

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BYANNLI 700 mg suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia
BYANNLI 1000 mg suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

700 mg suspensão injetável de libertação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 1092 mg de palmitato de paliperidona em 3,5 ml equivalente a 700 mg de paliperidona

1000 mg suspensão injetável de libertação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 1560 mg de palmitato de paliperidona em 5 ml equivalente a 1000 mg de paliperidona

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável de libertação prolongada (injeção).

A suspensão é branca a esbranquiçada. A suspensão tem pH neutro (aproximadamente 7,0).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BYANNLI, injeção semestral, é indicado para o tratamento de manutenção da esquizofrenia em doentes adultos que estão clinicamente estáveis com a injeção mensal ou trimestral de palmitato de paliperidona (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Os doentes que estão adequadamente tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona em doses de 100 mg ou 150 mg (preferencialmente durante 4 meses ou mais) ou com a injeção trimestral de palmitato de paliperidona em doses de 350 mg ou 525 mg (durante, pelo menos, um ciclo de injeção) e não necessitam de ajuste de dose podem mudar para injeção semestral de palmitato de paliperidona.

BYANNLI para doentes adequadamente tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona
BYANNLI deve ser iniciado em substituição da próxima injeção mensal de palmitato de paliperidona programada (± 7 dias). Para estabelecer uma dose de manutenção consistente, é recomendado que as duas últimas injeções mensais de palmitato de paliperidona tenham a mesma dose antes de iniciar BYANNLI. A dose de BYANNLI deve ser baseada na dose de injeção mensal de palmitato de paliperidona anterior, conforme apresentado na tabela seguinte:

Transição para BYANLI para doentes adequadamente tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona

Se a última dose da injeção mensal de paliperidona for	Iniciar BYANLI, na seguinte dose*
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

* Não existem doses equivalentes de BYANLI para as doses de 25 mg, 50 mg ou 75 mg de palmitato de paliperidona em injeção mensal, as quais não foram estudadas.

BYANLI para doentes adequadamente tratados com a injeção trimestral de palmitato de paliperidona

BYANLI deve ser iniciado em substituição da próxima injeção trimestral de palmitato de paliperidona programada (\pm 14 dias). A dose de BYANLI deve ser baseada na dose de injeção trimestral de palmitato de paliperidona anterior, conforme apresentado na tabela seguinte:

Transição para BYANLI para doentes adequadamente tratados com a injeção trimestral de palmitato de paliperidona

Se a última dose da injeção trimestral de paliperidona for	Iniciar BYANLI, na seguinte dose*
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

* Não existem doses equivalentes de BYANLI para as doses de 175 mg ou 263 mg de palmitato de paliperidona em injeção trimestral, as quais não foram estudadas.

Após a dose inicial de BYANLI, este deve ser administrado uma vez em intervalos de 6 meses. Se necessário, os doentes podem receber a injeção até 2 semanas antes ou até 3 semanas depois dos 6 meses (ver também a secção *Doses omitidas*).

Caso seja necessário, o ajuste da dose de BYANLI pode ser realizado em intervalos de 6 meses entre os níveis de dose de 700 mg e 1000 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individuais do doente. Devido à natureza de ação prolongada de BYANLI, a resposta do doente a uma dose ajustada pode não ser visível durante alguns meses (ver secção 5.2). Se o doente permanecer sintomático, os sintomas devem ser geridos de acordo com a prática clínica.

Mudança a partir de outros medicamentos antipsicóticos

Os doentes não devem mudar diretamente de outros medicamentos antipsicóticos, uma vez que BYANLI só deve ser iniciado após o doente estar estabilizado com injeções mensais ou trimestrais de palmitato de paliperidona.

Mudança a partir de BYANLI para outros medicamentos antipsicóticos

Caso BYANLI seja descontinuado, as suas características de libertação prolongada devem ser consideradas.

Mudança a partir de BYANLI para injeção mensal de palmitato de paliperidona

Para mudar a partir de BYANLI para a injeção mensal de palmitato de paliperidona, a injeção mensal deve ser administrada na altura da próxima dose de BYANLI programada, conforme demonstrado na tabela seguinte. Não é necessária a dose de iniciação descrita na informação de prescrição da injeção mensal de palmitato de paliperidona. A injeção mensal de palmitato de paliperidona deve seguidamente continuar a ser doseada em intervalos mensais, conforme descrito na informação de prescrição desse medicamento.

Doses da injeção mensal de palmitato de paliperidona para doentes que mudaram a partir de BYANLI

Se a última dose de BYANLI for	Iniciar a injeção mensal de paliperidona após 6 meses, com a dose seguinte
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

Mudança a partir de BYANNLI para injeção trimestral de palmitato de paliperidona

Para mudar os doentes a partir de BYANNLI para a injeção trimestral de palmitato de paliperidona, a injeção trimestral deve ser administrada na altura da próxima dose de BYANNLI programada, conforme demonstrado na tabela seguinte. Não é necessário o regime de dose de iniciação descrito na informação de prescrição da injeção trimestral de palmitato de paliperidona. A injeção trimestral de palmitato de paliperidona deve seguidamente continuar a ser doseada em intervalos de 3 meses, conforme descrito na informação de prescrição desse medicamento.

Doses da injeção trimestral de palmitato de paliperidona para doentes que mudaram a partir de BYANNLI

Se a última dose de BYANNLI for	Iniciar a injeção trimestral de paliperidona após 6 meses, com a dose seguinte
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

Mudança a partir de BYANNLI para paliperidona diária oral em comprimidos de libertação prolongada

Para mudar doentes a partir de BYANNLI para paliperidona em comprimidos de libertação prolongada, a dose diária de paliperidona em comprimidos de libertação prolongada deve ser iniciada 6 meses após a última dose de BYANNLI e o tratamento deve ser continuado com paliperidona em comprimidos de libertação prolongada conforme descrito na tabela abaixo. Os doentes previamente estabilizados com diferentes doses de BYANNLI podem alcançar uma exposição de paliperidona semelhante com paliperidona em comprimidos de libertação prolongada de acordo com os seguintes regimes de conversão:

Doses de paliperidona em comprimidos de libertação prolongada para doentes que mudaram a partir de BYANNLI*

Se a última dose de BYANNLI for	Meses após a última dose de BYANNLI		
	De 6 meses a 9 meses	Mais de 9 meses a 12 meses	Mais de 12 meses
	Dose diária de paliperidona em comprimidos de libertação prolongada		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Todas as doses de paliperidona, em comprimidos de libertação prolongada de toma diária devem ser individualizadas para cada doente específico, tendo em consideração variáveis, tais como, as razões para a mudança, resposta ao tratamento prévio com paliperidona, gravidade dos sintomas psicóticos e/ou propensão para efeitos indesejáveis.

Doses omitidas

Janela de dose

BYANNLI deve ser administrado uma vez a cada 6 meses. Para evitar a omissão de doses de BYANNLI, os doentes podem receber a injeção até duas semanas antes ou até 3 semanas depois dos 6 meses.

Doses omitidas

Se uma dose programada for omitida e o tempo desde a última injeção for	Ação
até 6 meses e 3 semanas	A injeção de BYANNLI deve ser administrada assim que possível e depois ser retomado o esquema de injeções semestrais.
> 6 meses e 3 semanas até < 8 meses	A injeção de BYANNLI não deve ser administrada. Utilize o regime de reinício recomendado com injeção mensal de palmitato de paliperidona conforme indicado na tabela abaixo.

≥ 8 meses a ≤ 11 meses	A injeção de BYANNLI não deve ser administrada. Utilize o regime de reinício recomendado com injeção mensal de palmitato de paliperidona conforme indicado na tabela abaixo.
> 11 meses	A injeção de BYANNLI não deve ser administrada. Reinicie o tratamento com a injeção mensal de palmitato de paliperidona conforme descrito na informação de prescrição desse medicamento. BYANNLI pode depois ser reiniciado após o doente ter sido adequadamente tratado com a injeção mensal de palmitato de paliperidona preferencialmente durante quatro meses ou mais.

Regime de reinício recomendado após omissão de BYANNLI por um período > 6 meses e 3 semanas até < 8 meses		
Se a última dose de BYANNLI for	Administrar uma injeção mensal de palmitato de paliperidona (no músculo deltoide ^a)	Depois administrar BYANNLI (no músculo glúteo)
	Dia 1	1 mês após o dia 1
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

Regime de reinício recomendado após omissão de BYANNLI por um período ≥ 8 meses a ≤ 11 meses			
Se a última dose de BYANNLI for	Administrar uma injeção mensal de palmitato de paliperidona (no músculo deltoide ^a)		Depois administrar BYANNLI (no músculo glúteo)
	Dia 1	Dia 8	1 mês após o dia 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

^a Ver *Informação destinada aos profissionais de saúde* para a injeção mensal de palmitato de paliperidona para seleção da agulha no músculo deltoide com base no peso corporal.

Populações especiais

Idosos

A eficácia e segurança em idosos > 65 anos não foram estabelecidas.

Em geral, a posologia recomendada de BYANNLI para doentes idosos com função renal normal é idêntica à dos doentes adultos jovens com função renal normal. Uma vez que os doentes idosos podem apresentar função renal diminuída, ver *Compromisso renal* abaixo para obter as recomendações posológicas para doentes com compromisso renal.

Compromisso renal

Embora BYANNLI não tenha sido sistematicamente estudado em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de paliperidona administrada por via oral estão aumentadas nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Os doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina ≥ 50 a ≤ 80 ml/min) que estão estabilizados com 100 mg de injeção mensal de palmitato de paliperidona ou com 350 mg de injeção trimestral de palmitato de paliperidona podem fazer a transição para BYANNLI apenas na dose de 700 mg. A dose de 1000 mg de BYANNLI não é recomendada para doentes com compromisso renal ligeiro.

BYANNLI não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min).

Compromisso hepático

BYANNLI não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Com base na experiência com paliperidona oral, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Uma vez que a paliperidona não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave, é recomendada precaução no tratamento destes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de BYANNLI em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

BYANNLI destina-se apenas a utilização intramuscular no glúteo. Não deve ser administrado por qualquer outra via. Cada injeção deve ser administrada apenas por um profissional de saúde que administra a dose completa numa injeção única. Deve ser injetado profunda e lentamente no quadrante superior externo do músculo glúteo. A mudança entre os dois músculos glúteos deve ser considerada em futuras injeções em caso de desconforto no local da injeção (ver secção 4.8).

A agulha para a administração de BYANNLI é uma agulha de parede fina com 1½ polegadas, de calibre 20 (0,9 mm × 38 mm), independentemente do peso corporal. BYANNLI deve ser administrado utilizando apenas a agulha de parede fina que é fornecida com a embalagem de BYANNLI. As agulhas da embalagem da injeção trimestral ou mensal de palmitato de paliperidona ou outras agulhas disponíveis comercialmente não devem ser utilizadas na administração de BYANNLI (ver *Informação destinada aos profissionais de saúde*).

