

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BYANNLI 700 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce
BYANNLI 1 000 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

700 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 1 092 mg, což odpovídá paliperidonum 700 mg.

1 000 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 1 560 mg, což odpovídá paliperidonum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním (injekce).
Suspenze má bílou až téměř bílou barvu. Suspenze je pH neutrální (přibližně 7,0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek BYANNLI, 6měsíční injekce, je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů, kteří jsou klinicky stabilizováni na 1měsíčním nebo 3měsíčním injekčním přípravku s obsahem paliperidon-palmitátu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti, kteří jsou adekvátně léčeni 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem v dávkách 100 mg nebo 150 mg (nejlépe po dobu čtyř měsíců nebo déle) nebo 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem v dávkách 350 mg nebo 525 mg (nejméně jeden injekční cyklus) a kteří nepotřebují úpravu dávky, mohou být převedeni na 6měsíční injekční paliperidon-palmitát.

Přípravek BYANNLI u pacientů adekvátně léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem
Podávání přípravku BYANNLI se má zahájit místo příští plánované dávky 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu (± 7 dní). Ke stanovení konzistentní udržovací dávky se doporučuje, aby před zahájením podávání přípravku BYANNLI, byly poslední dvě dávky 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu stejně veliké. Dávka přípravku BYANNLI má být založena na předchozí dávce 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu, jak je uvedeno v následující tabulce:

Převádění na přípravek BYANNLI u pacientů adekvátně léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem

Pokud poslední dávka 1měsíčního injekčního paliperidonu je	Zahajte podávání přípravku BYANNLI následující dávkou *
100 mg	700 mg

150 mg	1 000 mg
--------	----------

* Ekvivalentní dávka přípravku BYANLI pro 25mg, 50mg nebo 75mg dávky 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu, které nebyly studovány, neexistuje.

Přípravek BYANLI u pacientů adekvátně léčených 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem
Podávání přípravku BYANLI má být zahájeno místo příští plánované dávky 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu (± 14 dní). Dávka přípravku BYANLI má být založena na předchozí dávce 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu, jak je uvedena v následující tabulce:

Převádění na přípravek BYANLI u pacientů adekvátně léčených 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem

Pokud poslední dávka 3měsíčního injekčního paliperidonu je	Zahajte podávání přípravku BYANLI následující dávkou*
350 mg	700 mg
525 mg	1 000 mg

* Ekvivalentní dávka přípravku BYANLI pro 175mg nebo 263mg dávky 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu, které nebyly studovány, neexistuje.

Po počáteční dávce přípravku BYANLI se má tento přípravek podávat jednou za 6 měsíců. Pokud je to nezbytné, lze pacientům injekce podávat až 2 týdny před nebo až 3 týdny po 6měsíčním plánovaném termínu (viz také část *Vynechaná dávka*).

V případě potřeby lze na základě snášenlivosti a/nebo účinnosti u jednotlivého pacienta každých 6 měsíců provést úpravu dávky přípravku BYANLI, a to mezi dávkami 700 mg a 1 000 mg. V důsledku dlouhodobého účinku přípravku BYANLI nemusí být pacientova odpověď na upravenou dávku zjevná několik měsíců (viz bod 5.2). Pokud je pacient nadále symptomatický, mají se symptomy léčit v souladu s klinickou praxí.

Převádění z jiných antipsychotických léčivých přípravků

Pacienti nemají být z jiných antipsychotik převáděni přímo, protože podávání přípravku BYANLI se má zahájit pouze poté, co je pacient stabilizován na 3měsíčním nebo 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátu.

Převádění z přípravku BYANLI na jiné antipsychotické léčivé přípravky

Při vysazování přípravku BYANLI je nutno mít na zřeteli jeho prodloužené uvolňování.

Převádění z přípravku BYANLI na 1měsíční injekční paliperidon-palmitát

Při převádění z přípravku BYANLI na 1měsíční injekční paliperidon-palmitát se 1měsíční injekční paliperidon-palmitát má podat ve stejnou dobu, ve kterou se měla podat další dávka přípravku BYANLI, jak je uvedeno v následující tabulce. Zahajovací dávkování popsané v informacích o přípravku u 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu není potřeba. V podávání 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu se pak má pokračovat v měsíčních intervalech, jak je popsáno v informacích o přípravku k tomuto přípravku.

Dávky 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu u pacientů převáděných z přípravku BYANLI

Pokud poslední dávka přípravku BYANLI je	Podávání 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu zahajte o 6 měsíců později následující dávkou
700 mg	100 mg
1 000 mg	150 mg

Převádění z přípravku BYANLI na 3měsíční injekční paliperidon-palmitát

Při převádění z přípravku BYANLI na 3měsíční injekční paliperidon-palmitát se 3měsíční injekční paliperidon-palmitát má podat ve stejnou dobu, ve kterou se měla podat další dávka přípravku BYANLI, jak je uvedeno v následující tabulce. Zahajovací dávkování popsané v informacích o přípravku u 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu není potřeba. V podávání 3měsíčního

injekčního paliperidon-palmitátu se pak má pokračovat v 3měsíčních intervalech, jak je popsáno v informacích o přípravku k tomuto přípravku.

Dávky 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu u pacientů převáděných z přípravku BYANLI

Pokud poslední dávka přípravku BYANLI je	Podávání 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu zahajte o 6 měsíců později následující dávkou
700 mg	350 mg
1 000 mg	525 mg

Převádění z přípravku BYANLI na každodenní perorální tablety paliperidonu s prodlouženým uvolňováním

Při převádění z přípravku BYANLI na perorální tablety paliperidonu s prodlouženým uvolňováním se podávání tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním má zahájit 6 měsíců po poslední dávce přípravku BYANLI a v léčbě tabletami paliperidonu s prodlouženým uvolňováním se má pokračovat tak, jak je popsáno v níže uvedené tabulce. Pacienti, kteří byli před tím stabilizováni na různých dávkách přípravku BYANLI, mohou podobné expozice paliperidonu pomocí tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním dosáhnout podle následujících převáděcích režimů:

Dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním u pacientů přecházejících z přípravku BYANLI*

Poslední dávka přípravku BYANLI je	Počet měsíců od poslední dávky přípravku BYANLI		
	6 měsíců až 9 měsíců	Více než 9 měsíců až 12 měsíců	Více než 12 měsíců
	Denní dávka tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1 000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Všechny dávky tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně se mají individuálně přizpůsobit konkrétnímu pacientovi, přičemž se vezmou v úvahu takové proměnné, jako je důvod přechodu, odpověď na předchozí léčbu paliperidonem, závažnost psychotických příznaků a/nebo sklon k nežádoucím účinkům.

