistējošas lietas (tas tiek saukts par halucinācijām), ticēt māņiem (tie tiek saukti par murgiem) vai pret citiem cilvēkiem just neparastu aizdomīgumu. “Negatīvie” nozīmē, ka nav uzvedības vai sajūtu, kuras normālā stāvoklī mēdz būt. Piemēram, šizofrēnijas slimnieks var justies atstumts un var pilnībā nereaģēt emocionāli vai arī viņam var būt grūti izteikties skaidri un loģiski. Cilvēki, kuriem ir šī slimība, ir iespējama depresijas, trauksmes, vainas vai spriedzes sajūta.

BYANALI var palīdzēt atvieglot slimības simptomus un mazināt risku, ka tie atjaunosies.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms BYANALI lietošanas**

##### **Nelietojiet BYANALI šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret paliperidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret risperidonu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms BYANALI lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Šo zāļu lietošana gados vecākiem pacientiem, kuriem ir demence, nav pētīta, tomēr ir zināms, ka ar citām līdzīga veida zālēm ārstētajiem gados vecākajiem pacientiem ar demenci ir augstāks insulta vai nāves risks (skatīt 4. punktu).

Visas zāles izraisa blakusparādības, un dažas šo zāļu izraisītās blakusparādības var pastiprināt citu patoloģiju simptomus, tādēļ ir būtiski ar ārstu apspriest visus tālākminētos stāvokļus, kas var pastiprināties, kad tiek ārstēti ar šīm zālēm:

- ja Jums ir Parkinsona slimība;
- ja Jums ir tāda veida demence, kas tiek saukta par “Levi ķermenīšu demenci”;
- ja Jums kādreiz ir diagnosticēts stāvoklis, starp kura simptomiem ir augsta temperatūra un muskuļu stīvums (pazīstams arī kā ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms);
- ja Jums kādreiz ir bijusi nekontrolējama sejas, mēles vai citu ķermeņa daļu muskuļu gribai nepakļauta trīce vai raustīšanās (tardīvā diskīnēzija);
- ja zināt, ka Jūsu asinīs ir bijis samazināts leikocītu skaits, iespējams, citu zāļu lietošanas dēļ;
- ja Jums ir cukura diabēts vai nosliece uz cukura diabētu;
- ja Jums ir bijis krūts vēzis vai galvas smadzeņu dziedzeru hipofīzes audzējs;
- ja Jums ir sirds slimība vai ja lietojat zāles sirds slimības ārstēšanai, kuras rada noslieci uz zemu asinsspiedienu;
- ja Jums ir zems asinsspiediens, kad strauji piecelaties stāvus vai sēdus;
- ja Jūsu slimības vēsturē ir krampji;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums aknu darbības traucējumi;
- ja Jums mēdz būt ilgstoša un/vai sāpīga erekcija;
- ja Jums mēdz būt ķermeņa temperatūras kontroles traucējumi vai pārkarsana;
- ja Jūsu asinīs ir patoloģiski augsts hormona prolaktīna līmenis vai ja Jums var būt prolaktīnatkarīgs audzējs;
- ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem slimības vēsturē ir asiņu recekļu veidošanās, jo antipsihotisko līdzekļu lietošana ir bijusi saistīta ar asiņu recekļu veidošanos.

Ja Jums ir kāda no šīm patoloģijām, konsultējieties ar ārstu, jo viņš var vēlēties pielāgot Jūsu zāļu devu vai kādu laiku Jūs uzraudzīt.

Tā kā pacientiem, kuri ir lietojuši šīs zāles, ļoti retos gadījumos asinīs ir novērots bīstami mazs noteiktu cīņai pret infekcijām nepieciešamās formas leikocītu skaits, ārsts var pārbaudīt leikocītu skaitu Jūsu asinīs.

Pat ja agrāk esat panesis iekšķīgi lietotu paliperidonu vai risperidonu, retos gadījumos pēc BYANLI injekcijām ir iespējamās alerģiskas reakcijas. Ja Jums ir izsitumi, rīkles tūska, nieze vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties lūdziet medicīnisku palīdzību, jo šīs parādības var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes.

Šīs zāles vai izraisīt ķermeņa masas palielināšanos vai samazināšanos. Būtiskas ķermeņa masas izmaiņas var kaitēt Jūsu veselībai. Ārstam regulāri jānosaka Jūsu ķermeņa masa.

Tā kā pacientiem, kas lietojuši šīs zāles, ir novērots cukura diabēts vai jau esoša cukura diabēta saasināšanās, ārstam jākontrolē pazīmes, kas liecina par augstu cukura līmeni asinīs. Pacientiem ar jau esošu cukura diabētu regulāri jākontrolē glikozes līmenis asinīs.

Tā kā šīs zāles var vājināt vemšanas refleksu, tās var nomākt organisma dabisko reakciju uz toksisku vielu norīšanu vai maskēt citu slimību pazīmes.