O conteúdo da seringa pré-cheia deve ser inspecionado visualmente antes da administração relativamente à presença de matérias estranhas e descoloração. Este medicamento altamente concentrado requer passos específicos para garantir a ressuspensão completa.

É importante **agitar a seringa com a tampa da extremidade da seringa apontada para cima** utilizando um movimento para cima e para baixo **muito rápido** com o pulso solto **durante, pelo menos, 15 segundos**. **Descanse por breves instantes e, em seguida, agite novamente** da mesma forma, utilizando um movimento para cima e para baixo **muito rápido** com o pulso solto durante **mais 15 segundos** para ressuspender o medicamento. **Injete BYANNLI imediatamente**. Se passarem mais de cinco minutos antes da administração da injeção, agite novamente a seringa, conforme descrito acima, para ressuspender o medicamento (ver *Informação destinada aos profissionais de saúde*).

Administração incompleta

BYANNLI é um medicamento altamente concentrado que requer passos específicos para garantir a ressuspensão completa e evitar a obstrução da agulha durante a injeção. A agitação adequada pode reduzir a probabilidade de uma injeção incompleta. O transporte e a conservação da cartonagem na horizontal melhoram a capacidade de ressuspensão deste medicamento altamente concentrado. Siga as indicações da secção *Informação destinada aos profissionais de saúde* para evitar uma injeção incompleta.

No entanto, no caso de uma dose injetada incompleta, a dose que permanece na seringa não deve ser reinjetada e não deverá ser administrada outra dose, uma vez que é difícil estimar a proporção de dose efetivamente administrada. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e controlado de forma clínica apropriada até à próxima injeção semestral de BYANNLI programada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à risperidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização em doentes que se encontrem num estado agitado agudo ou psicótico grave

BYANLI não deve ser utilizado para gerir estados agitados agudos ou psicóticos graves quando é necessário o controlo imediato dos sintomas.

Intervalo QT

É necessária precaução quando paliperidona é prescrita a doentes com doença cardiovascular conhecida ou com história familiar de prolongamento do intervalo QT, e quando é administrado de forma concomitante com outros medicamentos que se supõe prolongarem o intervalo QT.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

Foi notificada a ocorrência de SNM, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica, alteração do estado de consciência e níveis séricos elevados de creatina fosfoquinase, com paliperidona. Os sinais clínicos adicionais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais ou sintomas indicativos de SNM, a paliperidona deve ser descontinuada. A natureza de ação prolongada de BYANLI deve ser considerada.

Discinesia tardia/sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas dos recetores da dopamina têm sido associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou face. Caso surjam sinais e sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os antipsicóticos, incluindo a paliperidona, deve ser considerada. A natureza de ação prolongada de BYANLI deve ser considerada.

É necessária precaução em doentes a receberem concomitantemente psicoestimulantes (ex. metilfenidato) e paliperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. É recomendada a suspensão gradual do tratamento com estimulantes (ver secção 4.5).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Foram notificados eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose com paliperidona. Doentes com história de redução clinicamente significativa da contagem de glóbulos brancos sanguíneos (GBS) ou de leucopenia/neutropenia induzida por medicamentos devem ser monitorizados durante os primeiros meses da terapêutica e deve ser considerada a descontinuação de BYANLI aos primeiros sinais de redução clinicamente significativa de GBS, na ausência de outros fatores causais. Os doentes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a febre ou outros sintomas ou sinais de infeção e devem ser tratados imediatamente caso esses sintomas ou sinais ocorram. Os doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$) devem descontinuar BYANLI e ter a sua contagem de GBS monitorizada até recuperação. A natureza de ação prolongada de BYANLI deve ser considerada.

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade até mesmo em doentes que toleraram previamente risperidona oral ou paliperidona oral (ver secção 4.8).

Hiperglicemia e diabetes mellitus

Foram notificadas com a paliperidona hiperglicemia, diabetes *mellitus* e exacerbação da diabetes preexistente, incluindo coma diabético e cetoacidose. É aconselhável uma monitorização clínica

apropriada de acordo com as orientações utilizadas para antipsicóticos. Os doentes tratados com BYANNLI devem ser monitorizados quanto a sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes *mellitus* devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo dos níveis de glucose.

Alteração do peso corporal

Foi notificada uma alteração de peso significativa com a utilização de BYANNLI. O peso deve ser monitorizado regularmente (ver secção 4.8).

Utilização em doentes com tumores dependentes da prolactina

Estudos desenvolvidos com culturas de tecidos sugerem que o crescimento celular em tumores da mama em seres humanos pode ser estimulado pela prolactina. Embora ainda não tenha sido demonstrada uma associação clara entre a administração de antipsicóticos em estudos clínicos e epidemiológicos, recomenda-se precaução em doentes que apresentem antecedentes médicos relevantes. A paliperidona deve ser utilizada com precaução em doentes com um tumor preexistente dependente da prolactina.

Hipotensão ortostática

A paliperidona pode induzir hipotensão ortostática em alguns doentes devido à sua atividade bloqueadora alfa-adrenérgica. BYANNLI deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio ou isquemia, irregularidades na condução), doença cerebrovascular ou situações que predisponham o doente a hipotensão (por exemplo desidratação e hipovolemia).

Convulsões

BYANNLI deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de convulsões ou outras condições que possam potencialmente diminuir o limiar convulsivo.

Compromisso renal

As concentrações plasmáticas da paliperidona encontram-se aumentadas em doentes com compromisso renal. Os doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina ≥ 50 ml/min a ≤ 80 ml/min) que estão estabilizados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona ou com a injeção trimestral de palmitato de paliperidona podem fazer a mudança para BYANNLI (ver secção 4.2). A dose de 1000 mg de BYANNLI não é recomendada para doentes com compromisso renal ligeiro. BYANNLI não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). É recomendada precaução caso seja utilizada paliperidona nestes doentes.

Doentes idosos com demência

BYANNLI não foi estudado em doentes idosos com demência. BYANNLI não é recomendado no tratamento de doentes idosos com demência devido ao aumento do risco de mortalidade global e reações adversas cerebrovasculares.

A experiência com risperidona descrita abaixo é considerada válida também para a paliperidona.

Mortalidade global

Numa meta-análise de 17 ensaios clínicos controlados, os doentes idosos com demência tratados com outros antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol, olanzapina e quetiapina, apresentaram um aumento do risco de mortalidade comparativamente ao placebo. Entre os doentes tratados com risperidona, a mortalidade foi de 4% comparativamente com 3,1% com placebo.

Reações adversas cerebrovasculares

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo, verificou-se um risco aproximadamente 3 vezes superior de reações adversas cerebrovasculares na população com demência em tratamento com alguns antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol e olanzapina. O mecanismo associado a este risco aumentado é desconhecido.

Doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy (DCL)

Os médicos devem ponderar os riscos e benefícios quando prescrevem BYANNLI a doentes com Doença de Parkinson ou DCL, dado que ambos os grupos podem apresentar um risco aumentado de SNM, bem como uma maior sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação desta sensibilidade aumentada pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes, para além de sintomas extrapiramidais.

Priapismo

A indução de priapismo foi notificada com medicamentos antipsicóticos (incluindo a paliperidona) com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Os doentes devem ser informados que deverão procurar cuidados médicos urgentes no caso de o priapismo não desaparecer no prazo de 4 horas.

Regulação da temperatura corporal

A disrupção da capacidade do organismo reduzir a temperatura corporal central foi associada aos medicamentos antipsicóticos. Recomendam-se cuidados apropriados ao prescrever BYANNLI a doentes que possam vir a sofrer situações que contribuam para um aumento da temperatura corporal central, como por exemplo exercício físico vigoroso, exposição a calor extremo, toma de medicamentos concomitantes com atividade anticolinérgica ou que estejam sujeitos a desidratação.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Foram notificados casos de TEV com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes em tratamento com antipsicóticos apresentam frequentemente fatores de risco para TEV adquiridos, devem ser identificados todos os possíveis fatores de risco para TEV antes e durante o tratamento com BYANNLI e devem ser consideradas medidas preventivas.

Efeito antiemético

Observou-se um efeito antiemético em estudos pré-clínicos com paliperidona. Caso este efeito ocorra em seres humanos, pode camuflar os sinais e sintomas de sobredosagem de determinados medicamentos ou de patologias como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Administração

Devem ser tomadas precauções para evitar a injeção inadvertida de BYANNLI num vaso sanguíneo.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (SIFI)

Foi observada SIFI durante a cirurgia às cataratas em doentes tratados com medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgico, tais como BYANNLI (ver secção 4.8).

A SIFI pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia. O cirurgião oftálmico deve ser informado da utilização atual ou passada de medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgico antes da cirurgia. O potencial benefício da interrupção da terapêutica bloqueadora alfa 1 antes da cirurgia às cataratas não foi estabelecido e deverá ser ponderado relativamente ao risco de interrupção da terapêutica antipsicótica.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

É recomendada precaução ao prescrever BYANNLI juntamente com medicamentos que prolonguem o intervalo QT, como por exemplo antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) e antiarrítmicos de classe III (por exemplo amiodarona, sotalol), alguns anti-histamínicos, alguns antibióticos (por exemplo fluoroquinolonas), alguns outros antipsicóticos e alguns antimaláricos (por exemplo mefloquina). Esta lista é indicativa e não exaustiva.

Potencial de BYANNLI para afetar outros medicamentos

Não é esperado que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos que são metabolizados por isoenzimas do citocromo P450.

Tendo em conta os efeitos primários da paliperidona no sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.8), BYANNLI deve ser utilizado com precaução em combinação com outros medicamentos de ação central, como por exemplo ansiolíticos, a maioria dos antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. ou álcool.

A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas da dopamina. Caso esta combinação seja considerada necessária, especialmente no caso da doença de Parkinson em fase terminal, deverá ser prescrita a dose mínima eficaz de cada tratamento.

Devido ao seu potencial para induzir hipotensão ortostática (ver secção 4.4), pode ser observado um efeito aditivo quando BYANNLI é administrado com outros medicamentos que apresentem o mesmo potencial, por exemplo, outros antipsicóticos, tricíclicos.

É recomendada precaução quando a paliperidona é associada a outros medicamentos conhecidos por baixarem o limiar convulsivo (ou seja, fenotiazinas ou butirofenonas, tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina - ISRSs, tramadol, mefloquina, etc.).

A administração concomitante de paliperidona oral, comprimidos de libertação prolongada, no estado estacionário (12 mg uma vez por dia) com divalproato de sódio, comprimidos de libertação prolongada (500 mg a 2 000 mg uma vez por dia) não afetou a farmacocinética do valproato no estado estacionário.

Não foi realizado qualquer estudo sobre a interação de BYANNLI e lítio, no entanto, não é provável a ocorrência de uma interação farmacocinética.

