

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

BYANNLI<sup>®</sup>, 700 mg, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem u napunjenom injekcionom špricu

Δ

BYANNLI<sup>®</sup>, 1000 mg, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem u napunjenom injekcionom špricu

INN: paliperidon

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*BYANNLI, 700 mg, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem*

Jedan napunjeni injekcioni špic sadrži 1092 mg paliperidonpalmitata u 3,5 mL što odgovara 700 mg paliperidona.

*BYANNLI, 1000 mg, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem*

Jedan napunjeni injekcioni špic sadrži 1560 mg paliperidonpalmitata u 5 mL što odgovara 1000 mg paliperidona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem u napunjenom injekcionom špricu.

Suspenzija je bele do skoro bele boje. Suspenzija je neutralne pH vrednosti (približno 7,0).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek BYANNLI, 6-mesečna injekcija, je indikovano kao terapija održavanja za lečenje shizofrenije kod odraslih pacijenata koji su klinički stabilni na paliperidonpalmitatu u obliku 1-mesečne ili 3-mesečne injekcije (videti odeljak 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Pacijenti koji su odgovarajuće lečeni paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije u dozama od 100 mg ili 150 mg (po mogućstvu četiri ili više meseci) ili paliperidonpalmitatom u obliku 3-mesečne injekcije u dozama od 350 mg ili 525 mg (bar jedan injekcioni ciklus) i kod kojih se ne zahteva prilagođavanje doze mogu da se prevedu na 6-mesečne injekcije paliperidonpalmitata.

*Doza leka BYANNLI za pacijente odgovarajuće lečene paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije*

Terapiju lekom BYANNLI treba započeti u vreme sledeće zakazane doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije ( $\pm$  7 dana). Da bi se utvrdila dosledna doza održavanja, preporučuje se da pacijent primi najmanje dve doze iste jačine paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije pre nego što se započne primena leka BYANNLI. Doza leka BYANNLI treba da se zasniva na prethodnoj dozi paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije kako je prikazano u tabeli u nastavku:

### **Prevođenje na lek BYANNNLI za pacijente odgovarajuće lečene paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije**

Ukoliko je poslednja doza paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije bila	Započeti lečenje lekom BYANNNLI u sledećoj dozi*
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

\*Ne postoji doza leka BYANNNLI ekvivalentna dozi od 25, 50 mg ili 75 mg paliperidonpalmitata u obliku 1- mesečne injekcije, i to nije ispitivano.

### *Doza leka BYANNNLI za pacijente odgovarajuće lečene paliperidonpalmitatom u obliku 3-mesečne injekcije*

Terapiju lekom BYANNNLI treba započeti u vreme sledeće zakazane doze paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne injekcije ( $\pm$  14 dana). Doza leka BYANNNLI treba da se zasniva na prethodnoj dozi paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne injekcije kako je prikazano u tabeli u nastavku:

### **Prevođenje na lek BYANNNLI za pacijente odgovarajuće lečene paliperidonpalmitatom u obliku 3-mesečne injekcije**

Ukoliko je poslednja doza paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne injekcije bila	Započeti lečenje lekom BYANNNLI u sledećoj dozi*
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

\*Ne postoji doza leka BYANNNLI ekvivalentna dozi od 175 ili 263 mg paliperidonpalmitata u obliku 3- mesečne injekcije, i to nije ispitivano.

Nakon početne doze leka BYANNNLI, lek BYANNNLI treba primenjivati jednom na svakih 6 meseci. Ako bude neophodno, pacijenti mogu da prime injekciju do 2 nedelje pre ili do 3 nedelje posle zakazane 6-mesečne injekcije (videti i odeljak *Propuštena doza*).

Ako je potrebno, doza leka BYANNNLI se može prilagođavati na svakih 6 meseci između doza od 700 mg i 1000 mg na osnovu podnošljivosti i/ili efikasnosti leka kod svakog pacijenta individualno. Zbog dugodelujuće prirode leka BYANNNLI, odgovor pacijenta na prilagođenu dozu možda neće biti vidljiv nekoliko meseci (videti odeljak 5.2). Ako pacijent i dalje ima simptome, potrebno ga je zbrinuti u skladu sa kliničkom praksom.

#### *Prelazak sa drugih antipsihotika*

Pacijente ne treba prebacivati direktno sa drugih antipsihotika budući da primenu leka BYANNNLI treba započeti tek nakon što je stanje pacijenta stabilizovano lečenjem paliperidonpalmitatom u obliku 3-mesečne ili 1-mesečne injekcije.