### **Kataraktas operācija**

Ja Jums ir plānota acs operācija, noteikti pastāstiet acu ārstam par to, ka lietojat šīs zāles. Tas ir jā dara tāpēc, ka lēcas apduļķošanās (kataraktas) dēļ izdarītas acs operācijas laikā:

- iespējama nepietiekama zīlītes (acs melnās apaļās centrālās daļas) paplašināšanās,
- var noslīdēt varavīksnene (acs krāsainā daļa), radot acs bojājumu.

### **Bērni un pusaudži**

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nav zināms, vai šādiem pacientiem tās ir drošas un vai tās palīdz.

## **Citas zāles un BYANLI**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja šīs zāles lietojat vienlaikus ar pretepilepsijas līdzekli un garastāvokļa stabilizētāju karbamazepīnu, Jums var būt jāmaina šo zāļu deva.

Tā kā šīs zāles galvenokārt iedarbojas uz galvas smadzenēm, citu zāļu lietošana, kuras arī iedarbojas uz galvas smadzenēm, var izraisīt blakusparādību pastiprināšanos, piemēram, pastiprināt miegainību vai citu ietekmi uz galvas smadzenēm. Šādas zāles ir citi psihiatriskie līdzekļi, opioīdi, prethistamīna līdzekļi un miega līdzekļi.

Ja ilgstoši lietojat šīs zāles vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamu risperidonu vai paliperidonu, informējiet par to ārstu. Jums var būt jāmaina BYANLI deva.

Tā kā šīs zāles var pazemināt asinsspiedienu, jāuzmanās, tās lietojot vienlaikus ar citām asinsspiedienu pazeminošajām zālēm.

Šīs zāles var vājināt pret Parkinsona slimību vai nemierīgo kāju sindromu lietoto zāļu, piemēram, levodopas, iedarbību.

Šīs zāles var izraisīt izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), kas liecina, ka noteiktā sirds daļā elektriskā impulsa pārvade aizņem ilgu laiku (parādība tiek saukta par “QT intervāla pagarināšanos”). Citas zāles ar šādu iedarbību ir daži līdzekļi sirds ritma traucējumu vai infekciju ārstēšanai, kā arī citi antipsihotiskie līdzekļi.

Ja Jūsu slimības vēsturē ir krampji, šo zāļu lietošana var paaugstināt to risku. Citas zāles ar šādu iedarbību ir daži līdzekļi depresijas vai infekciju ārstēšanai, kā arī citi antipsihotiskie līdzekļi.

BYANLI piesardzīgi jālieto vienlaikus ar zālēm, kas palielina centrālās nervu sistēmas aktivitāti (psihostimulatoriem, piemēram, metilfenidātu).

## **BYANLI kopā ar alkoholu**

Jāizvairās no alkoholisko dzērienu lietošanas.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### *Sievietes ar reproduktīvo potenciālu*

Sagaidāms, ka viena šo zāļu deva saglabāsies ķermenī līdz 4 gadiem, kas var apdraudēt Jūsu bērnu. Tādēļ sievietes, kuras plāno grūtniecību, BYANLI drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams.

### *Grūtniecība*

Grūtniecības laikā šo zāļu lietošana, to neapspriežot ar ārstu, nav atļauta. Jaundzimušajiem, kuri piedzimuši mātēm, kas pēdējā trimestrī (pēdējos trijos grūtniecības mēnešos) ir lietojušas paliperidonu, ir iespējami tādi simptomi kā trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, elpošanas traucējumi un zīšanas traucējumi. Jaundzimušie rūpīgi jākontrolē, un tad, ja Jūsu bērnam rodas kāds no šiem simptomiem, lūdziet, lai bērnam tiktu sniegta medicīniska palīdzība.

### *Barošana ar krūti*

Šīs zāles ar mātes pienu var tikt nodotas bērnam. Tās var viņam kaitēt pat ilgu laiku pēc pēdējās devas. Tas nozīmē, ka šo zāļu lietošanas laikā vai arī tad, ja esat lietojusi šīs zāles iepriekšējos 4 gados, Jūs nedrīkstat barot ar krūti.



### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu lietošanas laikā ir iespējams reibonis, ārkārtīgs nogurums un redzes traucējumi (skatīt 4. punktu). Tas jāņem vērā gadījumos, kad nepieciešama pilnīga modrība, piemēram, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

### **BYANNLI satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot BYANNLI**

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Ārsts pateiks, kad Jums nepieciešama nākamā injekcija. Ir būtiski neizlaist plānoto devu. Ja nevarat ierasties uz vizīti, noteikti nekavējoties piezvaniet, lai būtu iespējams pēc iespējas drīzāk ieplānot citu vizītes laiku.

BYANNLI injekcijas sēžamvietas muskulī tiks izdarītas ik pēc sešiem mēnešiem.