Potencial de outros medicamentos para afetar BYANNLI

Os estudos *in vitro* indicam que o CYP2D6 e o CYP3A4 podem estar minimamente envolvidos no metabolismo da paliperidona, mas não existem indicações *in vitro* ou *in vivo* de que estas isoenzimas desempenhem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. A administração concomitante de paliperidona oral com paroxetina, um inibidor potente do CYP2D6, não apresentou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante de paliperidona oral de libertação prolongada, uma vez por dia, com 200 mg de carbamazepina, duas vezes por dia, causou uma diminuição de, aproximadamente, 37% na média da $C_{\text{máx}}$ ao estado estacionário e da AUC da paliperidona. Esta diminuição é causada em grande parte por um aumento de 35% na depuração renal da paliperidona, provavelmente como resultado da indução da glicoproteína P (P-gp) renal pela carbamazepina. Uma pequena redução da quantidade de substância ativa excretada, na forma inalterada, na urina sugere que houve pouco efeito no metabolismo do CYP ou na biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante com carbamazepina. Podem ocorrer reduções acentuadas das concentrações plasmáticas de paliperidona com doses mais elevadas de carbamazepina. No início da administração da carbamazepina, a dose de BYANLI deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. De modo oposto, em caso de descontinuação da carbamazepina, a dose de BYANLI deve ser reavaliada e diminuída, se necessário. A natureza de ação prolongada de BYANLI deve ser considerada.

A administração concomitante de uma dose única de paliperidona oral na forma de comprimido de libertação prolongada de 12 mg com divalproato de sódio, comprimidos de libertação prolongada (dois comprimidos de 500 mg uma vez por dia) resultou no aumento de, aproximadamente, 50% da $C_{\text{máx}}$ e da AUC da paliperidona, provavelmente devido ao aumento da absorção oral. Uma vez que não se observou qualquer efeito na depuração sistêmica, não se espera uma interação clinicamente significativa entre os comprimidos de libertação prolongada de divalproato de sódio e a injeção intramuscular no glúteo de BYANLI. Esta interação não foi estudada com BYANLI.

Utilização concomitante de BYANLI com risperidona ou com paliperidona oral

Uma vez que a paliperidona é o metabolito ativo principal da risperidona, é necessária precaução quando BYANLI é administrado concomitantemente com risperidona ou com paliperidona oral por longos períodos de tempo. Os dados de segurança relativos à utilização concomitante de BYANLI com outros antipsicóticos são limitados.

Uso concomitante de BYANLI com psicoestimulantes

A utilização combinada de psicoestimulantes (ex. metilfenidato) com paliperidona pode levar a sintomas extrapiramidais após alteração de um ou de ambos os tratamentos (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Espera-se que, após uma dose única de BYANLI, a exposição plasmática à paliperidona permaneça até 4 anos (ver secção 5.2). Isto deve ser tido em consideração no início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, considerando uma possível futura gravidez ou aleitamento. BYANLI só deve ser administrada a mulheres que planeiam engravidar se for claramente necessário.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de paliperidona durante a gravidez. O palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular e a paliperidona administrada por via oral não mostraram ser teratogênicos em estudos com animais, mas foram observados outros tipos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a paliperidona estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremores, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

A paliperidona foi detetada no plasma até 18 meses após uma dose única de injeção trimestral de palmitato de paliperidona. Espera-se que, após uma dose única de BYANLI, a exposição plasmática à paliperidona permaneça até 4 anos (ver secção 5.2). A exposição materna a BYANLI antes e

durante a gravidez pode levar a reações adversas no recém-nascido. BYANLI não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário.

Amamentação

A paliperidona é excretada no leite materno numa quantidade tal, que é provável que existam efeitos no lactente amamentado, caso as doses terapêuticas sejam administradas a mulheres a amamentar. Uma vez que se espera que após uma dose única de BYANLI a exposição plasmática à paliperidona permaneça até 4 anos (ver secção 5.2), os lactentes amamentados podem estar em risco, mesmo quando a administração de BYANLI ocorre muito tempo antes da amamentação. Os doentes atualmente em tratamento ou que tenham sido tratados nos últimos 4 anos com BYANLI, não devem amamentar.

Fertilidade

Não se observaram efeitos relevantes nos estudos não clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A paliperidona tem uma influência ligeira ou moderada na capacidade de condução e utilização de máquinas devido ao potencial efeito no sistema nervoso e efeitos visuais, como sedação, sonolência, síncope e visão desfocada (ver secção 4.8). Assim, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até que a sua suscetibilidade individual a BYANLI seja conhecida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente observadas, notificadas em $\geq 5\%$ dos doentes no ensaio clínico em dupla ocultação, aleatorizado com controlo ativo de BYANLI foram infecção das vias respiratórias superiores, reação no local de injeção, aumento de peso, cefaleia e parkinsonismo.

Lista tabular de reações adversas

As seguintes reações adversas são todas aquelas que foram notificadas com paliperidona e cuja frequência por categoria foi estimada a partir dos ensaios clínicos com palmitato de paliperidona. São aplicados os seguintes termos e frequências: *muito frequentes* ($\geq 1/10$); *frequentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *pouco frequentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *raros* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); *muito raros* ($< 1/10\ 000$) e *desconhecido* (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido ^a
Infeções e infestações		infecção das vias respiratórias superiores, infecção do trato urinário, vírus influenza	pneumonia, bronquite, infecção das vias respiratórias, sinusite, cistite, infecção do ouvido, amigdalite, onicomicose, celulite, abscesso subcutâneo	infecção ocular, acarodermatite	
Doenças do sangue e do sistema linfático			redução da contagem dos glóbulos brancos, anemia	neutropenia, trombocitopenia, aumento da contagem dos eosinófilos	agranulocitose

Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade		reação anafilática
Doenças endócrinas		hiperprolactinemia ^b		secreção inapropriada de hormona antidiurética, presença de glucose na urina	
Doenças do metabolismo e da nutrição		hiperglicemia, aumento de peso, diminuição de peso, diminuição do apetite	diabetes <i>mellitus</i> ^d , hiperinsulinemia, aumento do apetite, anorexia, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento de colesterol no sangue	cetoacidose diabética, hipoglicemia, polidipsia	intoxicação por água
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia ^e	agitação, depressão, ansiedade	distúrbios do sono, mania, diminuição da libido, nervosismo, pesadelos	catatonia, estado confusional, sonambulismo, diminuição da manifestação de emoções, anorgasmia	perturbações alimentares ligadas ao sono
Doenças do sistema nervoso		parkinsonismo ^c , acatisia ^c , sedação/ sonolência, distonia ^c , tonturas, discinesia ^c , tremores, cefaleia	discinesia tardia, síncope, hiperatividade psicomotora, tonturas posturais, distúrbios de atenção, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome maligna dos neurolépticos, isquemia cerebral, sem resposta a estímulos, perda de consciência, diminuição do nível de consciência, convulsões ^e , distúrbios de equilíbrio, coordenação anormal, titubação da cabeça	coma diabético
Afeções oculares			visão turva, conjuntivite, olho seco	glaucoma, distúrbios do movimento ocular, crises oculogiras, fotofobia, aumento do lacrimejo, hiperemia ocular	síndrome da íris flácida (intraoperatória)
Afeções do ouvido e do labirinto			vertigens, zumbido, dor de ouvido		
Cardiopatias		taquicardia	bloqueio auriculoventricular, distúrbios na condução, QT prolongado no eletrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, eletrocardiograma anormal, palpitações	fibrilhação auricular, arritmia sinusal	
Vasculopatias		hipertensão	hipotensão, hipotensão ortostática	embolismo pulmonar, trombose venosa, rubor	isquemia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse, congestão nasal	dispneia, dor faringolaríngea, epistaxes	síndrome da apneia do sono, congestão pulmonar, congestão das vias respiratórias, crepitações, sibilos	hiperventilação, pneumonia por aspiração, disфонia

Doenças gastrointestinais		dor abdominal, vômitos, náusea, obstipação, diarreia, dispepsia, dor de dentes	desconforto abdominal, gastroenterite, disfagia, boca seca, flatulência	pancreatite, obstrução intestinal, língua inchada, incontinência fecal, fecaloma, queilite	íleo
Afeções hepatobiliares		aumento das transaminases	aumento da gama-glutamilttransferase, aumento de enzimas hepáticas		icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			urticária, prurido, erupção cutânea, alopecia, eczema, pele seca, eritema, acne	erupção medicamentosa, hiperqueratose, dermatite seborreica, caspa	síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, angioedema, descoloração da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dor musculoesquelética, dorsalgia, artralgia	aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, espasmos musculares, rigidez articular, fraqueza muscular	rabdomiólise, inchaço das articulações	postura anormal
Doenças renais e urinárias			incontinência urinária, polaquíúria, disúria	retenção urinária	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama		amenorreia	disfunção erétil, alterações da ejaculação, alterações menstruais ^e , ginecomastia, galactorreia, disfunção sexual, mastalgia	priapismo, desconforto mamário, ingurgitamento mamário, aumento mamário, corrimento vaginal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		pirexia, astenia, fadiga, reação no local de injeção	edema da face, edema ^c , aumento da temperatura corporal, alteração da marcha, dor no peito, desconforto no peito, mal-estar generalizado, endurecimento	hipotermia, arrepios, sede, síndrome de privação de fármacos, abscesso no local de injeção, celulite no local de injeção, quisto no local da injeção, hematoma no local de injeção	diminuição da temperatura corporal, necrose no local de injeção, úlcera no local de injeção
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			queda		

^a A frequência das reações adversas é qualificada como “Desconhecida” uma vez que não foram observadas nos ensaios clínicos com palmitato de paliperidona. Estas reações adversas resultaram de notificações espontâneas pós-comercialização e a frequência não pode ser determinada, ou resultaram de dados de risperidona (qualquer formulação) ou paliperidona oral em ensaios clínicos e/ou notificações pós-comercialização.

^b Consultar abaixo “Hiperprolactinemia”.

^c Consultar abaixo “Sintomas extrapiramidais”.

^d Em ensaios controlados por placebo, foi notificada diabetes mellitus em 0,32% dos indivíduos tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona comparativamente a uma taxa de 0,39% do grupo placebo. A incidência global de todos os ensaios clínicos foi de 0,65% em todos os indivíduos tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona.

^e **Insónia inclui:** insónia inicial, insónia intermédia; **Convulsão inclui:** crises tónico-clónicas generalizadas; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível; **Alterações menstruais inclui:** atraso na menstruação, menstruação irregular, oligomenorreia.

Efeitos indesejáveis observados com formulações de risperidona

A paliperidona é um metabolito ativo da risperidona, portanto, os perfis de reações adversas destes compostos (incluindo das formulações oral e injetável) são relevantes um para o outro.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reação anafilática

Foram notificados casos raros de reação anafilática após injeção mensal com palmitato de paliperidona durante a experiência pós-comercialização em doentes que previamente toleraram risperidona oral e paliperidona oral (ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

No ensaio clínico de BYANNLI, 10,7% dos indivíduos notificaram reações adversas relacionadas com o local de injeção (4,5% dos indivíduos tratados com o comparador de palmitato de paliperidona injetável trimestral). Nenhum destes acontecimentos foi grave ou conduziu a descontinuação. Com base nos dados clínicos dos investigadores, reações como endurecimento, vermelhidão e inchaço foram inexistentes ou ligeiras em $\geq 95\%$ das avaliações. A dor no local de injeção avaliada pelo indivíduo, com base numa escala visual analógica, foi reduzida e diminuiu em intensidade ao longo do tempo.