Vynechaná dávka

Dávkovací okno

Přípravek BYANLI se má aplikovat injekčně jednou za 6 měsíců. Aby se zamezilo vynechání dávky přípravku BYANLI, lze injekce pacientům podávat až 2 týdny před nebo až 3 týdny po 6měsíčním plánovaném termínu.

Vynechané dávky

Pokud se plánovaná dávka vynechá a od poslední injekce uplynulo	Postup
maximálně 6 měsíců a 3 týdny	Injekce přípravku BYANLI se má podat co nejdříve a poté se dál pokračuje v 6měsíčním schématu podávání injekcí.
> 6 měsíců a 3 týdny a < 8 měsíců	Injekce přípravku BYANLI se nemá podávat. Použijte doporučený režim k opětovnému podávání 1měsíčních injekcí paliperidon-palmitátu, jak je uveden v tabulce dále.
≥ 8 měsíců až ≤ 11 měsíců	Injekce přípravku BYANLI se nemá podávat. Použijte doporučený režim k opětovnému podávání 1měsíčních injekcí paliperidon-palmitátu, jak je uveden v tabulce dále.

> 11 měsíců	Injekce přípravku BYANNLI se nemá podávat. Léčbu znovu zahajte 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem jak je popsáno v informacích k danému přípravku. Podávání přípravku BYANNLI lze pak zahájit poté, co se pacient bude adekvátně léčit 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem, nejlépe po dobu čtyř měsíců nebo déle.
-------------	---

Doporučený režim k opětovnému zahájení léčby po vynechání přípravku BYANNLI po dobu > 6 měsíců a 3 týdny až po dobu < 8 měsíců		
Pokud poslední dávka přípravku BYANNLI byla	Podajte 1měsíční injekční paliperidon-palmitát (do deltového ^a svalu)	Poté podajte přípravek BYANNLI (do gluteálního svalu)
	1. den	1 měsíc po 1. dni
700 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	150 mg	1 000 mg

Doporučený režim k opětovnému zahájení léčby po vynechání přípravku BYANNLI po dobu ≥ 8 měsíců až po dobu ≤ 11 měsíců			
Pokud poslední dávka přípravku BYANNLI byla	Podajte 1měsíční injekční paliperidon-palmitát (do deltového ^a svalu)		Poté podajte přípravek BYANNLI (do gluteálního svalu)
	1. den	8. den	1 měsíc po 8. dni
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	100 mg	100 mg	1 000 mg

^a Ohledně volby injekční jehly podle tělesné hmotnosti viz *Informace určené zdravotnickým pracovníkům* pro 1měsíční injekční paliperidon-palmitát.

Zvláštní populace

Starší osoby

Účinnost a bezpečnost u starších osob ve věku > 65 let nebyla stanovena.

Obecně platí, že dávkování přípravku BYANNLI u starších pacientů s normální funkcí ledvin je stejné jako u mladších dospělých pacientů s normální funkcí ledvin. Jelikož starší pacienti mohou mít renální funkce sníženy, ohledně dávkovacích doporučení u pacientů s poruchou funkce ledvin viz část *Porucha funkce ledvin* níže.

Porucha funkce ledvin

I když přípravek BYANNLI nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin systematicky hodnocen, plazmatické koncentrace perorálně podávaného paliperidonu jsou u těchto pacientů zvýšeny (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 až < 80 ml/min), kteří jsou stabilizováni buď na 100 mg 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu nebo na 350 mg 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu, lze převést pouze na přípravek BYANNLI v dávce 700 mg. Dávka 1 000 mg přípravku BYANNLI se u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

Přípravek BYANNLI se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) nedoporučuje.

Porucha funkce jater

Přípravek BYANLI nebyl u pacientů s poruchou funkce jater studován. Na základě zkušeností s perorálním paliperidonem není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater úprava dávkování potřebná. Jelikož u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl paliperidon studován, doporučuje se u takových pacientů opatrnost (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BYANLI u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek BYANLI je určen pouze k intramuskulárnímu podání do gluteálního svalu. Žádnou jinou cestou se podávat nesmí. Každou injekci musí podat pouze zdravotnický pracovník, který celou dávku podá v jediné injekci. Je nutno ji podávat injekcí pomalu, hluboko do horního vnějšího kvadrantu gluteálního svalu. V případě diskomfortu v místě vpichu se má u dalších injekcí zvažovat střídání gluteálních svalů (viz bod 4.8).

Jehla k podávání přípravku BYANLI je tenkostěnná 1½-palcová jehla velikosti 20 G (0,9 mm × 38 mm), bez ohledu na tělesnou hmotnost. Přípravek BYANLI se musí podávat pouze pomocí tenkostěnné jehly, která se dodává v balení přípravku BYANLI. Jehly z 3měsíčního nebo 1měsíčního balení injekčního paliperidon-palmitátu nebo jiné komerčně dostupné jehly se k podávání přípravku BYANLI používat nesmějí (viz část *Informace určené zdravotnickým pracovníkům*).

Obsah předplněné injekční stříkačky se má před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli výskytu cizorodých částic a změně barvy. Tento vysoce koncentrovaný přípravek vyžaduje k zajištění úplné resuspendace specifické kroky.

Je důležité **injekční stříkačkou s krytkou špičky injekční stříkačky směřující nahoru nejméně 15 sekund třepat velmi rychlými** pohyby nahoru a dolů rukou s uvolněným zápěstím. **Po krátké přestávce se opět protřepává** stejným způsobem **dalších 15 sekund velmi rychlými** pohyby nahoru a dolů rukou s uvolněným zápěstím, čímž se zajistí resuspendace léčivého přípravku. **Ihned přistupte k podání injekce přípravku BYANLI.** Pokud před podáním injekce uplyne více než pět minut, znovu injekční stříkačku protřepejte výše uvedeným postupem, aby se léčivý přípravek znovu suspendoval (viz *Informace určené zdravotnickým pracovníkům*).

Neúplné podání

Přípravek BYANLI je silně koncentrovaný přípravek, který k úplné resuspendaci a k zabránění ucpaní jehly během podávání injekce vyžaduje specifické kroky. Správné protřepání může snížit pravděpodobnost neúplného podání injekce. Přeprava a uchování papírové krabičky ve vodorovné poloze zlepšuje možnost resuspendace tohoto silně koncentrovaného léčivého přípravku. Aby se zabránilo neúplnému podání injekce, dodržujte pokyny uvedené v části *Informace určené zdravotnickým pracovníkům*.