Atkarībā no Jūsu simptomiem nākamās injekcijas laikā ārsts var palielināt vai samazināt Jūsu saņemto zāļu devu.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir viegli nieru darbības traucējumi, ārsts BYANNLI piemērotību noteiks, pamatojoties uz Jums vienreiz mēnesī vai ik pēc trim mēnešiem injicētā paliperidona palmitāta devu. BYANNLI 1000 mg deva nav ieteicama.

Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, šo zāļu lietošana nav atļauta.

### Gados vecāki cilvēki

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var pielāgot šo zāļu devu.

### **Ja Jums ir ievadīts vairāk BYANNLI nekā noteikts**

Šīs zāles Jums tiks ievadītas medicīnas speciālista uzraudzībā, un tas nozīmē, ka ir maz ticams, ka Jums tiks ievadīta pārāk liela deva.

Pacientiem, kuriem ievadīta pārāk liela paliperidona deva, ir iespējami šādi simptomi: miegainība vai sedācija, ātra sirdsdarbība, zems asinsspiediens, izmaiņas elektrokardiogrammā (sirds elektriskās aktivitātes pierakstā) vai lēnas vai patoloģiskas sejas, ķermeņa, roku vai kāju kustības.

### **Ja pārtraucat lietot BYANNLI**

Ja pārtrauksiet saņemt injekcijas, var pastiprināties Jūsu šizofrēnijas simptomi. Jums nav atļauts pārtraukt šo zāļu lietošanu, ja vien to nav ieteicis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, uzdodiet tos ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnās blakusparādības.**

Ja Jums rodas kādas no būtiskām blakusparādībām, Jums var būt nepieciešama tūlītēja ārstēšana. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas turpmāk minētais.

- Vēnās ir radušies asiņu recekļi, īpaši kājās. Tā ir reta parādība (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem). Simptomi izpaužas kā:
  - kājas tūska, sāpes un apsārtums (dziļo vēnu tromboze);
  - sāpes krūtīs un apgrūtināta elpošana, ko izraisa plaušās pa asinsvadiem nonākuši asiņu recekļi (plaušu embolija).
- Insulta pazīmes, biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Simptomi var būt:

- pēkšņas garīgā stāvokļa izmaiņas;
- pēkšņs sejas, roku vai kāju vājums vai nejutīgums, īpaši vienā ķermeņa pusē, vai neskaidra runa, arī neilgu laiku.
- Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms. Šī ir reta parādība (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem). Simptomi var būt:
  - drudzis, muskuļu stīvums, svīšana, pavājināts apziņas līmenis.
- Ilgstoša erekcija, kas var būt sāpīga (priapisms). Šī ir reta parādība (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem).
- Gribai nepakļauta un nekontrolējama ritmiska mēles, mutes, sejas vai citu ķermeņa daļu muskuļu trīce vai raustīšanās (tardīvā diskinēzija). Šī ir retāk sastopama parādība (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem). Var būt jāpārtrauc šo zāļu lietošana.
- Smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija), biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Tās simptomi var būt:
  - drudzis,
  - mutes, sejas, lūpu vai mēles pietūkums,
  - elpas trūkums,
  - nieze, izsitumi uz ādas un dažreiz asinsspiediena samazināšanās.

Pat ja agrāk esat panesis iekšķīgi lietotu risperidonu vai paliperidonu, retos gadījumos pēc paliperidona injekcijām rodas alerģiskas reakcijas.

- Kataraktas operācijas laikā var noslīdēt varavīksnene (acs krāsainā daļa), un šī parādība tiek saukta par varavīksnenes noslīdējuma sindromu. Tas var izraisīt acs bojājumu (skatīt arī “Kataraktas operācija” 2. punktā). Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).
- Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze. Smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, kas var sākties ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem vai šajos orgānos un izplatīties uz citām ķermeņa zonām. Šo stāvokļu biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas iepriekš uzskaitītās nopietnās blakusparādības.

- Agranulocitoze, bīstami mazs dažu cīņai pret infekcijām nepieciešamo noteikta veida leukocītu skaits Jūsu asinīs. Šī stāvokļa biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

## Citas blakusparādības

**Ļoti biežas blakusparādības: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem**

- Apgrūtināta iemigšana vai miega traucējumi.