Sintomas extrapiramidais (EPS)

No ensaio clínico de BYANNLI, foi notificado acatisia, discinesia, distonia, parkinsonismo e tremores em 3,6%, 1,5%, 0,6%, 5,0% e 0,2% dos indivíduos, respetivamente.

Os EPS incluíram uma análise agrupada dos seguintes termos: parkinsonismo (inclui afeção extrapiramidal, sintomas extrapiramidais, fenómeno on-off, doença de Parkinson, crises de Parkinson, hipersecreção salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, sialorreia, rigidez em roda dentada, bradicinesia, hipocinesia, face tipo “máscara”, tensão muscular, acinesia, rigidez da nuca, rigidez muscular, marcha parkinsonica, reflexo da glabella anormal, tremor de repouso parkinsonico), acatisia (inclui acatisia, inquietação, hipercinesia e síndrome das pernas inquietas), discinesia (inclui discinesia, coreia, alterações dos movimentos, espasmos musculares, coreoatetose, atetose, e mioclonus), distonia (inclui distonia, espasmo cervical, emprostotono, crise oculogírica, distonia oromandibular, riso sardónico, tetania, hipertonia, torcicolo, contração muscular involuntária, contratura muscular, blefaroespasmo, rotação ocular, paralisia da língua, espasmo facial, laringoespasmos, miotonia, opistótonos, espasmo da orofaringe, pleurotonus, espasmo da língua e trismus) e tremores (inclui tremor, tremor de ação).

Alterações do peso corporal

No ensaio clínico de 12 meses de BYANNLI, o número de indivíduos com alteração percentual anormal do peso entre o nível basal com dupla-ocultação e o final do estudo em dupla-ocultação é apresentado na tabela abaixo. A média global de alteração do peso entre o nível basal com dupla ocultação e o final do estudo em dupla ocultação foi de +0,10 kg para o grupo de BYANNLI e +0,96 kg para o grupo de palmitato de paliperidona trimestral. Em indivíduos com idades entre 18 a 25 anos, foi observada uma média (DP) de alteração do peso de -0,65 (4,955) kg para o grupo de BYANNLI e +4,33 (7,112) kg no grupo de palmitato de paliperidona trimestral. Nos indivíduos com excesso de peso (IMC 25 a < 30), foi observada uma média de alteração do peso de -0,53 kg no grupo de BYANNLI e +1,15 kg no grupo de palmitato de paliperidona trimestral.

Número de doentes com alteração percentual anormal do peso entre o nível basal e o final do estudo (dupla-ocultação)

Alteração percentual do peso	PP3M ¹ (N = 219)	BYANNLI (N = 473)
Diminuição $\geq 7\%$	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Aumento $\geq 7\%$	29 (13,2%)	50 (10,6%)

¹ PP3M – injeção trimestral de palmitato de paliperidona

Hiperprolactinemia

No ensaio clínico de 12 meses de BYANLI, a média (DP) da alteração em relação ao nível basal em dupla-ocultação nos níveis de prolactina foi de -2,19 (13,61) µg/l para os homens e -4,83 (34,39) µg/l para as mulheres no grupo com palmitato de paliperidona semestral e no grupo com palmitato de paliperidona trimestral foi de 1,56 (19,08) µg/l para os homens e 9,03 (40,94) µg/l para as mulheres. Durante a fase de dupla-ocultação, 3 mulheres (4,3%) do grupo de palmitato de paliperidona trimestral e 5 mulheres (3,3%) no grupo de palmitato de paliperidona semestral tiveram amenorreia.

Efeitos de classe

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular), morte súbita inexplicável, paragem cardíaca e Torsade de pointes com antipsicóticos.

Foram notificados casos de TEV, incluindo casos de embolia pulmonar e de trombose venosa profunda, com medicamentos antipsicóticos (frequência desconhecida).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

De uma maneira geral, os sinais e sintomas esperados são os resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da paliperidona, isto é, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, prolongamento do intervalo QT e sintomas extrapiramidais. Foi notificada a ocorrência de Torsade de pointes e fibrilhação ventricular relacionada com sobredosagem de paliperidona oral num doente. Em caso de sobredosagem aguda, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos.

Gestão

A natureza de ação prolongada de BYANLI e a semivida de eliminação prolongada da paliperidona, aquando da avaliação das necessidades de tratamento e recuperação devem ser consideradas. Não existe um antídoto específico para a paliperidona. Devem ser utilizadas medidas de suporte gerais. Deve estabelecer-se e manter-se uma via respiratória desimpedida e assegurar uma oxigenação e ventilação adequadas.

A monitorização cardiovascular deve ser iniciada imediatamente e deve incluir uma monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados através de medidas apropriadas, tais como fluido intravenoso e/ou agentes simpatomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais graves, devem ser administrados agentes anticolinérgicos. A supervisão e monitorização atentas devem ser mantidas até à recuperação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, outros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13

BYANNLI contém uma mistura racémica de (+)- e (-)- de paliperidona.

Mecanismo de ação

A paliperidona é um bloqueador seletivo dos efeitos da monoamina, cujas propriedades farmacológicas são diferentes das dos neurolépticos tradicionais. A paliperidona liga-se fortemente aos recetores serotoninérgicos 5-HT₂- e dopaminérgicos D₂. A paliperidona também bloqueia os recetores alfa 1-adrenérgicos e, em menor extensão, os recetores histaminérgicos H₁ e alfa 2-adrenérgicos. A atividade farmacológica dos enantiómeros (+)- e (-)- da paliperidona é qualitativa e quantitativamente semelhante.

A paliperidona não se liga aos recetores colinérgicos. Embora a paliperidona seja um forte antagonista D₂, o que leva a crer que alivia os sintomas da esquizofrenia, causa menos catalepsia e reduz a função motora em menor extensão do que os neurolépticos tradicionais. O controlo do antagonismo central da serotonina pode reduzir a tendência da paliperidona em causar efeitos indesejáveis extrapiramidais.

Eficácia clínica

A eficácia de BYANNLI para o tratamento da esquizofrenia em doentes que tinham previamente sido adequadamente tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona durante, pelo menos, 4 meses ou a injeção trimestral de palmitato de paliperidona durante, pelo menos, um ciclo de injeção trimestral foi avaliada num estudo multicêntrico de Fase 3, intervencional, de não inferioridade, aleatorizado, de dupla ocultação, de grupos paralelos com controlo ativo, em doentes adultos. O resultado primário foi o tempo até à recaída.

O estudo consistiu numa fase em regime aberto, que incluiu as fases de seleção, transição e manutenção, seguidas por uma fase de 12 meses de dupla ocultação na qual os doentes foram aleatorizados para receberem BYANNLI ou injeção trimestral de palmitato de paliperidona. 702 doentes adequadamente tratados foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem BYANNLI (478 doentes) ou injeção trimestral de palmitato de paliperidona (224 doentes). Os doentes receberam 2 ciclos de injeções de BYANNLI (4 injeções no total; BYANNLI com placebo alternado) ou 4 injeções de injeção trimestral de palmitato de paliperidona em intervalos de 3 meses, com consultas agendadas regulares entre injeções ao longo dos 12 meses de duração do estudo. O ajuste da dose não era permitido durante a fase de dupla ocultação. Os doentes mantinham-se nesta fase até apresentarem umarecaída, cumprirem os critérios de descontinuação/retirada ou à conclusão do estudo.

7,5% dos doentes do grupo de tratamento de BYANNLI e 4,9% dos doentes do grupo de tratamento com injetável trimestral de palmitato de paliperidona apresentaram uma recaída na fase de dupla ocultação de 12 meses com a diferença estimada de Kaplan-Meier (BYANNLI – injeção de palmitato de paliperidona trimestral) de 2,9% (95% IC: -1,1% a 6,8%). A curva de Kaplan-Meier (com bandas de confiança de 95% ponto-a-ponto) relativa ao tempo desde a aleatorização até recaída iminente durante a fase de 12 meses de dupla ocultação, com controlo ativo para BYANNLI 700 e 1000 mg e injeção trimestral de palmitato de paliperidona de 350 mg e 525 mg é apresentada na Figura 1.

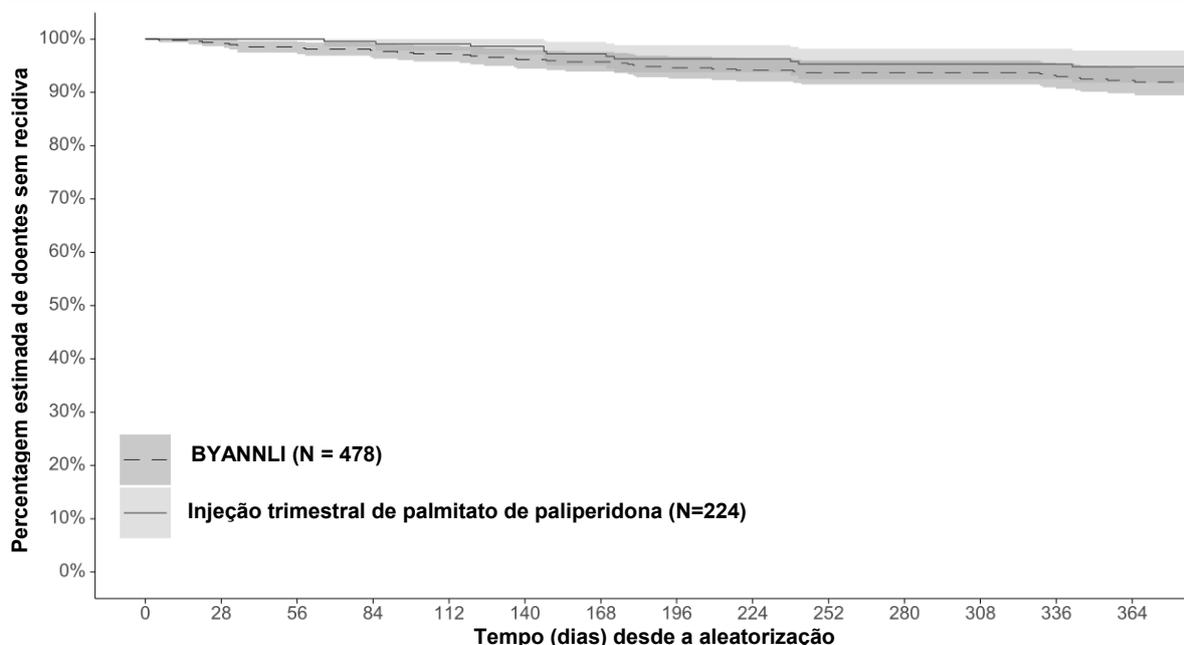


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier (com bandas de confiança pontuais de 95%) da porcentagem de doentes sem recaída

Os resultados de eficácia foram consistentes entre os subgrupos populacionais (sexo, idade e raça) em ambos os braços de tratamento.