#### *Prelazak sa leka BYANNNLI na druge antipsihotike*

Ako se prekine lečenje lekom BYANNNLI, mora se uzeti u obzir da je u pitanju lek sa produženim oslobađanjem.

#### *Prelazak sa leka BYANNNLI na paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije*

Kod prelaza sa leka BYANNNLI na paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije, paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije treba primeniti kada je vreme da se primeni sledeća doza leka BYANNNLI kako je prikazano u tabeli, u nastavku. Nije potrebno početno doziranje paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije koje je propisano u Sažetku karakteristika leka za ovaj lek. Doziranje paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije treba nastaviti sa primenom jednom mesečno kako je opisano u Sažetku karakteristika leka za ovaj lek.

**Doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije kod pacijenata koji prelaze sa leka BYANNNLI**

Ako je poslednja doza leka BYANNNLI	Započeti paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije 6 meseci kasnije u sledećoj dozi
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

*Prelazak sa leka BYANNNLI na paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije*

Kod prelaza sa leka BYANNNLI na paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije, paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije treba primeniti kada je vreme da se primeni sledeća doza leka BYANNNLI kako je prikazano u tabeli, u nastavku. Početni režim doziranja koji je propisan u Sažetku karakteristika leka za 3-mesečnu injekciju nije potreban. Doziranje paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne injekcije treba nastaviti u 3-mesečnim intervalima kako je opisano u Sažetku karakteristika leka za ovaj lek.

**Doze paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne injekcije kod pacijenata koji prelaze sa leka BYANNNLI**

Ako je poslednja doza leka BYANNNLI	Započeti paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije 6 meseci kasnije u sledećoj dozi
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

*Prelazak sa leka BYANNNLI na oralnu dnevnu terapiju paliperidonom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem*

Kod prelaza sa leka BYANNNLI na paliperidon u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, dnevno doziranje paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem treba započeti 6 meseci nakon poslednje doze leka BYANNNLI i nastaviti lečenje paliperidonom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kako je opisano u tabeli, u nastavku. Sledeća tabela prikazuje preporučene režime preračunavanja doze kako bi se pacijentima koji su prethodno stabilizovani različitim dozama leka BYANNNLI omogućilo da održe sličnu izloženost paliperidonu sa paliperidonom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem.

**Doze paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem za pacijente koji prelaze sa leka BYANNNLI\***

Poslednja doza leka BYANNNLI je	Broj meseci posle poslednje doze leka BYANNNLI		
	6 do 9 meseci	Više od 9, a manje od 12 meseci	Više od 12 meseci
	Dnevna doza paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

\* Sve dnevne doze paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem treba individualno prilagoditi svakom pacijentu, uzimajući u obzir promenljive kao što su razlog za prelaz, odgovor na prethodno lečenje paliperidonom, težina psihotičnih simptoma, i/ili tendencija za razvoj neželjenih dejstava.

\* *Paliperidon u obliku tableta sa produženim oslobađanjem nije registrovan u Republici Srbiji.*

**Propuštena doza***Raspored doziranja u slučaju propuštene doze*

Lek BYANNNLI treba primeniti jednom na svakih 6 meseci. Kako bi se izbeglo propuštanje doze leka BYANNNLI, pacijentima se injekcija može dati do 2 nedelje pre ili do 3 nedelje posle isteka 6 meseci.

**Propuštene doze**

<b>Ako je zakazana doza propuštena i vreme od poslednje injekcije iznosi</b>	<b>Postupanje</b>
Do 6 meseci i 3 nedelje	Injekciju leka BYANCLI treba primeniti što je pre moguće i zatim nastaviti sa rasporedom za 6-mesečnu injekciju.
> 6 meseci i 3 nedelje sve do < 8 meseci	Injekciju leka BYANCLI ne treba primeniti. Primenite preporučeni režim za ponovno uvođenje paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije kako je opisano u tabeli, u nastavku.
≥ 8 meseci do ≤11 meseci	Injekciju leka BYANCLI ne treba primeniti. Primenite preporučeni režim za ponovno uvođenje paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije kako je opisano u tabeli, u nastavku.
> 11 meseci	Injekciju leka BYANCLI ne treba primeniti. Ponovo započeti lečenje paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije kako je opisano u Sažetku karakteristika leka za taj lek. Lek BYANCLI zatim može ponovo da se uvede nakon što je pacijent odgovarajuće lečen paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije, po mogućstvu tokom četiri ili više meseci.