**Biežas blakusparādības, kas var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem:**

- Saaukstēšanās simptomi, urīnceļu infekcijas, gripai līdzīgi simptomi;
- BYANLI organismā var izraisīt ar asinsanalīžu palīdzību konstatējamu simptomātisku vai asimptomātisku hormona prolaktīna līmeņa paaugstināšanos. Kad rodas augsta prolaktīna līmeņa simptomi, tie vīriešiem var izpausties kā krūšu dziedzeru pietūkums, grūtības sasniegt vai uzturēt erekciju, kā arī citi dzimumfunkcijas traucējumi, un sievietēm tie var izpausties kā nepatīkama sajūta krūšu dziedzeros, izpalikušas mēnešreizes vai citi menstruālā cikla traucējumi;
- augsts cukura līmenis asinīs, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba;
- aizkaitināmība, depresija, trauksme;
- parkinsonisms: šis stāvoklis var būt saistīts ar kustību palēnināšanos vai traucējumiem, muskuļu stīvuma vai sasprindzinājuma sajūtu (tās dēļ ir iespējamās saraustītas kustības) un dažkārt pat pārejoša “sastinguma” sajūtu. Citi parkinsonisma simptomi ir lēna šļūcoša gaita, ķermeņa trīce miera stāvoklī, pastiprināta siekalu izdalīšanās, siekalošanās un sejas izteiksmes zudums;
- nemiera sajūta, miegainība vai modrības zudums;

- distonija: tas ir stāvoklis, kam raksturīgas lēnas vai nepārtrauktas gribai nepakļautas muskuļu kontrakcijas. Lai gan tās var skart jebkuru ķermeņa daļu un izraisīt pozas patoloģijas, distonija bieži skar sejas muskuļus, tai skaitā izraisa patoloģiskas acu, mutes, mēles vai žokļa kustības;
- reibonis;
- diskinēzija: šis stāvoklis ir saistīts ar gribai nepakļautām muskuļu kustībām, kas var izpausties kā atkārtotas, spastiskas vai saraustītas kustības vai muskuļu raustīšanās;
- trīce;
- galvassāpes;
- ātra sirdsdarbība;
- augsts asinsspiediens;
- klepus, deguna aizlikums;
- sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, gremošanas traucējumi, zobu sāpes;
- paaugstināts aknu transamināžu līmenis asinīs;
- kaulu vai muskuļu sāpes, muguras sāpes, locītavu sāpes;
- mēnešreižu izžušana;
- drudzis, vājums, nespēks (noguruma sajūta);
- reakcija injekcijas vietā, tai skaitā nieze, sāpes vai pietūkums.

### **Retākas blakusparādības, kas var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 100 cilvēkiem**

- Pnevmonija, dziļo elpceļu infekcija (bronhīts), elpceļu infekcijas, deguna blakusdobumu infekcijas, urīnpūšļa infekcija, ausu infekcija, tonsilīts, nagu sēnīšu infekcija, ādas infekcija;
- samazināts leukocītu skaits;
- anēmija;
- alerģiska reakcija;
- cukura diabēts vai cukura diabēta saasināšanās, paaugstināts insulīna (hormona, kas kontrolē cukura līmeni asinīs) līmenis asinīs;
- pastiprināta ēstgriba;
- ēstgribas zudums, kura dēļ ir nepietiekams uzturs un maza ķermeņa masa;
- augsts triglicerīdu (taukvielu) līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs;
- miega traucējumi, pacilātība (mānija), vājāka dzimumtieksme, nervozitāte, murgi naktīs;
- ģībšana, nepārejoša tieksme kustināt kādas ķermeņa daļas, reibonis pēc piecelšanās, uzmanības traucējumi, runas traucējumi, garšas sajūtas zudums vai traucējumi, mazāka ādas jutība pret sāpēm un pieskārieniem, ādas tirpšanas, durstīšanas vai nejutīguma sajūta;
- neskaidra redze, acu infekcijas vai “sarkanas acis”, acu sausums;
- griešanās sajūta (vertigo), troksnis ausīs, ausu sāpes;
- pārtraukta impulsu pārvade starp sirds augšdaļu un lejasdaļu, sirds elektrisko impulsu pārvades traucējumi, sirds QT intervāla pagarināšanās, ātra sirdsdarbība pēc piecelšanās stāvus, lēna sirdsdarbība, sirdsdarbības elektriskās aktivitātes pieraksta (elektrokardiogrammas jeb EKG) patoloģijas, plandīšanās vai dauzīšanas sajūta krūškurvī (sirdsklauves);
- zems asinsspiediens, asinsspiediena pazemināšanās pēc piecelšanās stāvus (tādēļ dažiem cilvēkiem pēc šo zāļu lietošanas ir iespējams ģībonis, reibonis vai samaņas zudums pēc straujas piecelšanās stāvus vai sēdus);
- elpas trūkums, rīkles iekaisums, deguna asiņošana;
- diskomforta sajūta vēderā, kuņģa vai zarnu infekcija, apgrūtināta rīšana, mutes sausums, pārmērīga gāzu uzkrāšanās vēderā;
- paaugstināts GGT (aknu enzīma, kas tiek saukts par gamma glutamiltransferāzi) līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- nātrene, nieze, izsitumi, matu izkrišana, ekzēma, ādas sausums, ādas apsārtums, akne, zemādas abscess, galvas apmatotās daļas vai ādas zvīņošanās vai nieze;
- enzīma KFK (kreatīnfosfokināzes) līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- muskuļu spazmas, locītavu stīvums, muskuļu vājums;
- urīna nesaturēšana (urinēšanas kontroles zudums), bieža urinēšana, sāpes urinēšanas laikā;
- erektilā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, mēnešreižu izpalikšana vai citi menstruālā cikla traucējumi sievietēm, krūšu augšana vīriešiem, dzimumfunkcijas traucējumi, sāpes krūšu dziedzeros, piena sekrēcija no krūšu dziedzeriem;