Nicméně v případě neúplně injekčně podané dávky se dávka zbylá v injekční stříkačce nemá znovu injekcí podávat a další dávku podat nelze, protože velikost skutečně podané dávky je obtížné odhadnout. Pacient se má pečlivě sledovat a do doby příští plánované 6měsíční injekce přípravku BYANLI léčit podle klinické potřeby.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na risperidon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití u pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo závažné psychózy

Přípravek BYANNLI se nemá používat k léčbě akutních agitovaných nebo závažných psychotických stavů, kdy je potřebné okamžité zvládnutí příznaků.

Interval QT

Pokud je paliperidon předepisován pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo s prodloužením intervalu QT v rodinné anamnéze a při současném podávání s jinými léčivými přípravky, u kterých se má za to, že prodlužují interval QT, je nutná opatrnost.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při užívání paliperidonu byly hlášeny případy NMS charakterizovaného hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchou vědomí a zvýšením sérové hladiny kreatinfosfokinázy. Další klinické příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky ukazující na NMS, musí se léčba paliperidonem ukončit. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku BYANNLI.

Tardivní dyskineze/extrapyramidové symptomy

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminových receptorů jsou spojovány s indukcí tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolními pohyby především jazyka a/nebo obličeje. Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, musí se zvážit vysazení všech antipsychotik včetně paliperidonu. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku BYANNLI.

U pacientů léčených současně jak psychostimulancii (např. methylfenidátem), tak paliperidonem se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou léčivých přípravků by se mohly objevit extrapyramidové příznaky. Doporučuje se postupně ukončit léčbu stimulancii (viz bod 4.5).

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U paliperidonu byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Pacienty s anamnézou klinicky významného nízkého počtu leukocytů nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby přípravkem BYANNLI při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu leukocytů při nepřítomnosti jiných možných vyvolávajících faktorů. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné známky a příznaky infekce, a pokud se takové příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů $< 1 \times 10^9/l$) je nutno léčbu přípravkem BYANNLI ukončit a sledovat počet leukocytů do návratu k normálu. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku BYANNLI.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce se mohou objevit i u pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon (viz bod 4.8).

Hyperglykemie a diabetes mellitus

Během léčby paliperidonem byly hlášeny případy hyperglykemie, diabetes mellitus a zhoršení stávajícího diabetu, včetně diabetického kómatu a ketoacidózy. Doporučuje se klinické monitorování podle používaných pokynů pro léčbu antipsychotiky. U pacientů léčených přípravkem BYANNLI je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat zhoršení kontroly glukózy.

Změny tělesné hmotnosti

Při používání přípravku BYANLI byla hlášena významná změna tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat (viz bod 4.8).

Použití u pacientů s prolaktin-dependentními nádory

Studie tkáňových kultur naznačují, že prolaktin může stimulovat buněčný růst nádorů prsu u člověka. Ačkoliv při klinických a epidemiologických hodnoceních nebyla dosud prokázána žádná jasná spojitost s podáváním antipsychotik, doporučuje se u pacientů s příslušnou anamnézou opatrnost. Paliperidon se musí podávat pacientům s možným prolaktin-dependentním nádorovým onemocněním s opatrností.

Ortostatická hypotenze

Vzhledem ke své schopnosti blokovat alfa-adrenergní receptory může paliperidon u některých pacientů vyvolat ortostatickou hypotenzi. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou, poruchami vedení), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při stavech, které pacienty predisponují k hypotenzii (např. při dehydrataci a hypovolemii), se musí přípravek BYANLI podávat s opatrností.

Epileptické záchvaty

Přípravek BYANLI se má podávat opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je potenciálně snížen práh pro vznik záchvatů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou plazmatické koncentrace paliperidonu zvýšené. Pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min až < 80 ml/min), kteří jsou stabilizováni buď na 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátu nebo na 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátu, lze na přípravek BYANLI převést (viz bod 4.2). Dávka 1 000 mg přípravku BYANLI se u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) se přípravek BYANLI nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) nejsou k dispozici žádné údaje. Při podávání paliperidonu těmto pacientům se doporučuje opatrnost.

Starší pacienti s demencí

Přípravek BYANLI nebyl u starších pacientů s demencí studován. K léčbě starších pacientů s demencí se přípravek BYANLI kvůli zvýšenému riziku celkové mortality a cerebrovaskulárních nežádoucích účinků nedoporučuje.

Zkušenost s risperidonem uvedená níže se považuje za platnou i pro paliperidon.

Celková mortalita

Při metaanalýze 17 kontrolovaných klinických hodnocení u starších pacientů s demencí, kteří byli léčeni jinými atypickými antipsychotiky včetně risperidonu, aripiprazolu, olanzapinu a kvetiapinu, bylo ve srovnání s placebem zvýšeno riziko mortality. U pacientů léčených risperidonem byla mortalita 4 % ve srovnání s 3,1 % u pacientů, kteří užívali placebo.

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

Při randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních některých atypických antipsychotik včetně risperidonu, aripiprazolu a olanzapinu bylo u populace s demencí pozorováno přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus zvýšení tohoto rizika není znám.

Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky (DLB)

Při předepisování přípravku BYANLI pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo DLB musí lékaři posoudit riziko léčby oproti jejímu přínosu, protože u obou skupin může být zvýšeno riziko NMS a zvýšena citlivost vůči antipsychotikům. Takto zvýšená citlivost se může kromě extrapyramidových příznaků projevovat zmateností, otupělostí a posturální nestabilitou s častými pády.

Priapismus

U antipsychotik (včetně paliperidonu) s alfa-adrenergními blokujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Pacienty je nutno informovat, aby v případě priapismu, který nevymizel během 4 hodin, okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Regulace tělesné teploty

Antipsychotickým léčivým přípravkům je přisuzováno narušení schopnosti organismu snižovat teplotu tělesného jádra. Při předepisování přípravku BYANLI musí být věnována odpovídající pozornost pacientům vystaveným podmínkám, které mohou přispívat ke zvýšení teploty tělesného jádra, např. namáhavému cvičení, vystavení vlivu extrémní teploty, současnému užívání léčivých přípravků s anticholinergním účinkem nebo dehydratovaným pacientům.

Žilní tromboembolismus (VTE)

U antipsychotik byly hlášeny případy VTE. Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, je nutno před i během léčby přípravkem BYANLI všechny možné rizikové faktory pro VTE rozpoznat a přijmout preventivní opatření.

Antiemetický účinek

V předklinických studiích s paliperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u člověka, může maskovat příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy, jako je intestinální obstrukce, Reyeův syndrom a mozkový nádor.