**Preporučeni režim ponovnog započinjanja terapije nakon što je davanje leka BYANCLI propušteno tokom > 6 meseci i 3 nedelje sve do < 8 meseci**

Ako je poslednja doza leka BYANCLI bila	Primeniti paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije (u deltoidni <sup>a</sup> mišić)	Zatim primeniti lek BYANCLI (u glutealni mišić)
	1. dan	Mesec dana nakon 1-og dana
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

**Preporučeni režim ponovnog započinjanja terapije nakon što je davanje leka BYANCLI propušteno tokom ≥ 8 meseci do ≤11 meseci**

Ako je poslednja doza leka BYANCLI bila	Primeniti paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije (u deltoidni <sup>a</sup> mišić)		Zatim primeniti lek BYANCLI (u glutealni mišić)
	1. dan	8. dan	Mesec dana nakon 8-og dana
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

<sup>a</sup>Videti i *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima* kako da odaberete iglu za injekciju paliperidonpalmitata u obliku 1- mesečne injekcije u deltoidni mišić na osnovu telesne mase pacijenta.

Posebne populacije

*Stariji pacijenti*

Efikasnost i bezbednost primene kod starijih pacijenata od 65 godina nisu utvrđeni.

Uopšteno, preporučeno doziranje leka BYANNLI kod pacijenata starijeg životnog doba sa očuvanom funkcijom bubrega je isto kao i kod mlađih odraslih pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Budući da stariji pacijenti mogu da imaju oslabljenu funkciju bubrega, videti u nastavku odeljak *Oštećenje funkcije bubrega* za preporuke za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Iako lek BYANNLI nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije u plazmi oralno primenjenog paliperidona bile su povećane kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\geq 50$  do  $< 80$  mL/min), koji su stabilizovani bilo na 100 mg paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije ili 350 mg paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne injekcije mogu da se prebace samo na dozu od 700 mg leka. Doza leka BYANNLI od 1000 mg se ne preporučuje za pacijente sa blagom insuficijencijom bubrega.

Lek BYANNLI se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 50$  mL/min).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Lek BYANNLI nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Na osnovu iskustva sa primenom oralnog oblika paliperidona, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, kod takvih pacijenata se preporučuje oprez (videti odeljak 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene leka BYANNLI kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

#### Način primene

Lek BYANNLI je namenjen samo za intramuskularnu primenu u glutealni mišić. Ne sme se primeniti ni na jedan drugi način. Svaku injekciju mora da primeni isključivo zdravstveni radnik ubrizgavajući celu dozu u jednoj injekciji. Lek treba ubrizgavati polako, duboko u gornji spoljašnji kvadrant glutealnog mišića. U slučaju nelagodnosti na mestu primene injekcije, treba razmotriti mogućnost prelaska sa jednog na drugi glutealni mišić za naredne injekcije (videti odeljak 4.8).

Lek BYANNLI se mora primenjivati isključivo korišćenjem igala tankih zidova (dužine 1 ½ inča, prečnik 20 gauge (G) t.j. 0,9 mm x 38 mm), bez obzira na telesnu masu pacijenta. Lek BYANNLI se mora primenjivati isključivo korišćenjem igala tankih zidova koje se nalaze u pakovanju leka BYANNLI. Igle iz pakovanja paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne ili 1-mesečne injekcije paliperidonpalmitata ili druge komercijalno dostupne igle ne smeju se upotrebljavati kada se primenjuje lek BYANNLI (videti *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*).

Pre primene, sadržaj napunjenog injekcionog šprica treba pregledati kako bi se uočilo eventualno prisustvo stranih čestica i promena boje. Ovaj visoko koncentrisani proizvod iziskuje posebne korake da bi se obezbedila kompletna resuspenzija.

Važno je **snažno protresti špric sa vrhom okrenutim naviše** pokretima gore-dole, pri čemu treba olabaviti ručni zglob, **i ovaj postupak treba da traje najmanje 15 sekundi**. **Nakratko se odmorite, pa onda protresite ponovo** na isti način, **veoma brzim pokretima gore-dole još 15 sekundi** kako bi se obezbedilo da resuspenzija bude homogena. **Lek BYANNLI treba ubrizgati odmah posle protresanja**. Ako prođe više od 5 minuta pre ubrizgavanja, ponovo snažno protresite kako bi se ponovo dobila homogena suspenzija leka (videti *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*).