Foi determinada que a eficácia de BYANLI foi não-inferior à eficácia da injeção trimestral de palmitato de paliperidona em adultos com um diagnóstico de esquizofrenia segundo o DSM-5. O limite superior do IC de 95% (6,8%) foi inferior a 10%, a margem de não inferioridade pré-especificada.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com BYANLI em todos os subgrupos da população pediátrica com esquizofrenia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de BYANLI é apresentada apenas após administração no glúteo.

Absorção e distribuição

Devido à sua solubilidade em água ser extremamente reduzida, a formulação semestral de palmitato de paliperidona dissolve-se lentamente após a injeção intramuscular, antes de ser hidrolisado em paliperidona e absorvido pela circulação sistêmica. A libertação da substância ativa após uma única dose de injeção trimestral de palmitato de paliperidona começa logo no dia 1 e dura, pelo menos, 18 meses. Espera-se que a libertação de BYANLI dure mais tempo. As concentrações plasmáticas de paliperidona foram apenas estudadas até 6 meses após a administração de BYANLI. Com base em simulações de farmacocinética na população, é estimado que as concentrações de paliperidona permaneçam no plasma até aproximadamente 4 anos, após uma dose única de 1000 mg de BYANLI. Espera-se que a concentração de paliperidona que permanece em circulação, aproximadamente 4 anos após uma dose única de 1000 mg de BYANLI seja baixa (<1% dos níveis médios no estado estacionário).

Os dados apresentados neste parágrafo são baseados numa análise farmacocinética populacional. Após uma única injeção intramuscular no glúteo de BYANNLI em doses de 700 e 1000 mg, as concentrações plasmáticas de paliperidona aumentam gradualmente até atingir as concentrações máximas plasmáticas previstas nos dias 33 e 35, respetivamente. O perfil de libertação e o regime posológico de BYANNLI resultam em concentrações terapêuticas sustentadas ao longo de 6 meses. A $C_{\text{máx}}$ e a AUC_{6meses} de BYANNLI foram aproximadamente proporcionais à dose no intervalo de 700-1000 mg. A relação mediana “pico/vale” no estado estacionário é de aproximadamente 3,0.

A ligação da paliperidona racémica às proteínas plasmáticas é de 74%.

Biotransformação e eliminação

Num estudo com ^{14}C -paliperidona oral de libertação imediata, uma semana após a administração de uma dose oral única de 1 mg de ^{14}C -paliperidona de libertação imediata, 59% da dose foi excretada inalterada na urina, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada pelo fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Foram identificadas quatro vias metabólicas *in vivo*, nenhuma das quais foi responsável por mais de 10% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e cisão benzisoxazólica. Embora os estudos *in vitro* sugerissem um papel para o CYP2D6 e para o CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não existem evidências *in vivo* de que estas isoenzimas desempenhem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. As análises farmacocinéticas populacionais não indicam uma diferença perceptível entre metabolizadores extensos e metabolizadores fracos de substratos do CYP2D6, na depuração aparente da paliperidona após administração da paliperidona oral. Estudos *in vitro* nos microsomas hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe substancialmente o metabolismo de medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5.

Estudos *in vitro* demonstraram que a paliperidona, em concentrações elevadas, é um substrato da P-gp e um inibidor fraco da P-gp. Não estão disponíveis dados *in vivo* e a relevância clínica é desconhecida.

Com base na análise farmacocinética populacional, estima-se que a mediana aparente da semivida da paliperidona após a administração de BYANNLI no glúteo, em doses de 700 e 1000 mg, seja de 148 e 159 dias, respetivamente.

Injeção semestral de palmitato de paliperidona de ação prolongada versus outras formulações de paliperidona

BYANNLI foi concebido para libertar paliperidona durante um período de 6 meses, em comparação com os medicamentos mensais e trimestrais, administrados todos os meses ou em intervalos de três meses, respetivamente. As doses de 700 mg e 1000 mg de BYANNLI resultam em intervalos de exposição à paliperidona semelhantes aos obtidos com doses correspondentes de injeções mensais ou trimestrais de palmitato de paliperidona ou doses correspondentes de paliperidona em comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Embora BYANNLI não tenha sido estudado em doentes com compromisso hepático, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Num estudo com paliperidona oral realizado em indivíduos com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh), as concentrações plasmáticas de paliperidona livre foram semelhantes às encontradas em indivíduos saudáveis. A paliperidona não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Compromisso renal

BYANNLI não foi sistematicamente estudado em doentes com compromisso renal. A distribuição de uma dose única oral de 3 mg de paliperidona, em comprimidos de libertação prolongada, foi estudada

em indivíduos com diferentes graus de função renal. A eliminação da paliperidona diminuiu com a redução da depuração da creatinina estimada. A depuração total de paliperidona foi reduzida em indivíduos com compromisso da função renal em 32%, em média, no caso de compromisso renal ligeiro ($ClCr = 50$ a ≤ 80 ml/min), 64% no caso de compromisso renal moderado ($ClCr = 30$ a ≤ 50 ml/min) e 71% no caso de compromisso renal grave ($ClCr = 10$ a < 30 ml/min), correspondendo a um aumento médio da exposição (AUC_{inf}) em 1,5, 2,6 e 4,8 vezes, respetivamente, quando comparado com indivíduos saudáveis.

Idosos

A análise farmacocinética populacional não revelou qualquer indício de diferenças na farmacocinética relacionadas com a idade.

Índice de Massa Corporal (IMC)/Peso corporal

Foi observada uma $C_{máx}$ inferior em indivíduos com excesso de peso ou obesos. No estado estacionário aparente com BYANLI, as concentrações mínimas foram semelhantes entre os indivíduos com peso normal, excesso de peso e obesos.

Raça

A análise farmacocinética não revelou qualquer indício de diferença clinicamente relevante na farmacocinética entre raças.

Sexo

A análise farmacocinética populacional não revelou qualquer indício de diferenças na farmacocinética relacionadas com o sexo.

Hábitos tabágicos

Com base nos estudos *in vitro* que utilizaram enzimas hepáticas humanas, verificou-se que a paliperidona não é um substrato para o CYP1A2; assim, o tabagismo não deverá exercer qualquer efeito na farmacocinética da paliperidona. O efeito do tabagismo na farmacocinética da paliperidona não foi estudado com BYANLI. Uma análise farmacocinética populacional baseada nos dados de paliperidona oral, em comprimidos de libertação prolongada, revelou uma exposição ligeiramente inferior à paliperidona nos fumadores, quando comparado com não fumadores. É provável que a diferença não seja clinicamente relevante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida de palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular (formulação mensal) e de paliperidona administrada oralmente, realizados em ratos e cães, demonstraram principalmente efeitos farmacológicos, tais como sedação e efeitos mediados pela prolactina nas glândulas mamárias e genitais. Em animais tratados com palmitato de paliperidona, foi observada uma reação inflamatória no local da injeção intramuscular. Ocasionalmente ocorreu a formação de abscessos.

Em estudos de reprodução em ratos realizados com a risperidona oral, a qual é extensivamente convertida em paliperidona nos ratos e nos seres humanos, foram observados efeitos adversos no peso aquando do nascimento e na sobrevivência das crias. Não foi observada embriotoxicidade ou malformações após a administração intramuscular de palmitato de paliperidona em fêmeas de rato grávidas até à dose máxima (160 mg/kg/dia), correspondente a 1,6 vezes o nível de exposição em seres humanos com a dose máxima recomendada de 1000 mg. Outros antagonistas da dopamina, quando administrados em fêmeas grávidas, causaram efeitos negativos na aprendizagem e desenvolvimento motor das crias.

O palmitato de paliperidona e a paliperidona não foram genotóxicos. Nos estudos de carcinogenicidade oral da risperidona realizados em ratos e ratinhos, foram observados aumentos dos adenomas da glândula pituitária (ratinhos), adenomas das glândulas endócrinas pancreáticas (ratos) e adenomas das glândulas mamárias (ambas as espécies). O potencial carcinogénico do palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular foi avaliado em ratos. Ocorreu um aumento estatisticamente significativo dos adenocarcinomas das glândulas mamárias em ratos fêmea com as doses de 10, 30 e 60 mg/kg/mês. Os ratos macho apresentaram um aumento estatisticamente significativo dos adenomas das glândulas mamárias e dos carcinomas com as doses de 30 e 60 mg/kg/mês, correspondentes a 0,3 e 0,6 vezes o nível de exposição em seres humanos com a dose máxima recomendada de 1000 mg. Estes tumores podem estar relacionados com o antagonismo prolongado dos recetores D2 da dopamina e com a hiperprolactinemia. É desconhecida a relevância destes dados tumorais detetados em roedores em termos de risco para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 20
Polietilenoglicol 4 000
Ácido cítrico mono-hidratado
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Transporte e conserve na posição horizontal. Consulte as setas na embalagem exterior do medicamento para obter a orientação adequada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

700 mg

Suspensão de 3,5 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, uma haste do êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de parede fina de 1½ polegadas, calibre 20G (0,9 mm × 38 mm).

1000 mg

Suspensão de 5 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, uma haste do êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de parede fina de 1½ polegadas, calibre 20G (0,9 mm × 38 mm).

Apresentações:

A embalagem contém 1 seringa pré-cheia e 1 agulha

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Transporte e conserve este medicamento na horizontal para melhorar a capacidade de ressuspensão deste medicamento altamente concentrado e evitar a obstrução da agulha.

Agite a seringa vigorosamente durante, pelo menos, 15 segundos, descanse por breves instantes e, em seguida, agite novamente durante 15 segundos. A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da injeção. Se estiver bem misturado, o medicamento apresenta-se uniforme, espesso e branco leitoso.