Podání

Je třeba pečlivě dbát na to, aby nedošlo k nechtěné injekci přípravku BYANLI do cévy.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS)

U pacientů léčených přípravky s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem, jako je BYANLI, byl během operací katarakty pozorován IFIS (viz bod 4.8).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu a po operaci. Před operací musí být oční chirurg informován o užívání léčivých přípravků s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem v současnosti anebo v minulosti. Potenciální přínos ukončení léčby alfa1-blokátorem před operací katarakty nebyl stanoven a musí být porovnán s rizikem ukončení léčby antipsychotiky.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Opatrnost se doporučuje při předepisování přípravku BYANLI současně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmiky třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron, sotalol), některými antihistaminiky, některými antibiotiky (např. fluorochinolony), některými jinými antipsychotiky a některými antimalariky (např. meflochin). Tento seznam je informativní a není úplný.

Možný účinek přípravku BYANLI na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by paliperidon vyvolával klinicky významné farmakokinetické interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P450.

Vzhledem k primárním účinkům paliperidonu na centrální nervový systém (CNS) (viz bod 4.8) se přípravek BYANLI musí užívat s opatrností v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky, např. anxiolytiky, většinou antipsychotik, hypnotiky, opioidy atd. nebo alkoholem.

Paliperidon může antagonizovat účinky levodopy a jiných dopaminových agonistů. Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, především v pozdním stadiu Parkinsonovy choroby, musí se předepisovat nejnižší účinné dávky u každé jednotlivé léčby.

Vzhledem k možnosti indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4) může být při podávání přípravku BYANLI spolu s léčivými přípravky, které mají tento potenciál, např. jinými antipsychotiky, tricyklickými antidepresivy, pozorován aditivní účinek.

Opatrnost se doporučuje při podávání paliperidonu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že snižují práh pro vznik záchvatů křečí (např. fenothiaziny nebo butyrofenony, tricyklická antidepresiva nebo SSRI, tramadol, meflochin atd.).

Současné perorální podávání tablet paliperidonu s prodlouženým uvolňováním v ustáleném stavu (12 mg jednou denně) s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (500 mg až 2 000 mg jednou denně) neprokázalo vliv na farmakokinetiku valproátu v ustáleném stavu.

Studie interakcí mezi přípravkem BYANLI a lithiem nebyly provedeny, farmakokinetická interakce však není pravděpodobná.

Možný účinek jiných léčivých přípravků na přípravek BYANLI

Studie *in vitro* naznačují, že CYP2D6 a CYP3A4 mohou v minimálním rozsahu zasahovat do metabolismu paliperidonu, neexistují však *in vitro* ani *in vivo* náznaky, že by tyto izoenzymy hrály v metabolismu paliperidonu významnou roli. Současné perorální podávání paliperidonu s paroxetinem, což je silný inhibitor CYP2D6, nevykázalo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku paliperidonu.

Společné perorální podávání paliperidonu s prodlouženým uvolňováním jednou denně s karbamazepinem v dávce 200 mg dvakrát denně způsobilo pokles průměrné hodnoty C_{max} v rovnovážném stavu a AUC paliperidonu přibližně o 37 %. Tento pokles je do velké míry způsoben 35% vzestupem renální clearance paliperidonu, pravděpodobně v důsledku indukce renálního P-gp karbamazepinem. Malý pokles množství nezměněné léčivé látky vyloučené močí naznačuje, že během společného podávání s karbamazepinem došlo pouze k malému ovlivnění metabolismu prostřednictvím CYP nebo biologické dostupnosti paliperidonu. Větší pokles koncentrací paliperidonu v plazmě by se mohl objevit při vyšších dávkách karbamazepinu. Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku BYANLI a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku BYANLI a dávku případně snížit. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku BYANLI.

Společné perorální podání jedné 12mg dávky paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (dvě 500mg tablety jednou denně) způsobilo zvýšení hodnot C_{max} a AUC paliperidonu přibližně o 50 %, pravděpodobně v důsledku zvýšené perorální absorpce. Vzhledem k tomu, že nebyl pozorován účinek na systémovou clearance, neočekává se klinicky významná interakce mezi tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním a intramuskulárním injekčním podáním přípravku BYANLI do gluteálního svalu. Tato interakce nebyla u přípravku BYANLI studována.

Současné podávání přípravku BYANLI s risperidonem nebo perorálním paliperidonem

Protože je paliperidon hlavním aktivním metabolitem risperidonu, vyžaduje dlouhodobé současné podávání přípravku BYANLI s risperidonem nebo perorálním paliperidonem opatrnost. Údaje o bezpečnosti týkající se současného podávání přípravku BYANLI s dalšími antipsychotiky jsou omezené.

Současné podávání přípravku BYANLI s psychostimulancii

Kombinované užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) s paliperidonem může při úpravě léčebného posupu jednoho nebo obou léčiv vést k extrapyramidovým příznakům (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertlním věku

Očekává se, že expozice paliperidonu po jednorázové dávce přípravku BYANLI zůstane v plazmě až 4 roky (viz bod 5.2). To je třeba vzít v úvahu při zahájení léčby u žen ve fertlním věku. Přípravek BYANLI má být užíván ženami plánujícími těhotenství pouze v nezbytných případech.

Těhotenství

O užívání paliperidonu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici odpovídající údaje. Intramuskulárně podávaný paliperidon-palmitát a perorálně podávaný paliperidon nebyly při studiích na zvířatech teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). U novorozenců, kteří byli vystaveni paliperidonu během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení, jež se mohou lišit v závažnosti a v délce trvání po porodu. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto mají být novorozenci pečlivě sledováni.

Paliperidon byl v plazmě detekován až 18 měsíců po jednorázové injekci 3měsíční dávky paliperidon-palmitátu injekčně. Očekává se, že expozice paliperidonu po jednorázové dávce přípravku BYANLI zůstane v plazmě až 4 roky (viz bod 5.2). Expozice přípravku BYANLI u matek před těhotenstvím a během něj může vést k výskytu nežádoucích účinků u novorozence. Přípravek BYANLI se nemá používat v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že jsou pravděpodobné účinky na kojence, pokud se kojícím ženám podávají terapeutické dávky. Protože se očekává, že jednorázová dávka přípravku Byanli zůstane v plazmě až po dobu 4 let (viz bod 5.2), kojenci tak mohou být v riziku, i když bylo podávání přípravku BYANLI ukončeno dávno před zahájením kojení. Pacientky, které se léčí, nebo pacientky, které byly léčené v posledních 4 letech, nemají kojit.