- sejas, mutes, acu vai lūpu tūska, ķermeņa, roku vai kāju tūska;
- ķermeņa temperatūras paaugstināšanās;
- gaitas izmaiņas;
- sāpes krūškurvī, diskomforta sajūta krūškurvī, slikta pašsajūta;
- ādas sacietējumi;
- krišana.

#### **Retas blakusparādības, kas var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem**

- acu infekcijas;
- putekļu ērcīšu izraisīts ādas iekaisums;
- eozinofilo leukocītu (noteikta leukocītu forma) skaita palielināšanās asinīs;
- samazināts trombocītu (asins šūnu, kas palīdz apturēt asiņošanu) skaits;
- nepietiekama urīna tilpumu kontrolējošā hormona sekrēcija;
- cukurs urīnā;
- nekontrolēta cukura diabēta izraisītas dzīvībai bīstamas komplikācijas;
- zems cukura līmenis asinīs;
- pārmērīga šķidruma dzeršana;
- apjukums;
- nekustīgums un nereaģēšana nomoda laikā (katatonija);
- staigāšana miegā;
- emociju trūkums;
- nespēja sasniegt orgasmu;
- nereaģēšana uz kairinājumiem, samaņas zudums, samaņas traucējumi, krampji (to lēkmes), ķermeņa līdzsvara traucējumi;
- koordinācijas traucējumi;
- glaukoma (paaugstināts acs iekšējais spiediens);
- acu kustīguma traucējumi, acu valbīšanās, pārmērīga acu jutība pret gaismu, pastiprināta acu asarošana, acu apsārtums;
- nekontrolējama galvas trīce;
- priekškambaru mirdzēšana (patoloģisks sirds ritms), neritmiska sirdsdarbība;
- pietvīkums;
- elpošanas traucējumi miegā (miega apnoja);
- sastrēgums plaušās, sastrēgums elpceļos;
- krakšķošanas skaņas plaušās;
- sēkšana;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- mēles tūska;
- izkārnījumu nesaturēšana, ļoti cieti izkārnījumi, zarnu nosprostošanās;
- lūpu sprēgāšana;
- zāļu izraisīti ādas izsitumi, ādas sabiezējumi, blaugznas;
- locītavu tūska;
- muskuļaudu sabrukšana (rabdomiolīze);
- nespēja urinēt;
- diskomforts krūšu dziedzeros, krūšu dziedzeru palielināšanās, krūšu palielināšanās;
- izdalījumi no maksts;
- ļoti zema ķermeņa temperatūra, drebuļi, slāpju sajūta;
- zāļu abstinences simptomi;
- injekcijas vietas infekcijas izraisīta strutu uzkrāšanās, dziļa ādas infekcija, cista injekcijas vietā, asinsizplūdums injekcijas vietā.

#### **Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem**

- bīstama pārmērīga šķidruma uzņemšana;
- ar miegu saistīti ēšanas traucējumi;
- nekontrolēta cukura diabēta izraisīta koma;

- strauja un sekla elpošana, ēdiena aspirācijas izraisīta pneimonija, balss traucējumi;
- samazināts skābekļa daudzums atsevišķās ķermeņa daļās (vājākas apasiņošanas dēļ);
- zarnu peristaltikas apstāšanās, kas izraisa aizsprostojanos;
- dzeltena ādas un acu baltumu krāsa (dzelte);
- ādas krāsas izmaiņas;
- pozas traucējumi;
- jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā ir lietojušas BYANNLI, var rasties zāļu izraisītas blakusparādības un (vai) abstinences simptomi, piemēram, aizkaitinājums, lēnas vai kavētas muskuļu kontrakcijas, trīce un miegainība, kā arī apgrūtināta elpošana vai zīšana;
- ķermeņa temperatūras pazemināšanās;
- atmirušas ādas šūnas injekcijas vietā, čūla injekcijas vietā.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt BYANNLI**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Transportēt un uzglabāt horizontālā stāvoklī. Pareizai orientācijai skatīt bultiņas uz zāļu kastītes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko BYANNLI satur**

Aktīvā viela ir paliperidons.

Katrā BYANNLI 700 mg pilnšļircē ar 3,5 ml suspensijas ir 1092 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 700 mg paliperidona.

Katrā BYANNLI 1000 mg pilnšļircē ar 5 ml suspensijas ir 1560 mg paliperidona palmitāta, kas atbilst 1000 mg paliperidona.