As instruções de utilização e manuseamento de BYANLI são fornecidas no folheto informativo (*Ver Informação destinada aos profissionais de saúde*).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1453/007

EU/1/20/1453/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de junho de 2020

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BYANNLI 700 mg suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 700 mg de paliperidona (sob a forma de palmitato de paliperidona)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 20, polietilenoglicol 4000, ácido cítrico mono-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de libertação prolongada

1 seringa pré-cheia de 3,5 ml

1 agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular no glúteo



Administrar em intervalos de 6 meses



Agitar a seringa VIGOROSAMENTE num movimento para cima e para baixo, durante 15 segundos e depois repetir

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Administrar apenas utilizando a agulha fornecida na embalagem.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Transportar e conservar com ESTE LADO PARA CIMA
MANTER NA HORIZONTAL

PARA CIMA

Inserir setas a apontar para cima

PARA BAIXO

Transportar e conservar com ESTE LADO PARA BAIXO

MANTER NA HORIZONTAL

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1453/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

BYANNLI 700 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DA BANDEJA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

BYANNLI 700 mg injetável
paliperidona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTROS

Requer agitação específica para evitar a obstrução.
Ler *Informação destinada aos profissionais de saúde*.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BYANNLI 700 mg injetável
paliperidona

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IM no glúteo



Agitar vigorosamente

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

700 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BYANNLI 1000 mg suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 1000 mg de paliperidona (sob a forma de palmitato de paliperidona)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 20, polietilenoglicol 4000, ácido cítrico mono-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia de 5 ml
1 agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular no glúteo



Administrar em intervalos de 6 meses



Agitar a seringa **VIGOROSAMENTE** num movimento para cima e para baixo, durante 15 segundos e depois repetir

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Administrar apenas utilizando a agulha fornecida na embalagem.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Transportar e conservar com ESTE LADO PARA CIMA
MANTER NA HORIZONTAL
PARA CIMA

Inserir setas a apontar para cima

PARA BAIXO

Transportar e conservar com ESTE LADO PARA BAIXO
MANTER NA HORIZONTAL

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1453/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

BYANNLI 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DA BANDEJA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

BYANNLI 1000 mg injetável
paliperidona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTRAS

Requer agitação específica para evitar a obstrução.
Ler *Informação destinada aos profissionais de saúde*.

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BYANNLI 1000 mg injetável
paliperidona

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IM no glúteo



Agitar vigorosamente

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

BYANNLI 700 mg suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia
BYANNLI 1000 mg suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia
paliperidona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é BYANNLI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar BYANNLI
3. Como utilizar BYANNLI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar BYANNLI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BYANNLI e para que é utilizado

BYANNLI contém a substância ativa paliperidona que pertence à classe dos medicamentos antipsicóticos.

BYANNLI é utilizado como tratamento de manutenção dos sintomas da esquizofrenia em doentes adultos.

Se tiver respondido bem ao tratamento com a injeção de palmitato de paliperidona administrada uma vez por mês ou uma vez em intervalos de três meses, o seu médico poderá iniciar o tratamento com BYANNLI.

A esquizofrenia é uma doença que apresenta sintomas “positivos” e “negativos”. Os sintomas positivos referem-se a um excesso de sintomas que normalmente não se encontram presentes. Por exemplo, uma pessoa com esquizofrenia pode ouvir vozes ou ver coisas que não existem (chamadas alucinações), acreditar em coisas que não são reais (chamados delírios) ou sentir desconfiança fora do normal, em relação aos outros. Os sintomas negativos referem-se à ausência de comportamentos ou sentimentos que estão normalmente presentes. Por exemplo, uma pessoa com esquizofrenia pode parecer retraída e pode não apresentar qualquer resposta emocional ou ter dificuldade em exprimir-se de forma clara e lógica. As pessoas com esta doença também podem sentir-se deprimidas, ansiosas, culpadas ou tensas.

BYANNLI pode ajudar a aliviar os sintomas da sua doença ou prevenir que os sintomas se voltem a manifestar.

2. O que precisa de saber antes de utilizar BYANNLI

Não utilize BYANNLI

- se tem alergia à paliperidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia à risperidona.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar BYANNLI.

Este medicamento não foi estudado em doentes idosos com demência. No entanto, doentes idosos com demência, tratados com outros medicamentos semelhantes, podem ter um risco aumentado de acidente vascular cerebral ou morte (ver secção 4).

Todos os medicamentos apresentam efeitos indesejáveis e alguns dos efeitos indesejáveis deste medicamento podem piorar os sintomas de outras doenças. Por esse motivo, é importante consultar o seu médico relativamente a qualquer uma das doenças seguintes, uma vez que podem piorar durante o tratamento com este medicamento:

- se tiver doença de Parkinson
- se tiver um tipo de demência chamada “demência de corpos de Lewy”
- se alguma vez lhe tiver sido diagnosticada uma doença cujos sintomas incluem temperatura aumentada e rigidez muscular (também conhecida como Síndrome Maligna dos Neurolépticos)
- se alguma vez teve espasmos ou movimentos involuntários que não consegue controlar na face, língua ou outras partes do corpo (Discinesia Tardia)
- se sabe que teve no passado baixos níveis de glóbulos brancos no sangue (que podem ou não ter sido provocados por outros medicamentos)
- se for diabético ou apresentar predisposição para diabetes
- se tiver tido cancro da mama ou um tumor da glândula pituitária no cérebro
- se tiver uma doença cardíaca ou se estiver a fazer tratamento para doença cardíaca que predisponha a uma tensão arterial baixa
- se tiver tensão arterial baixa quando se levanta ou senta repentinamente
- se tiver história de convulsões
- se tiver problemas de rins
- se tiver problemas de fígado
- se apresentar uma ereção prolongada e/ou dolorosa
- se tiver dificuldade em controlar a temperatura corporal ou tiver muito calor
- se tiver níveis anormalmente altos de hormona prolactina no sangue ou se tiver um possível tumor dependente da prolactina
- se tiver ou alguém da sua família tiver antecedentes de coágulos sanguíneos, uma vez que os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos.

Se sofre de alguma destas situações, fale com o seu médico, pois este pode querer ajustar a sua dose ou fazer o seu acompanhamento durante algum tempo.

Uma vez que um número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos, necessários para combater as infeções, foi muito raramente observado em doentes a tomar este medicamento, o seu médico poderá verificar a contagem de glóbulos brancos no seu sangue.

Mesmo que tenha tolerado previamente paliperidona oral ou risperidona oral, podem ocorrer raramente reações alérgicas após a administração de injeções de BYANLI. Procure assistência médica imediatamente se apresentar erupção da pele, inchaço da garganta, comichão ou problemas em respirar, dado que estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.

Este medicamento pode causar aumento ou perda de peso. Alterações significativas de peso podem afetar negativamente a sua saúde. O seu médico deve avaliar regularmente o seu peso corporal.

Uma vez que a diabetes *mellitus* ou o agravamento da diabetes *mellitus* preexistente tem sido observada em doentes a tomar este medicamento, o seu médico deve avaliar os sinais associados a níveis elevados de açúcar no sangue. Nos doentes com diabetes *mellitus* preexistente, os níveis de açúcar no sangue devem ser regularmente monitorizados.

Uma vez que este medicamento pode diminuir a sua vontade de vomitar, existe a possibilidade de poder camuflar a resposta normal do organismo à ingestão de substâncias tóxicas ou outras doenças médicas.

Operações às cataratas

Se está a planear fazer uma operação ao olho, certifique-se de que informa o seu oftalmologista que está a tomar este medicamento. Isto é importante porque, durante uma operação à catarata no olho devido a turvação do cristalino:

- a pupila (o círculo preto no meio do olho) pode não aumentar de tamanho conforme necessário,
- a íris (a parte colorida do olho) pode tornar-se flácida durante a cirurgia e conduzir a lesão no olho.

Crianças e adolescentes

Não utilize este medicamento em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Não é conhecido se este medicamento é seguro e eficaz nestes doentes.

Outros medicamentos e BYANNLI

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar este medicamento com carbamazepina (um antiepilético e estabilizador do humor) pode necessitar de uma alteração da sua dose deste medicamento.

Uma vez que este medicamento atua principalmente ao nível do cérebro, a utilização de outros medicamentos que também exerçam a sua ação no cérebro pode provocar aumento dos efeitos indesejáveis, tais como sonolência ou outros efeitos no cérebro como outros medicamentos psiquiátricos, opioides, anti-histamínicos e medicamentos para dormir.

Informe o seu médico se tomar este medicamento enquanto estiver também a tomar risperidona ou paliperidona oral por longos períodos de tempo. Pode necessitar de uma alteração da sua dose de BYANNLI.

Dado que este medicamento pode baixar a tensão arterial, deve ter-se cuidado quando este é utilizado com outros medicamentos que também provocam descida da tensão arterial.

Este medicamento pode diminuir o efeito dos medicamentos utilizados contra a doença de Parkinson e síndrome das pernas inquietas (por exemplo, levodopa).

Este medicamento pode provocar uma alteração anormal no eletrocardiograma (ECG), demonstrando um prolongamento do período para a deslocação de um impulso elétrico ao longo de determinada parte do coração (conhecido como “prolongamento do intervalo QT”). Outros medicamentos que apresentam este efeito incluem alguns medicamentos utilizados para o tratamento do ritmo cardíaco ou de infeções e outros antipsicóticos.

Se tiver história de convulsões, este medicamento pode aumentar o risco da sua ocorrência. Outros medicamentos que apresentam este efeito incluem alguns medicamentos utilizados para o tratamento da depressão ou de infeções e outros antipsicóticos.

BYANNLI deve ser utilizado com precaução com medicamentos que aumentem a atividade do sistema nervoso central (psicoestimulantes, como o metilfenidato).

BYANNLI com álcool

Deve ser evitado o consumo de álcool.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Mulheres com potencial para engravidar

É esperado que uma dose única deste medicamento permaneça no organismo até 4 anos, o que pode ser um risco para o bebé. Como tal, BYANNLI só deve ser usado em mulheres que planeiam ter um bebé, se claramente necessário.

Gravidez

Não deve utilizar este medicamento durante a gravidez a não ser que tal tenha sido discutido com o seu médico. Em recém-nascidos cujas mães utilizaram este medicamento no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados e se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas procure cuidados médicos para o seu bebé.

Aleitamento

Este medicamento pode ser transmitido da mãe para o bebé através do leite materno e pode prejudicar o bebé mesmo depois de um longo período após a última dose. Assim, não deve amamentar se estiver a usar ou tiver usado este medicamento nos últimos 4 anos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com este medicamento podem ocorrer tonturas, cansaço extremo e problemas de visão (ver secção 4). Este facto deve ser considerado quando é necessário estar totalmente alerta, por exemplo, na condução de veículos ou utilização de máquinas.

BYANNLI contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar BYANNLI

Este medicamento é administrado pelo seu médico ou por outro profissional de saúde. O seu médico irá indicar-lhe quando necessita da próxima injeção. É importante não se esquecer da sua dose agendada. Caso não consiga comparecer na consulta médica, certifique-se de que contacta o seu médico imediatamente para agendar outra consulta, assim que possível.

Írá receber uma injeção de BYANNLI nas nádegas em intervalos de 6 meses.

Dependendo dos seus sintomas, o seu médico pode aumentar ou diminuir a quantidade de medicamento recebida, aquando da sua próxima injeção agendada.

Doentes com problemas de rins

Se tem problemas renais ligeiros, o seu médico irá determinar se BYANNLI é apropriado com base na dose da injeção mensal ou trimestral de palmitato de paliperidona que tem recebido. A dose de 1000 mg de BYANNLI não é recomendada.

Se tem problemas de rins moderados ou graves, este medicamento não deve ser utilizado.

Idosos

O seu médico poderá ajustar a sua dose de medicamento se a sua função renal for reduzida.