Fertilita

Při neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paliperidon má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje v důsledku možného vlivu na nervový systém a zrak, jako je například sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutné pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální citlivost na přípravek BYANLI.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky hlášenými u $\geq 5\%$ pacientů v randomizovaných, dvojitě zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studiích přípravku BYANLI, byly infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy a parkinsonismus.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dále jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které byly hlášeny u paliperidonu, podle kategorie frekvence stanovené na základě klinických hodnocení s paliperidon-palmitátem. Používají se následující označení a četnosti: *velmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); *méně časté* ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); *vzácné* ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); *velmi vzácné* ($< 1/10\,000$); a *není známo* (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ^a
Infekce a infestace		infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, bronchitida, infekce dýchacích cest, sinusitida, cystitida, infekce ucha, tonsilitida, onychomykóza, celulitida, subkutánní absces	infekce oka, akarodermatitida	
Poruchy krve a lymfatického systému			snížení počtu leukocytů, anemie	neutropenie, trombocytopenie, zvýšení počtu eozinofilů	agranulocytóza
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita		anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy		hyperprolaktinémie ^b		nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči	
Poruchy metabolismu a výživy		hyperglykémie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinémie, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykémie, polydipsie	intoxikace vodou

Psychiatrické poruchy	insomnie ^e	agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, mánie, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, stav zmatenosti, somnambulismus, otupělost, anorgasmie	porucha příjmu potravy spojená se spánkem
Poruchy nervového systému		parkinsonismus ^c akatize ^c , sedace/somnolence, dystonie ^c , závrať, dyskineze ^c , tremor, bolest hlavy	tardivní dyskineze, synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturální závrať, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty, ztráta vědomí, snížená úroveň vědomí, konvulze ^e , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy	diabetické kóma
Poruchy oka			rozmazané vidění, konjunktivitida, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení tvorby slz, překrvení oka	syndrom plovoucí duhovky (peroperační)
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha		
Srdeční poruchy		tachykardie	atrioventrikulární blokáda, porucha vedení vzruchu, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	fibrilace síní, sinusová arytmie	
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, návaly	ischémie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel, nosní kongesce	dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, kongesce dýchacích cest, chropy, sípání	hyperventilace, aspirační pneumonie, dysfonie
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubů	břišní diskomfort, gastroenteritida, dysfagie, sucho v ústech, flatulence	pankreatitida, intestinální obstrukce, otok jazyka, inkontinence stolice, fekalom, cheilitida	ileus
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení aminotransferáz	zvýšení hladiny gamaglutamyl-transferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň			kopřivka, pruritus, vyrážka, alopecie, ekzém, suchá kůže, erytém, akné	poléková vyrážka, hyperkeratóza, seboroická dermatitida, lupy	Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, angioedém, změna zbarvení kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmy, ztuhlost kloubů, svalová slabost	rhabdomyolýza, otok kloubů	abnormální držení těla
Poruchy ledvin a močových cest			inkontinence moči, polakisurie, dysurie	retence moči	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu		amenorea	erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, porucha menstruace ^e , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů	priapismus, prsní diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě vpichu	otok obličeje, otok ^e , zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, malátnost, indurace	hypotermie, zimnice, žízeň, abstinenční syndrom, absces v místě vpichu, celulitida v místě vpichu, cysta v místě vpichu, hematom v místě vpichu	snížení tělesné teploty, nekróza v místě vpichu, vřed v místě vpichu
Poranění, otravy a procedurální komplikace			pád		

^a Četnost nežádoucích účinků je kvalifikována jako „není známo“, protože nebyly pozorovány v klinických studiích u paliperidon-palmitátu. Byly buď odvozeny ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh a četnost nemůže být stanovena, nebo byly odvozeny z klinických studií s risperidonem (jakákoli léková forma) nebo perorálním paliperidonem a/nebo z hlášení po uvedení přípravku na trh.

^b Viz „hyperprolaktinémie“ níže.

^c Viz „extrapyramidové příznaky“ níže.

^d V placebem kontrolovaných klinických studiích byl diabetes mellitus hlášen u 0,32 % subjektů léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem oproti 0,39 % ve skupině s placebem. Celková incidence ve všech klinických studiích byla 0,65 % u všech subjektů léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem.

^e **Insomnie zahrnuje:** problémy s usínáním, střední insomnie; **Konvulze zahrnují:** konvulze typu grand mal; **Otok zahrnuje:** generalizovaný edém, edém, periferní edém, hydrostatický intersticiální (jamkový) edém; **Menstruační obtíže zahrnují:** opožděnou menstruaci, nepravidelnou menstruaci, oligomenorheu.

Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem risperidonu

Paliperidon je aktivním metabolitem risperidonu, proto jsou profily nežádoucích účinků obou látek (včetně perorálních a injekčních lékových forem) navzájem relevantní.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anafylaktická reakce

Vzácně byly po uvedení na trh po injekci 1měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu u pacientů, kteří dříve tolerovali perorální risperidon nebo perorální paliperidon, hlášeny případy anafylaktické reakce (viz bod 4.4).

Reakce v místě vpichu

V klinických hodnoceních přípravku BYANLI 10,7 % subjektů hlásilo nežádoucí účinky v místě vpichu (4,5 % u subjektů léčených komparátorem v podobě 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu). Žádná z těchto příhod nebyla závažná ani nevedla k vysazení přípravku. Na základě klinických posouzení zkoušejícími byly indurace, zarudnutí a otok nepřítomny nebo mírné při ≥ 95 % vyšetření. Subjektem hodnocená bolest v místě vpichu na základě vizuální analogové stupnice byla mírná a v čase se její intenzita snižovala.

Extrapyramidové symptomy (EPS)

V klinických hodnoceních přípravku BYANLI byla akatizie hlášena u 3,6 %, dyskineze u 1,5 %, dystonie u 0,6 %, parkinsonismus u 5,0 % a tremor u 0,2 % subjektů.

EPS zahrnuje souhrnnou analýzu z následujících termínů: parkinsonismus (zahrnuje extrapyramidovou poruchu, extrapyramidové symptomy, fenomén „on“ a „off“, Parkinsonovu chorobu, parkinsonskou krizi, hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, fenomén ozubeného kola, bradykinezi, hypokinezi, ztuhlost obličeje, svalové napětí, akinezi, ztuhlost šíje, svalovou rigiditu, parkinsonskou chůzi, abnormální glabellární reflex a parkinsonický klidový tremor); akatizie (zahrnuje akatizii, neklid, hyperkinezi a syndrom neklidných nohou); dyskineze (zahrnuje dyskinezi, choreu, poruchu hybnosti, svalové záškuby, choreoatetózu, atetózu a myoklonus); dystonie (zahrnuje dystonii, cervikální spasmy, emprostotonus, okulogyrickou krizi, oromandibulární dystonii, risus sardonius, tetanii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové kontrakce, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyraci, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus) a tremor (zahrnuje tremor, akční tremor).