Citas sastāvdaļas ir  
 polisorbāts 20,  
 polietilēnglikols 4000,  
 citronskābes monohidrāts,  
 nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,  
 nātrija hidroksīds (pH korekcijai) un  
 ūdens injekcijām.

### **BYANNLI ārējais izskats un iepakojums**

BYANNLI ir balta vai gandrīz balta ilgstošās darbības suspensija injekcijām pilnšļircē. Suspensijas pH ir aptuveni 7,0. Ārsts vai medmāsa šļirci ļoti strauji sakratīs, lai pirms injekcijas atjaunotu suspensiju.

Katrā iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 1 adata.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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.  
Tālrunis Nr.: +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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**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  
Tālruna Nr.: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## *Veselības aprūpes speciālistiem paredzēta informācija*

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem, un viņiem tā jālasa kopā ar pilno informāciju par šo zāļu lietošanu (zāļu aprakstu).

### **Svarīgas drošības informācijas apkopojums**

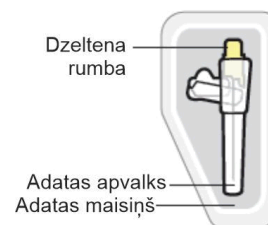
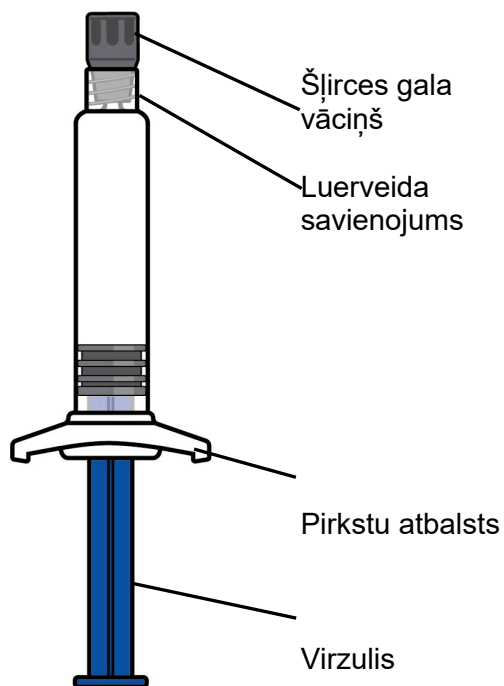
|                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | <p>Vismaz 15 sekundes <b>ĻOTI STRAUJI</b> kratiet šļirci, turot to ar vāciņu uz augšu, nedaudz atpūties un pēc tam vēlreiz kratiet 15 sekundes.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Transportēšana un uzglabāšana</b></p>  | <p>Šo ļoti koncentrēto zāļu suspensijas atkārtotas suspendēšanās spēju uzlabo zāļu kastīšu transportēšana un uzglabāšana horizontālā stāvoklī.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Sagatavošana</b></p>                                                                                                    | <p>BYANNLI (ik pēc sešiem mēnešiem injicējamā paliperidona palmitāta ilgstošās darbības suspensija) jākrata ilgāk un straujāk nekā vienreiz mēnesī injicējamā paliperidona palmitāta ilgstošās darbības suspensija.</p> <p>BYANNLI ievada veselības aprūpes speciālists kā vienu injekciju</p> <p>– Devu nav atļauts sadalīt vairākām injekcijām.</p> <p>BYANNLI ir paredzēts tikai intramuskulārām injekcijām gluteālajā muskulī.</p> <p>– Jāinjicē lēni un dziļi muskulī, uzmanoties, lai nenotiktu injekcija asinsvadā.</p> |
| <p><b>Lietošana</b></p>                                                                                                       | <p>BYANNLI jāievada ik pēc sešiem mēnešiem.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Droša plānsienu adata</b></p>                                                                                           | <p>Ir būtiski izmantot tikai komplektam pievienoto drošo 20. kalibra 1½ collu (0,9 x 38 mm) plānsienu adatu. Tā ir izstrādāta izmantošanai tikai kopā ar BYANNLI.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |



**Devas iepakojuma  
saturs**

**Pilnšļirce**

**Droša plānsienu adata**  
  
**20G × 1½"**  
Izmantojiet tikai komplektam  
pievienoto adatu.

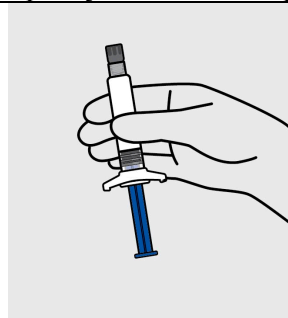


**Droša plānsienu adata**

## 1. Sagatavošanās injekcijai

Ir nepieciešamas īpašas darbības šo ļoti koncentrēto zāļu suspensijas atkārtotai suspendēšanai.

Šļirce vienmēr jātur ar vāciņu uz augšu.