### *Nepotpuna primena*

Lek BYANLI je lek u visokokoncentrovanom obliku i potrebni su određeni koraci u postupku pripreme kako bi se obezbedila potpuna resuspenzija leka i sprečilo začepljenje igle tokom ubrizgavanja. Pravilno protresanje šprica može da umanjí verovatnoću primene nepotpune injekcije. Sposobnost resuspendovanja ovog visokokoncentrovanog leka može se poboljšati transportom i čuvanjem kartonske ambalaže u horizontalnom položaju. Pažljivo pratiti detaljna uputstva data u odeljku *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*, kako bi se izbegla nepotpuna primena injekcije.

Međutim, u slučaju ubrizgavanja nepotpune doze, preostala doza iz šprica ne sme se ponovo ubrizgavati i ne sme se dati druga doza leka, budući da je teško proceniti koliki je deo doze stvarno primenjen. Potrebno je pažljivo pratiti pacijenta i zbrinuti ga kako je klinički primereno do naredne zakazane 6-mesečne injekcije leka BYANLI.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na risperidon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Primena kod pacijenata u stanju akutne agitiranosti ili u teškom psihotičnom stanju

Lek BYANLI se ne sme koristiti za zbrinjavanje stanja akutne agitiranosti ili teških psihotičnih stanja kada je potrebna trenutna kontrola simptoma.

#### QT interval

Potreban je oprez kod propisivanja paliperidona pacijentima za koje se zna da imaju kardiovaskularnu bolest ili produženje QT intervala u porodičnoj anamnezi, kao i kod istovremene primene drugih lekova za koje se smatra da produžavaju QT interval.

#### Maligni neuroleptički sindrom

Prilikom primene paliperidona zabeležena je pojava malignog neuroleptičkog sindroma (MNS), koji odlikuju hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, izmenjena svest i povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znaci mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu insuficijenciju bubrega. Ako se kod pacijenta jave znaci ili simptomi koji ukazuju na MNS, potrebno je prekinuti primenu paliperidona. Potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka BYANLI.

#### Tardivna diskinezija/ekstrapiramidalni simptomi

Lekovi koji su antagonisti dopaminskih receptora povezani su sa javljanjem tardivne diskinezije koja se karakteriše ritmičkim, nevoljnim pokretima, najčešće jezika i/ili lica. Ako se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti mogućnost prekida terapije svim antipsihoticima, uključujući i paliperidon. Potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka BYANLI.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju psihostimulanse (npr. metilfenidat) i paliperidon potreban je oprez, s obzirom na to da se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti prilikom prilagođavanja doze jednog ili oba leka. Preporučuje se postepeno ukidanje terapije stimulansom (videti odeljak 4.5).

#### Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Prilikom primene paliperidona zabeleženi su slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze. Pacijente sa klinički značajnim smanjenjem broja leukocita (engl. *white blood cell count*, WBC) u istoriji bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lekovima, treba pratiti tokom prvih nekoliko meseci terapije, a na prvi znak klinički značajnog pada WBC, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak terapije lekom BYANLI. Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog groznice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, i hitno ih lečiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Kod pacijenata sa teškom neutropenijom (ukupan broj neutrofila  $< 1 \times 10^9/L$ ) terapiju lekom BYANLI treba obustaviti i pratiti vrednosti broja leukocita do oporavka. Potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka BYANLI.

### Reakcije preosetljivosti

Reakcije preosetljivosti mogu da se jave čak i kod pacijenata koji su prethodno podnosili terapiju risperidonom ili paliperidonom, primenjenim oralno (videti odeljak 4.8).

### Hiperglikemija i dijabetes melitus

Tokom terapije paliperidonom prijavljeni su slučajevi hiperglikemije, dijabetes melitusa i egzacerbacije već postojećeg dijabetesa, uključujući dijabetesnu komu i ketoacidozu. Savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, u skladu sa uobičajenim smernicama za primenu antipsihotika. Pacijente koji su na terapiji lekom BYANLI treba pratiti da se uoče eventualni simptomi hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijente sa dijabetes melitusom treba redovno pratiti da se uoči eventualno pogoršanje kontrole koncentracije glukoze.