Se lhe for administrado mais BYANNLI do que é necessário

Este medicamento ser-lhe-á administrado sob supervisão médica, pelo que é improvável que lhe seja administrada uma dose excessiva.

Os doentes que tenham recebido demasiada paliperidona podem sentir os seguintes sintomas: sonolência ou sedação, ritmo do coração acelerado, tensão arterial baixa, um eletrocardiograma anormal (registo da atividade elétrica do ritmo cardíaco) ou movimentos lentos ou anormais da face, corpo, braços ou pernas.

Se parar de utilizar BYANNLI

Se parar de receber as suas injeções, os seus sintomas de esquizofrenia podem agravar-se. Não deve parar de utilizar este medicamento a não ser que o seu médico assim o indique.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, poderá necessitar de tratamento médico imediato. Fale com o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo imediatamente:

- Coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas. Isto é raro (pode afetar 1 em 1000 pessoas). Os sintomas incluem:
 - inchaço, dor e vermelhidão na perna (trombose venosa profunda),
 - dor no peito e dificuldade em respirar devido a coágulos que se deslocaram pelos vasos sanguíneos até aos pulmões – (embolia pulmonar).
- Sinais de um acidente vascular cerebral, a frequência é desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Os sintomas incluem:
 - súbita mudança do estado mental
 - súbita fraqueza ou dormência da face, braços ou pernas, especialmente de um dos lados, ou fala arrastada, mesmo que por um curto período de tempo.
- Síndrome Neuroléptica Maligna. Isto é raro (pode afetar até 1 em 1000 pessoas). Os sintomas incluem:
 - febre, rigidez muscular, transpiração excessiva ou perda de consciência.
- Ereção prolongada, que pode ser dolorosa (priapismo). Isto é raro (pode afetar 1 em 1000 pessoas).
- Espasmos ou movimentos rítmicos que não consegue controlar na língua, boca ou face ou outras partes do corpo (Discinesia Tardia). Isto é pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas).
- Reação alérgica grave (reação anafilática), a frequência é desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Os sintomas incluem:
 - febre,
 - inchaço da boca, face, lábios ou língua,
 - falta de ar,
 - comichão, erupção da pele e, por vezes, diminuição da tensão arterial.

Mesmo que tenha tolerado previamente risperidona oral ou paliperidona oral, podem ocorrer raramente reações alérgicas após a administração de injeções de paliperidona.

- Síndrome de íris flácida, quando a íris (parte colorida do olho) se torna flácida durante a cirurgia às cataratas. Isto pode levar a lesão no olho (ver também “*Operações às cataratas*” na secção 2). A frequência é desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).
- Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. Erupção grave ou que coloca a vida em risco, com bolhas e descamação da pele que pode começar dentro e à volta da boca, do nariz, dos olhos e genitais e espalhar para outras áreas do corpo. A frequência é desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Fale com o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo imediatamente se sentir algum dos efeitos indesejáveis graves indicados acima.

- Agranulocitose, número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos necessários para combater as infeções no sangue. A frequência é desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- dificuldade em adormecer ou em manter o sono.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- sintomas gripais comuns, infecção das vias urinárias, sentir-se como se estivesse com gripe.
- BYANLI pode aumentar os níveis de uma hormona chamada “prolactina” detetada numa análise ao sangue (que pode ou não causar sintomas). Quando ocorrem sintomas resultantes de níveis elevados de prolactina estes podem incluir: (nos homens) inchaço das mamas, dificuldade em atingir ou manter uma ereção, ou outra disfunção sexual; (nas mulheres) desconforto das mamas, ausência de períodos menstruais, ou outros problemas com o seu ciclo menstrual.
- níveis elevados de açúcar no sangue, aumento de peso, perda de peso, diminuição do apetite.
- irritabilidade, depressão, ansiedade.
- parkinsonismo: esta condição pode incluir movimentos lentos e descontrolados, sensação de rigidez ou tensão dos músculos (tornando os seus movimentos bruscos), e por vezes até uma sensação de “congelamento” dos movimentos e que depois recomeçam. Outros sinais de parkinsonismo incluem andar arrastado e lento, tremor em repouso, aumento da saliva e/ou babar-se, e perda de expressão facial.
- inquietação, sentir-se sonolento ou menos alerta.
- distonia: esta condição envolve contrações musculares involuntárias lentas ou sustentadas. Embora possa envolver qualquer parte do corpo (e pode originar uma postura anormal), a distonia envolve com frequência os músculos da face, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou maxilar.
- tonturas.
- discinesia: esta condição envolve movimentos involuntários dos músculos e pode incluir movimentos repetitivos, espasmódicos ou retorcidos.
- tremor.
- dor de cabeça.
- frequência cardíaca rápida.
- tensão arterial elevada.
- tosse, nariz entupido.
- dor abdominal, vômitos, náusea, obstipação, diarreia, indigestão, dor de dentes.
- aumento das transaminases do fígado no sangue.
- dor nos ossos ou nos músculos, dor nas costas, dor nas articulações.
- perda de períodos menstruais.
- febre, fraqueza, fadiga (cansaço).
- reação no local de injeção incluindo comichão, dor ou inchaço.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- pneumonia, infecção do peito (bronquite), infecção das vias respiratórias, infecção sinusal, infecção da bexiga, infecção do ouvido, amigdalite, infecção fúngica das unhas, infecção da pele.
- diminuição da contagem de glóbulos brancos.
- anemia.
- reação alérgica.
- diabetes ou agravamento da diabetes, aumento da insulina (hormona que controla os níveis de açúcar no sangue) no seu sangue.
- aumento do apetite.
- perda do apetite resultando em má nutrição e baixo peso corporal.
- níveis elevados de triglicéridos (uma gordura) no sangue, aumento do colesterol no seu sangue.
- distúrbios do sono, humor eufórico (mania), diminuição do desejo sexual, nervosismo, pesadelos.
- desmaio, necessidade urgente de mover partes do corpo, tonturas ao levantar-se, distúrbio de atenção, problemas de discurso, perda ou sensação anormal do paladar, sensação reduzida da pele à dor ou ao toque, sensação de formigueiro, picada, ou dormência da pele.

- visão turva, infecção dos olhos ou “olho vermelho”, olho seco.
- sensação de rotação (vertigens), zumbidos nos ouvidos, dor de ouvidos.
- uma interrupção da condução entre as regiões superior e inferior do coração, condução elétrica anormal do coração, prolongamento do intervalo QT do coração, batimento rápido do coração ao levantar-se, batimento lento do coração, traçado elétrico anormal do coração (eletrocardiograma ou ECG), uma sensação de vibração ou batimentos no peito (palpitações).
- tensão arterial baixa, tensão arterial baixa ao levantar-se (consequentemente, algumas pessoas ao tomar este medicamento podem ter uma sensação de desmaio, tonturas ou desmaiar quando se levantam ou sentam repentinamente).
- falta de ar, dor de garganta, sangramento do nariz.
- desconforto abdominal, infecção do estômago ou intestino, dificuldade em engolir, boca seca, excesso de gases ou flatulência.
- aumento da GGT (uma enzima do fígado chamada gama-glutamilttransferase) no seu sangue, aumento das enzimas do fígado no seu sangue.
- urticária (ou “exantema”), prurido, erupção da pele, perda de cabelo, eczema, pele seca, vermelhidão da pele, acne, abscesso debaixo da pele, descamação, comichão do couro cabeludo ou pele.
- aumento da CPK (creatina fosfoquinase), uma enzima no seu sangue.
- espasmos musculares, rigidez articular, fraqueza muscular.
- incontinência (falta de controlo) da urina, urinar frequentemente, dor ao urinar.
- disfunção erétil, problemas de ejaculação, perda de períodos menstruais ou outros problemas com o seu ciclo (mulheres), desenvolvimento das mamas nos homens, disfunção sexual, dor no peito, corrimento de leite das mamas.
- inchaço da face, boca, olhos ou lábios, inchaço do corpo, braços ou pernas.
- aumento da temperatura corporal.
- alteração da forma de andar.
- dor no peito, desconforto no peito, sentir-se mal.
- endurecimento da pele.
- quedas.

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- infecção do olho.
- inflamação da pele causada por ácaros.
- aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos) no seu sangue.
- diminuição das plaquetas (células sanguíneas que ajudam a parar hemorragias).
- secreção inapropriada de uma hormona que controla o volume de urina.
- açúcar na urina.
- complicações que colocam a vida em risco devido a diabetes não controlada.
- baixos níveis de açúcar no sangue.
- excessiva ingestão de água.
- confusão.
- não se mexer ou responder enquanto está acordado (catatonia).
- sonambulismo.
- falta de emoções.
- incapacidade de atingir o orgasmo.
- ausência de resposta a estímulos, perda de consciência, baixo nível de consciência, convulsão (ataques), alterações do equilíbrio.
- coordenação anormal.
- glaucoma (aumento da pressão dentro do globo ocular).
- problemas com o movimento dos olhos, rotação dos olhos, hipersensibilidade dos olhos à luz, aumento das lágrimas, vermelhidão dos olhos.
- agitação da cabeça que não consegue controlar.
- fibrilhação auricular (ritmo anormal do coração), batimento cardíaco irregular.
- rubor.
- dificuldade em respirar durante o sono (apneia do sono).

- congestão pulmonar, congestão das vias respiratórias.
- sons crepitantes nos pulmões.
- sibilos.
- inflamação do pâncreas.
- inchaço da língua.
- incontinência fecal, fezes muito duras, um bloqueio intestinal.
- lábios gretados.
- erupção da pele relacionada com o fármaco, espessamento da pele, caspa.
- inchaço das articulações.
- rotura do tecido muscular (“rabortomiólise”).
- incapacidade de urinar.
- desconforto das mamas, aumento das glândulas da mama, aumento das mamas.
- corrimento vaginal.
- temperatura corporal muito baixa, arrepios, sentir sede.
- sintomas de privação de fármacos.
- acumulação de pus causado por infeção no local de injeção, infeção profunda da pele, quisto no local de injeção, hematoma no local de injeção.

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- ingestão excessiva e perigosa de água.
- perturbações alimentares ligadas ao sono.
- coma devido a diabetes não controlada.
- respiração rápida e superficial, pneumonia causada por inalação de comida, distúrbio da voz.
- diminuição de oxigénio em partes do seu corpo (devido a diminuição do fluxo sanguíneo).
- ausência de movimento muscular dos intestinos que provoca bloqueio.
- pele e olhos com cor amarelada (icterícia).
- descoloração da pele.
- postura anormal.
- recém-nascidos cujas mães utilizaram BYANLI durante a gravidez podem ter efeitos indesejáveis do medicamento e/ou sintomas de privação, tais como irritabilidade, contrações musculares lentas ou sustentadas, tremores, sonolência, problemas respiratórios ou na alimentação.
- uma diminuição na temperatura corporal.
- células mortas da pele no local de injeção, úlcera no local de injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BYANLI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Transporte e conserve na posição horizontal. Consulte as setas na embalagem exterior do medicamento para obter a orientação adequada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de BYANCLI

A substância ativa é a paliperidona.