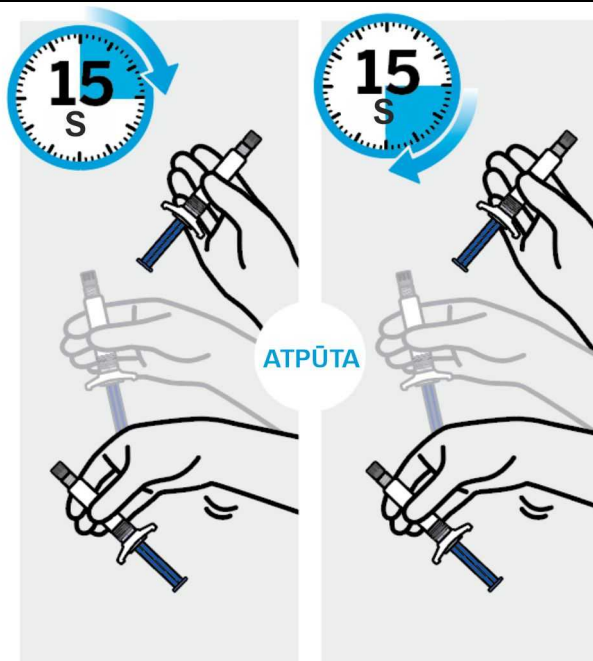


Lai nodrošinātu pilnīgu suspensijas atkārtotu suspendēšanos, kratiet šļirci ar:

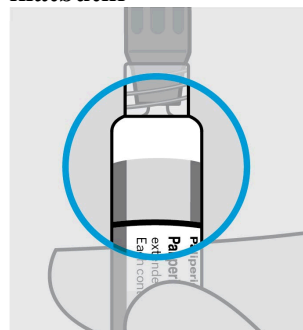
- īsām ĻOTI STRAUJĀM kustībām uz augšu un uz leju,
- atslābinot plaukstas locītavu.

Vismaz 15 sekundes ĻOTI STRAUJI kratiet šļirci, nedaudz atpūties un pēc tam vēlreiz kratiet 15 sekundes.

**Ja pirms injekcijas ir pagājušas vairāk nekā piecas minūtes, lai izveidotu zāļu suspensiju, vēl vismaz 30 sekundes ĻOTI STRAUJI sakratiet šļirci, turot to ar gala vāciņu uz augšu.**



**Pārbaudiet suspensiju attiecībā uz cietu daļiņu klātbūtni**



**Labi samaisīta**



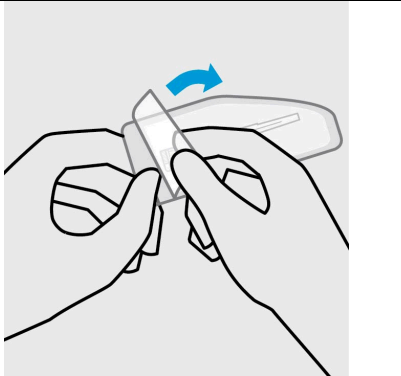
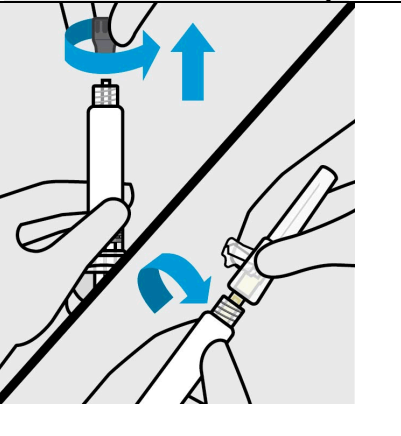
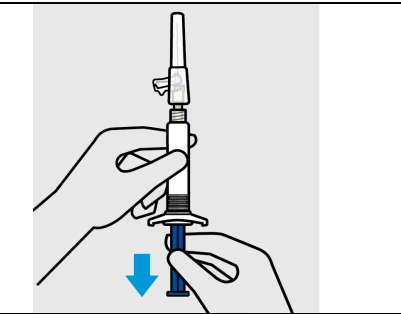
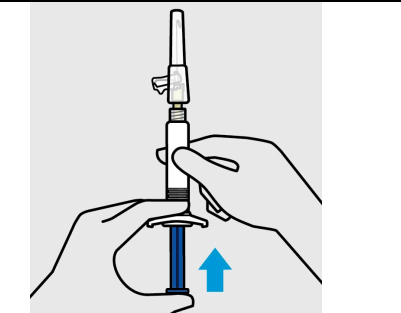
- Viendabīga, bieza un pienbalta
- Ir normāli, ja tajā ir redzami gaisa burbulīši

**Slikti samaisīta**



- Cietas daļiņas pie šļirces malām un augšdaļā
- Neviendabīgs maisījums
- Caurspīdīgs šķidrums