### Povećanje telesne mase

Značajno povećanje telesne mase je prijavljeno prilikom upotrebe leka BYANLI. Telesnu masu je potrebno redovno pratiti (videti odeljak 4.8).

### Primena kod pacijenata sa tumorima zavisnim od prolaktina

Ispitivanja na kulturama tkiva ukazuju na to da prolaktin može da podstakne rast ćelija tumora dojke kod ljudi. Iako u dosadašnjim kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima nije ustanovljena jasna veza sa primenom antipsihotika, preporučuje se oprez kod pacijenata sa relevantnom istorijom bolesti. Paliperidon treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji već imaju tumor koji može da bude zavisn od prolaktina.

### Ortostatska hipotenzija

Pošto deluje kao alfa-adrenergički blokator, paliperidon može kod nekih pacijenata da izazove ortostatsku hipotenziju. Lek BYANLI treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poznatom kardiovaskularnom bolešću (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda ili ishemija, smetnje u sprovođenju), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidracija i hipovolemija).

### Epileptični napadi (konvulzije)

Lek BYANLI treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa epileptičnim napadima u istoriji bolesti ili drugim stanjima koja mogu da smanje prag za pojavu konvulzija.

### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koncentracije paliperidona u plazmi su povećane. Pacijenti sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\geq 50$  mL/min do  $< 80$  mL/min) koji su stabilizovani na paliperidonpalmitatu u obliku 1-mesečne ili 3-mesečne injekcije mogu da pređu na

lek BYANNLI (videti odeljak 4.2). Lek BYANNLI u dozi od 1000 mg se ne preporučuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Lek BYANNLI se uopšte ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

### Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* klasa C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon primenjuje kod ovih pacijenata.

### Stariji pacijenti sa demencijom

Lek BYANNLI nije ispitivan kod starijih pacijenata sa demencijom. Lek BYANNLI se ne preporučuje za lečenje starijih pacijenata sa demencijom zbog povećanog rizika od ukupnog mortaliteta i cerebrovaskularnih neželjenih reakcija.

Smatra se da iskustvo iz ispitivanja risperidona navedeno u tekstu u nastavku važi i za paliperidon.

### *Ukupni mortalitet*

Meta-analiza 17 kontrolisanih kliničkih ispitivanja pokazala je da su stariji pacijenti sa demencijom koji su lečeni drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin imali povećan rizik od smrti u odnosu na placebo. Incidenca mortaliteta iznosila je 4% kod pacijenata lečenih risperidonom, u poređenju sa 3,1% kod pacijenata koji su primali placebo.

### *Cerebrovaskularne neželjene reakcije*

U randomizovanim, placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u populaciji sa demencijom, zabeležen je približno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih reakcija sa primenom nekih atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat.

### Parkinsonova bolest i demencija sa Levijevim telima

Lekari treba da procene odnos koristi i rizika kada prepisuju lek BYANNLI pacijentima sa Parkinsonovom bolešću ili demencijom sa Levijevim telima (engl. *Dementia with Lewy bodies*, DLB) budući da obe grupe pacijenata mogu da imaju povećan rizik od razvoja malignog neuroleptičkog sindroma kao i povećanu osetljivost na antipsihotike. Uz ekstrapiramidne simptome, pojava te povećane osetljivosti može da uključi i konfuznost, otupelost i posturalnu nestabilnost sa čestim padovima.

### Prijapizam

Prijavljeno je da antipsihotički lekovi (uključujući paliperidon) koji blokiraju alfa-adrenergičke receptore izazivaju priapizam. Pacijentima treba savetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe u roku od 4 sata.

### Regulisanje telesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje da narušavaju sposobnost organizma da smanji osnovnu telesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća zaštita kada se lek BYANNLI propisuje pacijentima koji će biti izloženi uslovima koji mogu da doprinesu povećanju osnovne telesne temperature, npr. intenzivnom treningu, izlaganju velikim vrućinama, istovremenom uzimanju lekova sa antiholinergičkim delovanjem ili dehidraciji.

### Venska tromboembolija



Tokom terapije antipsihoticima prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (engl. *venous thromboembolism*, VTE). Budući da pacijenti koji se leče antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za razvoj VTE, pre i tokom terapije lekom BYANLI potrebno je da se utvrde svi mogući faktori rizika za VTE i preduzmu preventivne mere.