Změny tělesné hmotnosti

Níže uvedená tabulka udává počet subjektů s abnormální procentní změnou mezi dvojitě zaslepenou výchozí tělesnou hmotností a dvojitě zaslepenou konečnou tělesnou hmotností, jak byla zjištěna ve 12měsíčním klinickém hodnocení přípravku BYANLI. Celková průměrná hodnota změny z dvojitě zaslepené výchozí tělesné hmotnosti do dvojitě zaslepené konečné tělesné hmotnosti byla +0,10 kg ve skupině léčené přípravkem BYANLI a +0,96 kg ve skupině léčené 3měsíčním paliperidon-palmitátem. U subjektů ve věku 18 - 25 let byla ve skupině léčené přípravkem BYANLI průměrná hodnota změny tělesné hmotnosti -0,65 (4,955) kg a ve skupině léčené 3měsíčním paliperidon-palmitátem +4,33 (7,112) kg. U subjektů s nadváhou (BMI 25 až < 30) byla ve skupině léčené přípravkem BYANLI průměrná hodnota změny tělesné hmotnosti -0,53 kg a ve skupině léčené 3měsíčním paliperidon-palmitátem +1,15 kg.

Počet pacientů s abnormální procentní změnou tělesné hmotnosti z (dvojitě zaslepené) výchozí do konečné tělesné hmotnosti

	PP3M ¹ (n=219)	BYANLI (n=473)
Procentní změna tělesné hmotnosti		
Pokles ≥ 7 %	15 (6,8 %)	43 (9,1 %)
Vzestup ≥ 7 %	29 (13,2 %)	50 (10,6 %)

¹ PP3M – 3měsíční injekční paliperidon-palmitát

Hyperprolaktinémie

Ve 12měsíčním klinickém hodnocení přípravku BYANLI byla průměrná hodnota změny z dvojitě zaslepené výchozí hodnoty hladin prolaktinu -2,19 (13,61) $\mu\text{g/l}$ u mužů a -4,83 (34,39) $\mu\text{g/l}$ u žen ve skupině léčené 6měsíčním paliperidon-palmitátem a ve skupině léčené 3měsíčním paliperidon-

palmitátem byla 1,56 (19,08) µg/l u mužů a 9,03 (40,94) µg/l u žen. Během dvojitě zaslepené fáze měly 3 ženy (4,3 %) ve skupině léčené 3měsíčním paliperidon-palmitátem a 5 (3,3 %) žen ve skupině léčené 6měsíčním paliperidon-palmitátem amenorheu.

Skupinové účinky

Během léčby antipsychotiky se mohou vyskytnout prodloužení intervalu QT, komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie), náhlá nevysvětlitelná smrt, srdeční zástava a torsade de pointes.

U antipsychotik byly hlášeny případy VTE, včetně plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy (frekvence není známa).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Obecně jsou očekávané známky a příznaky důsledkem vystupňování známých farmakologických účinků paliperidonu, tj. ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze, prodloužení intervalu QT a extrapyramidové příznaky. Torsade de pointes a fibrilace komor byly hlášeny u pacienta při předávkování perorálně podávaným paliperidonem. V případě akutního předávkování je nutné vzít v úvahu možnost současného užití více léčivých přípravků.

Léčba

Při stanovování potřeb léčby a zotavení je zapotřebí přihlížet k prodlouženému uvolňování léčivého přípravku a k dlouhému poločasu vylučování paliperidonu. Specifické antidotum paliperidonu není k dispozici. Je nutno provádět celková podpůrná opatření, tj. zajištění a udržování průchodnosti dýchacích cest a zajištění odpovídající oxygenace a ventilace.

Okamžitě je třeba zahájit monitorování srdečních funkcí, včetně kontinuálního sledování elektrokardiogramu z důvodu možných arytmií. Hypotenze a cirkulační kolaps se musí léčit odpovídajícím způsobem, jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik. V případě závažných extrapyramidových příznaků se mají podávat anticholinergika. Pečlivé sledování a monitorování musí pokračovat až do pacientova zotavení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX13

Přípravek BYANLI obsahuje racemickou směs (+) a (-) paliperidonu.

Mechanismus účinku

Paliperidon je selektivní blokátor monoaminových účinků, jehož farmakologické vlastnosti jsou odlišné od tradičních neuroleptik. Paliperidon se silně váže na serotonergní 5-HT₂ receptory a dopaminergní D₂ receptory. Paliperidon také blokuje alfa₁-adrenergní receptory a v mírně menším rozsahu rovněž H₁-histaminergní a alfa₂-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+) a (-) enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

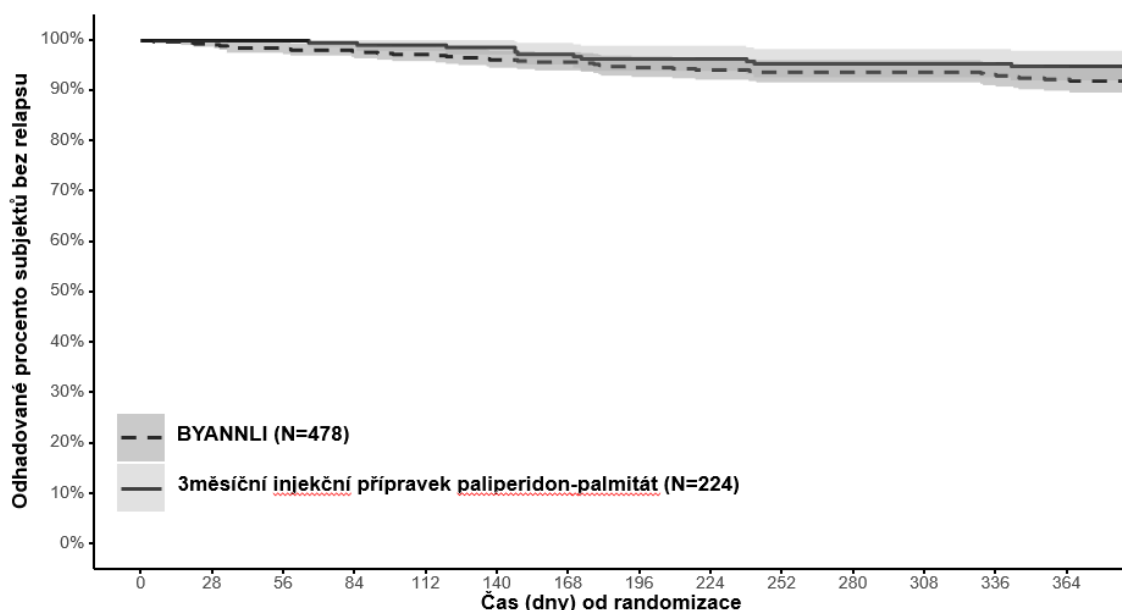
Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným antagonistou receptorů D₂, o kterých se předpokládá, že zmírňují příznaky schizofrenie, působí méně katalepticky a snižuje motorické funkce v menším rozsahu než tradiční neuroleptika. Dominující centrální serotoninový antagonismus může snížit tendenci paliperidonu vyvolat extrapyramidové nežádoucí účinky.