Cada seringa pré-cheia de BYANCLI 700 mg contém 1092 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 700 mg de paliperidona em 3,5 ml.

Cada seringa pré-cheia de BYANCLI 1000 mg contém 1560 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 1000 mg de paliperidona em 5 ml.

Os outros componentes são:

Polissorbato 20

Polietilenoglicol 4000

Ácido cítrico mono-hidratado

Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de BYANCLI e conteúdo da embalagem

BYANCLI é uma suspensão injetável de libertação prolongada, branca a esbranquiçada, em seringa pré-cheia. O pH é de 7,0, aproximadamente. O médico ou enfermeiro irá agitar a seringa vigorosamente para ressuspender a suspensão antes de ser administrada na forma de injeção.

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia e 1 agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Informação destinada aos profissionais de saúde

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde e deve ser lida pelo profissional de saúde em conjunto com toda a informação de prescrição (Resumo das Características do Medicamento).

Resumo de segurança importante

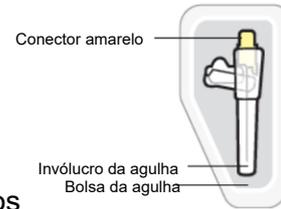
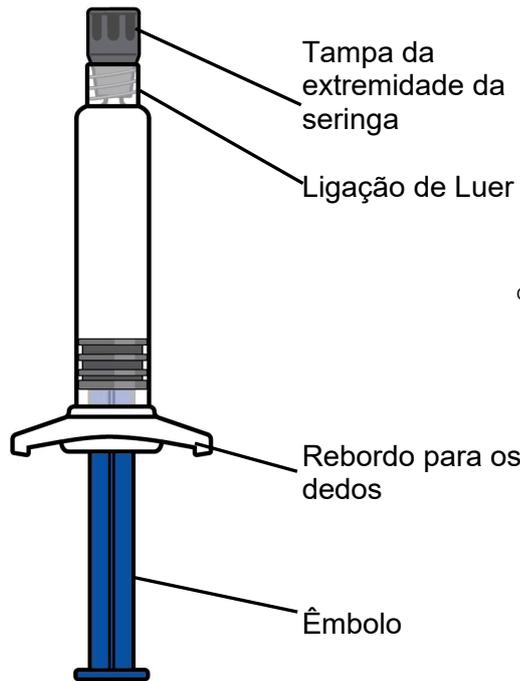
	<p>Agite a seringa com a tampa da extremidade da seringa apontada para cima VIGOROSAMENTE durante, pelo menos, 15 segundos, descanse por breves instantes e, em seguida, agite novamente durante 15 segundos.</p>
<p>Transporte e conservação</p> 	<p>O transporte e a conservação da cartonagem na horizontal melhoram a capacidade de ressuspensão deste medicamento altamente concentrado.</p>
<p>Preparação</p>	<p>BYANNLI (suspensão injetável de libertação prolongada semestral de palmitato de paliperidona) requer uma agitação por mais tempo e mais vigorosa do que a suspensão injetável de libertação prolongada mensal de palmitato de paliperidona.</p> <p>BYANNLI deve ser administrado por um profissional de saúde na forma de injeção única.</p> <p>- Não divida a dose em múltiplas injeções. BYANNLI destina-se apenas a utilização por via intramuscular no glúteo.</p> <p>- Injete lentamente, em profundidade no músculo, tendo cuidado para evitar a injeção num vaso sanguíneo.</p>
<p>Posologia</p>	<p>Administre BYANNLI uma vez em intervalos de 6 meses.</p>
<p>Agulha de segurança de parede fina</p>	<p>É importante utilizar apenas a agulha de segurança de parede fina (1½ polegadas, calibre 20, 0,9 mm × 38 mm) fornecida no kit. Foi concebida para ser utilizada apenas com BYANNLI.</p>

Conteúdo da embalagem

Seringa pré-cheia

Agulha de segurança de parede fina

20G x 1½"
Utilize apenas a agulha incluída neste kit

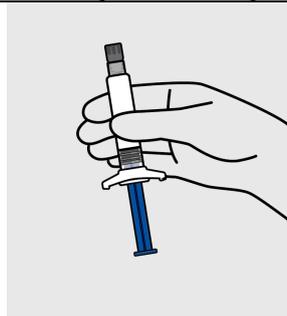


Agulha de segurança de parede fina

1. Preparação para a injeção

Este medicamento altamente concentrado requer passos específicos para a ressuspensão.

Segure sempre a seringa com a ponta da extremidade a apontar para cima.



Para assegurar a ressuspensão completa, agite a seringa com:

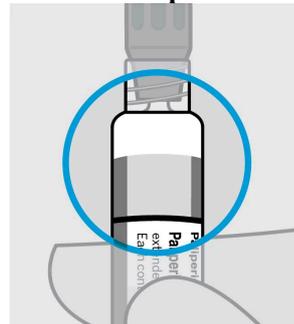
- Um movimento curto **VIGOROSO** para cima e para baixo
- O pulso solto

Agite a seringa **MUITO VIGOROSAMENTE** durante, pelo menos, 15 segundos, descanse por breves instantes e, em seguida, agite novamente durante 15 segundos.

Se passarem mais de 5 minutos antes da injeção, volte a agitar a seringa MUITO VIGOROSAMENTE com a tampa da extremidade a apontar para cima durante, pelo menos, 30 segundos, para ressuspender a medicação.



Verifique a presença de medicamento sólido na suspensão



Bem misturado



- Uniforme, espesso e branco leitoso
- É normal observar bolhas de ar

Mal misturado



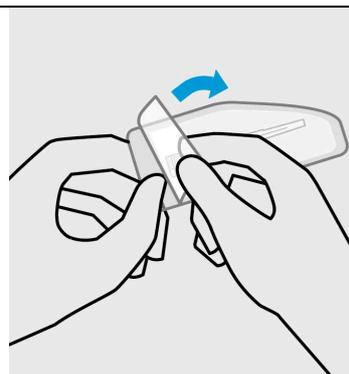
PARE

- Medicamento sólido nas partes laterais e superior da seringa
- Mistura não homogênea
- Líquido fluido

O medicamento pode ficar obstruído. Se isto acontecer, agite a seringa com a tampa da extremidade da seringa apontada para cima **VIGOROSAMENTE** durante, pelo menos, 15 segundos, descanse e, em seguida, agite novamente durante 15 segundos.

Abrir a bolsa da agulha

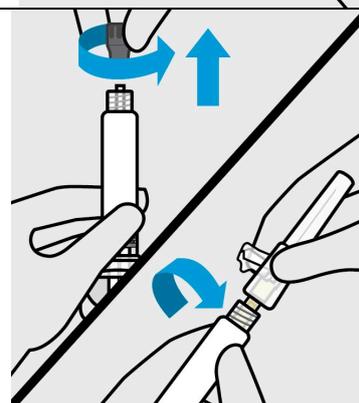
Descole a película da bolsa.
Coloque a bolsa com a agulha numa superfície limpa.



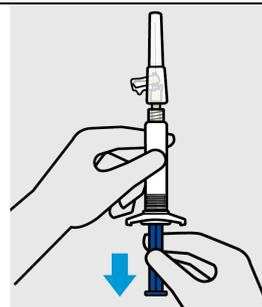
Retirar a tampa da extremidade da seringa e acoplar a agulha

1. Segure a seringa com a ponta da extremidade a apontar para cima.
2. Rode e remova a tampa.
3. Encaixe a agulha de segurança na seringa com um movimento rotativo suave de modo a evitar quebras ou danos no canhão. Verifique sempre sinais de dano ou derrame antes da administração.

Utilize apenas a agulha incluída neste kit.

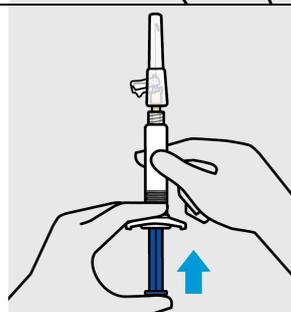


1. Puxe o êmbolo
2. Segure a seringa na posição vertical.
3. Puxe suavemente o êmbolo para eliminar qualquer medicamento sólido da extremidade da seringa. Isto fará com que seja mais fácil pressionar o êmbolo durante a administração da injeção.



Remover bolhas de ar

Pressione cuidadosamente o êmbolo até sair uma gota de líquido da extremidade da agulha.



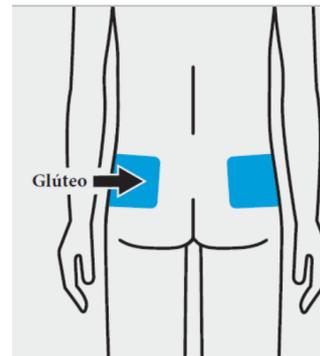
2. Injete lentamente todo o conteúdo e confirme

Escolha e limpe um local de injeção no quadrante superior externo do glúteo

Não administre por qualquer outra via.

Limpe o local de injeção com uma gaze com álcool e deixe secar.

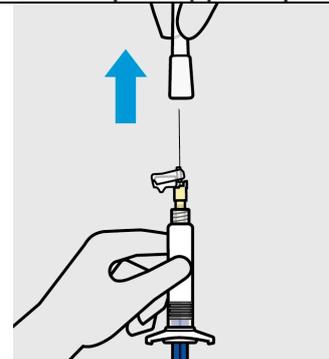
Não toque, não ventile nem sopre no local de injeção depois de limpo.



Retirar o invólucro da agulha

Retire o invólucro da agulha, puxando-o a direito para cima.

Não rode o invólucro, porque a agulha pode soltar-se da seringa.



Injete lentamente e confirme

Aplique uma pressão lenta, firme e constante para pressionar o êmbolo **completamente**. Este procedimento deverá demorar aproximadamente 30-60 segundos.

Se sentir resistência, continue a pressionar o êmbolo. Isto é normal.

Enquanto a agulha estiver no músculo, confirme se todo o conteúdo da seringa foi injetado.



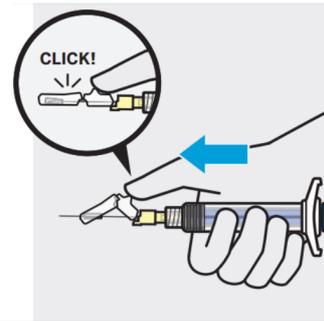
Retire a agulha do músculo.

3. Após a injeção

Proteção da agulha

Depois de a injeção estar concluída, utilize o polegar ou uma superfície plana para proteger a agulha através do dispositivo de segurança.

A agulha está protegida quando ouvir um “click”.



Eliminar adequadamente e verificar o local de injeção

Eliminar a seringa num recipiente para objetos cortantes aprovado.

Poderá haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Mantenha pressão na pele com uma bola de algodão ou compressa de gaze até estancar o sangramento.

Não esfregue o local de injeção.

Se necessário, cubra o local de injeção com um penso.