#### Antiemetičko dejstvo

U pretkliničkim ispitivanjima sa paliperidonom uočeno je antiemetičko dejstvo. Ako se javi kod ljudi, to dejstvo može da prikrije znake i simptome predoziranja nekim lekovima ili stanja poput opstrukcije creva, Rejovog sindroma i tumora mozga.

#### Primena

Mora se paziti da se izbegne nehotično ubrizgavanje leka BYANLI u krvni sud.

#### Intraoperativni sindrom meke dužice

Intraoperativni sindrom meke dužice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS), zabeležen je tokom operacije katarakte kod pacijenata na terapiji lekovima koji deluju kao alfa 1a-adrenergički antagonisti, kao što je lek BYANLI (videti odeljak 4.8).

IFIS može da poveća rizik od komplikacija na očima tokom i posle operacije. Pre hirurške intervencije, oftalmološki hirurg mora da bude upoznat sa time da li pacijent trenutno uzima ili je ranije uzimao lekove koji deluju kao alfa 1a-adrenergički antagonisti. Potencijalna korist od prekida lečenja alfa 1 blokatorima pre operacije katarakte nije utvrđena, pa se mora proceniti u odnosu na rizik od prekida antipsihotične terapije.

#### Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Preporučuje se oprez kad se lek BYANLI propisuje zajedno sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval, npr. antiaritmici IA grupe (npr. hinidin, dizopiramid) i antiaritmici III grupe (npr. amjodaron, sotalol), nekim antihistaminicima, nekim antibioticima (npr. fluorohinoloni), nekim drugim antipsihoticima i nekim antimalaricima (npr. meflokin). Ovaj spisak je samo okvirne prirode i nije sveobuhvatan.

#### Mogući uticaj leka BYANLI na dejstvo drugih lekova

Ne očekuje se da bi paliperidon izazivao klinički značajne farmakokinetičke interakcije sa lekovima koji se metabolizuju preko izoenzima citohroma P450.

S obzirom na to da paliperidon primarno utiče na centralni nervni sistem (CNS) (videti odeljak 4.8), lek BYANLI treba primenjivati uz oprez u kombinaciji sa drugim lekovima sa centralnim delovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opioidima, itd. ili sa alkoholom.

Paliperidon može da antagonizuje dejstvo levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako se takva kombinacija smatra neophodnom, naročito u terminalnom stadijumu Parkinsonove bolesti, treba propisati najmanju efektivnu dozu svakog od ovih lekova.

Zbog svog potencijala da izazove ortostatsku hipotenziju (videti odeljak 4.4), može se uočiti aditivno dejstvo kad se lek BYANNLI primenjuje zajedno sa drugim lekovima koji imaju takav potencijal, npr. drugim antipsihoticima ili tricikličkim antidepresivima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primenjuje zajedno sa drugim lekovima za koje se zna da smanjuju prag za konvulzije (tj. fenotiazinima ili butirofenonima, tricikličkim antidepresivima ili selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRIs), tramadolom, meflokinom itd.).

Istovremena primena oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u stanju ravnoteže (12 mg jednom dnevno) sa divalproeks-natrijumom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije uticala na farmakokinetiku valproata u stanju ravnoteže.

Ispitivanja interakcija između leka BYANNLI i litijuma nisu sprovedena; međutim, nije verovatna pojava farmakokinetičke interakcije.

#### Mogući uticaj drugih lekova na dejstvo leka BYANNLI

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu da budu minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, ali nema dokaza ni *in vitro*, ni *in vivo* da ovi izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istovremena primena oralnog paliperidona sa paroksetinom, snažnim CYP2D6 inhibitorom, nije pokazala klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku paliperidona.

Istovremena primena oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dva puta dnevno uzrokovala je sniženje srednje vrednosti  $C_{max}$  u stanju ravnoteže i vrednost PIK paliperidona za približno 37%. To smanjenje je u znatnoj meri uzrokovano povećanjem renalnog klirensa paliperidona za 35%, što je verovatno rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Neznatno smanjenje količine aktivne supstance koja se u nepromenjenom obliku izluči u urin ukazuje na malo dejstvo na metabolizam putem CYP ili na bioraspoloživost paliperidona kada se primenjuje zajedno sa karbamazepinom. Kod primene većih doza karbamazepina može da dođe do većih smanjenja koncentracije paliperidona u plazmi. Kad se uvodi karbamazepin, dozu leka BYANNLI treba ponovno proceniti i po potrebi povećati. I obrnuto, kad se karbamazepin obustavlja, dozu leka BYANNLI treba ponovno proceniti i po potrebi smanjiti. Potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka BYANNLI.