Klinická účinnost

V randomizované, dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované, intervenční, multicentrické studii noninferiority s paralelní skupinou fáze 3 byla hodnocena účinnost přípravku BYANLI při léčbě schizofrenie u pacientů, kteří byli předtím adekvátně léčeni buď 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem po dobu nejméně 4 měsíců, nebo 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem po dobu nejméně jednoho 3měsíčního cyklu. Primárním kritériem hodnocení byl čas do relapsu.

Tato studie sestávala z otevřené fáze, která zahrnovala screeningovou, přechodnou a udržovací fázi, poté následovala 12měsíční dvojitě zaslepená fáze, ve které byli pacienti randomizováni buď do skupiny léčené přípravkem BYANLI, nebo 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem. Celkem 702 adekvátně léčených pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 do skupiny léčené přípravkem BYANLI (478 pacientů) nebo do skupiny s 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem (224 pacientů). Pacienti za dobu 12 měsíců trvání studie dostali buď 2 injekční cykly přípravku BYANLI (celkem 4 injekce; přípravek BYANLI se střídal s placebem) nebo 4 injekce 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu každé 3 měsíce s pravidelnými plánovanými návštěvami mezi injekcemi. V průběhu dvojitě zaslepené fáze nebyla úprava dávky povolena. Pacienti v této fázi setrvali, dokud u nich nedošlo k relapsu, nesplnili kritéria k vysazení/ukončení léčby nebo do uzavření studie.

U 7,5 % pacientů ve skupině léčené přípravkem BYANLI a u 4,9 % pacientů ve skupině léčené 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem došlo během 12měsíční dvojitě zaslepené fáze k relapsu s Kaplan-Meierovým odhadovaným rozdílem (BYANLI – 3měsíční injekční paliperidon-palmitát) 2,9 % (95% interval spolehlivosti: -1,1 % až 6,8 %). Kaplan-Meierova křivka (s 95% bodovými konfidenčními pásy) doby od randomizace do hrozícího relapsu během 12měsíční, dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované fáze u přípravku BYANLI 700 a 1 000 mg a 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu 350 mg a 525 mg je uvedena na obrázku 1.



Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka (s 95% bodovými konfidenčními pásy) procenta subjektů bez relapsu

Výsledky týkající se účinnosti byly v obou léčebných ramenech u všech populačních podskupin (pohlaví, věk a rasa) konzistentní.

Bylo stanoveno, že účinnost přípravku BYANNLI u dospělých s diagnózou schizofrenie dle DSM-5 nebyla horší než účinnost 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu. Horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (6,8 %) byla nižší než 10 %, což je předem specifikovaný rozdíl pro dosažení noninferiority.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem BYANNLI u všech podskupin pediatrické populace u schizofrenie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku BYANNLI je uvedena pouze po podání do gluteálního svalu.

Absorpce a distribuce

V důsledku mimořádně nízké rozpustnosti ve vodě se 6měsíční léková forma paliperidon-palmitátu po intramuskulární injekci rozpouští pomalu, než se hydrolyzuje na paliperidon a absorbuje do systémového oběhu. Uvolňování léčivé látky po jedné dávce 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu začíná již 1. den a trvá až 18 měsíců. Předpokládá se, že uvolňování přípravku BYANNLI bude trvat déle. Koncentrace paliperidonu v plazmě byly studovány pouze do 6 měsíců po podání přípravku BYANNLI. Na základě populačních farmakokinetických simulací se očekává, že koncentrace paliperidonu zůstanou v plazmě přibližně až 4 roky po jedné dávce 1 000 mg přípravku BYANNLI. Očekává se, že koncentrace paliperidonu setrvávající v oběhu přibližně 4 roky po jedné dávce 1 000 mg přípravku BYANNLI bude nízká (< 1 % průměrných hladin v rovnovážném stavu).

Údaje uvedené v tomto odstavci jsou založeny na populační farmakokinetické analýze. Po jedné intramuskulární injekci přípravku BYANNLI do gluteálního svalu v dávkách 700 a 1 000 mg se plazmatické koncentrace paliperidonu postupně zvyšují a dosahují maximálních predikovaných plazmatických koncentrací za 33, respektive 35 dní. Profil uvolňování a dávkovací režim přípravku

BYANLI vede k setrvalým terapeutickým koncentracím po dobu 6 měsíců. C_{max} a $AUC_{6m\text{ měsíců}}$ přípravku BYANLI v rozmezí 700 - 1 000 mg přibližně odpovídaly dávce. Medián poměru maximální: minimální koncentrace v ustáleném stavu je přibližně 3,0.

Vazba racemického paliperidonu na plazmatické proteiny je 74 %.

Biotransformace a eliminace

Ve studii perorálního ^{14}C -paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo týden po podání jedné perorální dávky 1 mg ^{14}C -paliperidonu s okamžitým uvolňováním vyloučeno 59 % podané dávky v nezměněné formě do moče, což ukazuje na to, že paliperidon není výrazně metabolizován játry. Přibližně 80 % z podané radioaktivity bylo nalezeno v moči a 11 % ve stolici. *In vivo* byly identifikovány čtyři metabolické cesty, ale žádná z nich nepředstavovala více než 10 % dávky: dealkylace, hydroxylace, dehydrogenace a štěpení benzisoxazolu. I když studie *in vitro* naznačovaly úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v metabolismu paliperidonu, nebyly získány žádné důkazy *in vivo*, že se tyto izoenzymy významně podílejí na metabolismu paliperidonu. Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly znatelný rozdíl zdánlivé clearance perorálně podaného paliperidonu mezi rychlými a pomalými metabolizátory substrátů CYP2D6. Ve studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy bylo prokázáno, že paliperidon neinhibuje významným způsobem metabolismus léčiv, která jsou metabolizována izoenzymy cytochromu P450, zahrnujícími CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

Studie *in vitro* prokázaly, že paliperidon je substrátem P-gp a ve vysokých koncentracích je jeho slabým inhibitorem. Údaje *in vivo* nejsou k dispozici a klinický význam není znám.