**Zāles var aizsprostot adatu.** Šādā gadījumā vismaz 15 sekundes ĻOTI STRAUJI kratiet šļirci, turot to ar gala vāciņu uz augšu, nedaudz atpūties un pēc tam vēlreiz kratiet 15 sekundes.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>Atveriet adatas maisiņu</b></p> <p>Noņemiet maisiņa apvalku.<br/>Maisiņu ar neizņemtu adatu nolieciet uz tīras virsmas.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| <p style="text-align: center;"><b>Noņemiet šļirces gala vāciņu un pievienojiet adatu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Turiet šļirci ar gala vāciņu uz augšu.</li> <li>2. Pagrieziet un novelciet vāciņu.</li> <li>3. Pievienojiet šļircei drošības adatu, maigi griežot pulksteņrādītāja kustības virzienā, lai nepieļautu adatas pamatnes saplaisāšanu vai bojājumus. Pirms ievadīšanas vienmēr pārbaudiet, vai nav bojājumu un noplūdes.</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>Izmantojiet tikai komplektam pievienoto adatu.</b></p> |    |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Atvelciet virzuli.</li> <li>2. Turiet šļirci vertikāli.</li> <li>3. Uzmanīgi atvelciet virzuli, lai attīrītu šļirces galu no visām cietajām daļiņām. Tas injicēšanas laikā atvieglos virzuļa spiešanu.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
| <p><b>Izvadiet gaisa burbulīšus</b></p> <p>Uzmanīgi spiediet virzuli, līdz adatas galā parādās šķidruma piliens.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |

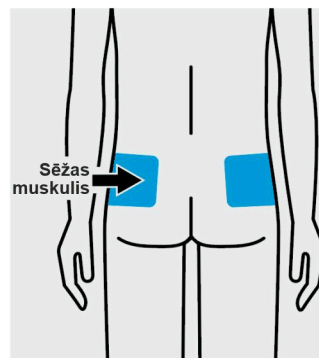
## 2. Lēni injicējiet visu saturu un pārļiecinieties par to

Izvēlieties injekcijas vietu gluteālā muskuļa augšējā ārējā kvadrantā un notīriet to.

**Neievadiet** zāles nekur citur.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu un ļaujiet tai nožūt.

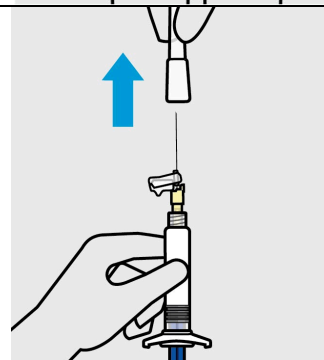
Pēc injekcijas vietas notīrīšanas **nepieskarieties** tai un nežāvējiet to ar fēnu vai gaisa plūsmu.



### Noņemiet adatas aizsargu

Noņemiet adatas apvalku, to taisni pavelkot uz augšu.

**Negrieziet** apvalku, jo adata var atvienoties no šļirces.

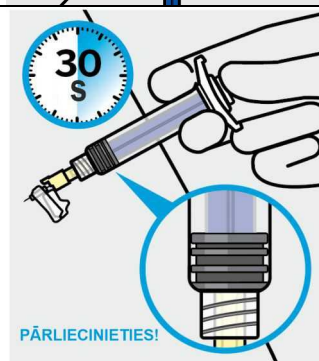


### Lēni injicējiet un pārļiecinieties

Ar lēnu pastāvīgu spiedienu **līdz galam** piespiediet virzuli. Tam jāaizņem aptuveni 30-60 sekundes.

**Ja jūtat pretestību, turpiniet spiest virzuli. Tas ir normāli.**

Kamēr adata ir muskulī,  
pārļiecinieties, ka ir injicēts viss  
šļirces saturs.

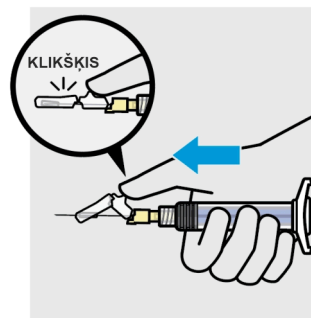


Izvelciet adatu no muskuļa.

### 3. Pēc injekcijas

#### Droši nostipriniet adatu

Kad injekcija ir pabeigta, adatu droši jānostiprina drošības mehānismā, piespiežot ar īkšķi vai atspiežot pret līdzenu virsmu. Adata ir droši nostiprināta, kad esat sadzirdējis “klikšķi”.



#### Drošā veidā izmetiet šļirci ar adatu un pārbaudiet injekcijas vietu

Izmetiet šļirci apstiprinātā asiem priekšmetiem paredzētā traukā. Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asiņu vai šķidruma. Piespiediet ādu ar vates tamponu vai marles spilventiņu, līdz asiņošana apstājas.

Neberzējiet injekcijas vietu.

Ja nepieciešams, uzlieciet injekcijas vietai pārsēju.