Na základě analýzy populační farmakokinetiky se medián zdánlivého biologického poločasu paliperidonu po podání přípravku BYANLI do gluteálního svalu v dávkách 700 a 1 000 mg odhaduje na 148, respektive 159 dní.

Porovnání dlouhodobě působícího 6měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu s jinými lékovými formami paliperidonu

Přípravek BYANLI je koncipován tak, aby dodával paliperidon po dobu 6 měsíců v porovnání s 1měsíčním nebo 3měsíčním přípravkem, které se podávají každý měsíc, respektive každé 3 měsíce. Dávky přípravku BYANLI 700 mg a 1 000 mg vedou k rozmezí expozice paliperidonu, které je podobné rozmezí expozice získanému pomocí odpovídajících dávek 1měsíčního nebo 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu nebo odpovídajících každodenních dávek paliperidonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Paliperidon není v játrech významně metabolizován. Ačkoliv přípravek BYANLI nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování požadována. Ve studii perorálního paliperidonu u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B) byly plazmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl paliperidon studován.

Porucha funkce ledvin

Přípravek BYANLI nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin systematicky studován. U pacientů s různými stupni funkce ledvin byla studována eliminace jednorázové perorální dávky paliperidonu ve formě 3mg tablety s prodlouženým uvolňováním. Vylučování paliperidonu klesalo se snižující se odhadovanou hodnotou clearance kreatininu. Celková clearance paliperidonu byla snížena průměrně o 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($CrCl = 50$ až < 80 ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin ($CrCl = 30$ až < 50 ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin

(CrCl = 10 až < 30 ml/min), což odpovídá průměrně 1,5-, 2,6-, resp. 4,8násobnému zvýšení expozice (AUC_{inf}) ve srovnání se zdravými jedinci.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza žádný důkaz rozdílů ve farmakokinetice souvisejících s věkem nepřinesla.

Index tělesné hmotnosti (BMI)/tělesná hmotnost

U pacientů s nadváhou a u obézních pacientů byla pozorována nižší hodnota C_{max}. Při zdánlivém rovnovážném stavu přípravku BYANLI byly minimální koncentrace u normálních pacientů, u pacientů s nadváhou a u obézních pacientů podobné.

Rasa

Farmakokinetická analýza žádný důkaz klinicky relevantních rozdílů ve farmakokinetice mezi rasami nepřinesla.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza žádný důkaz rozdílů ve farmakokinetice souvisejících s pohlavím nepřinesla.

Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy není paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít na farmakokinetiku paliperidonu vliv. Vliv kouření na farmakokinetiku paliperidonu nebyl u přípravku BYANLI hodnocen. Populační farmakokinetická analýza založená na údajích získaných pro perorálně podávané tablety s prodlouženým uvolňováním prokázala mírné snížení expozice paliperidonu u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Není pravděpodobné, že by tento rozdíl byl klinicky významný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném intramuskulárním injekčním podání paliperidon-palmitátu (1měsíční léková forma) a perorálním podáním paliperidonu potkanům a psům prokázaly hlavně farmakologické účinky, jako je sedace, a účinky zprostředkované prolaktinem na mléčnou žlázu a genitálie. U zvířat, kterým byl podán paliperidon-palmitát, byla v místě vpichu intramuskulární injekce pozorována zánětlivá reakce. Příležitostně došlo k tvorbě abscesu.

Ve studiích reprodukční toxicity s perorálně podávaným risperidonem potkanům, který je u potkanů a člověka ve velké míře metabolizován na paliperidon, byly pozorovány nežádoucí dopady na porodní hmotnost a přežití mláďat. Při intramuskulárním podávání paliperidon-palmitátu březím potkanům až do nejvyšší dávky (160 mg/kg/den), což odpovídá 1,6násobku hladiny expozice u člověka při nejvyšší doporučené dávce 1 000 mg, nebyla pozorována embryotoxicita ani malformace. Ostatní antagonisté dopaminu, pokud jsou podávány březím zvířatům, měly negativní účinky na učení a motorický vývoj mláďat.

Paliperidon-palmitát ani paliperidon nebyly genotoxické. Ve studiích kancerogenity po perorálním podání risperidonu potkanům a myším bylo pozorováno zvýšení výskytu adenomů hypofýzy (myši), endokrinních adenomů pankreatu (potkani) a adenomů mléčné žlázy (oba zvířecí druhy). Kancerogenní potenciál intramuskulárně podávaného paliperidon-palmitátu byl hodnocen na potkanech. U samic potkanů došlo při dávkách 10, 30 a 60 mg/kg/měsíc ke statisticky významnému zvýšení výskytu adenokarcinomů mléčné žlázy. U samců potkanů se prokázalo statisticky významné zvýšení výskytu adenomů a karcinomů mléčné žlázy při dávkách 30 a 60 mg/kg/měsíc, což odpovídá 0,3- resp. 0,6násobku úrovně expozice při nejvyšší dávce 1 000 mg doporučené pro člověka. Tyto

nádory mohou souviset s prodlouženým dopaminovým D2 antagonismem a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců není z hlediska rizika pro člověka znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 20
Makrogol 4 000
Monohydrát kyseliny citronové
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Přeprava a uchovávání musí probíhat ve vodorovné poloze. Ohledně správné polohy viz šipky na papírové krabici.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (cyklický olefinový kopolymer) s pístem, táhlem pístu, zábranou zpětného posuvu a krytkou špičky (brombutylová pryž) s tenkostěnnou bezpečnostní jehlou 20G 1½ palce (0,9 mm x 38 mm).

Velikosti balení:

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 1 jehlu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přeprava a uchovávání tohoto léčivého přípravku musí probíhat ve vodorovné poloze, aby se zlepšila možnost tento vysoce koncentrovaný přípravek resuspendovat a aby se zabránilo ucpání jehly. Injekční stříkačkou třepajte velmi rychle nejméně 15 sekund, nakrátko přestaňte, poté opět 15 sekund protřepávejte. Před podáním injekce se má suspenze vizuálně zkontrolovat. Pokud je přípravek dobře promíchán, je jednolitý, hustý a mléčně bílý. Úplný návod k použití a pokyny pro zacházení s přípravkem BYANLI jsou uvedeny v příbalové informaci (viz *Informace určené zdravotnickým pracovníkům*).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1453/007

EU/1/20/1453/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. června 2020

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>