Istovremena primena jedne doze oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem od 12 mg sa divalproeks-natrijumom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem (dve tablete od 500 mg jednom dnevno) dovela je do povećanja vrednosti  $C_{max}$  i PIK paliperidona za približno 50%, što je verovatno rezultat povećane oralne resorpcije. Budući da nije uočeno dejstvo na sistemski klirens, ne očekuje se klinički značajna interakcija između divalproeks-natrijuma u obliku tableta sa produženim oslobađanjem i leka BYANNLI u obliku intramuskularne injekcije. Ova interakcija nije ispitivana sa lekom BYANNLI.

#### Istovremena primena leka BYANNLI sa risperidonom ili oralnim paliperidonom

Budući da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, potreban je oprez kada se lek BYANNLI primenjuje istovremeno sa risperidonom ili sa oralnim paliperidonom tokom dužih vremenskih perioda. Podaci o bezbednosti koji uključuju istovremenu primenu leka BYANNLI i drugih antipsihotika su ograničeni.

#### Istovremena primena leka BYANNLI sa psihostimulansima

Kombinovana primena psihostimulanasa (npr. metilfenidata) sa paliperidonom može da dovede do ekstrapiramidalnih simptoma nakon izmene u jednoj ili obema terapijama (videti odeljak 4.4).

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene u reproduktivnom periodu

Očekuje se da se izloženost plazme paliperidonu posle samo jedne doze leka BYANNLI zadrži čak do 4 godine (videti odeljak 5.2). Navedeno je potrebno uzeti u obzir prilikom započinjanja terapija kod žena koje su u reproduktivnom periodu, uzimajući u obzir eventualnu buduću trudnoću ili dojenje. Lek BYANNLI treba primeniti kod žena koje planiraju trudnoću samo u slučajevima kada je to neophodno.

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni paliperidona u trudnoći. U ispitivanjima na životinjama paliperidonpalmitat primenjen intramuskularno i paliperidon primenjen oralno nisu bili teratogeni, ali su zabeleženi drugi tipovi reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kod novorođenčadi koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena paliperidonu, posle rođenja postoji rizik od neželjenih reakcija koje uključuju ekstrapiramidne simptome i/ili simptome obustave, koji mogu da variraju u težini i trajanju. Prijavljeni su još i agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress ili poremećaj hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadgledati.

Paliperidon je otkrivan u plazmi i do 18 meseci posle primene jedne doze paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne injekcije. Očekuje se da se izloženost plazme paliperidonu posle samo jedne doze leka BYANNLI zadrži čak do 4 godine (videti odeljak 5.2). Izloženost majke leku BYANNLI pre i tokom trudnoće može da dovede do neželjenih reakcija kod novorođenčeta. Lek BYANNLI ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ukoliko je jasno da je primena neophodna.

### Dojenje

Ukoliko dojilja prima terapijske doze leka, paliperidon se izlučuje u majčino mleko u tolikoj meri da su verovatni uticaji na odojčad. Budući da se očekuje da se izloženost plazme paliperidonu posle samo jedne doze leka BYANNLI zadrži čak do 4 godine (videti odeljak 5.2), odojčad koja se hrane majčinim mlekom mogu da budu izložena riziku čak i ako je majka primala lek BYANNLI mnogo pre dojenja. Pacijentkinje koje su trenutno na terapiji ili one koje su lek BYANNLI primale u prethodne 4 godine ne treba da doje.

### Plodnost

U prekliničkim ispitivanjima nije zabeležen relevantan uticaj na plodnost.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Paliperidon može imati mali ili umereni uticaj na sposobnost za upravljanje vozilima i rukovanja mašinama zbog mogućeg uticaja na nervni sistem i vid, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa zamagljeni vid (videti odeljak 4.8). Zbog toga, pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama dok se ne odredi njihova individualna osetljivost na lek BYANNLI.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek prijavljene kod  $\geq 5$  % pacijenata u dvostruko slepom, randomizovanom kontrolisanom kliničkom ispitivanju leka BYANNLI su bile infekcija gornjih disajnih puteva, reakcija na mestu primene injekcije, povećanje telesne mase, glavobolja i parkinsonizam.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Navedene su sve neželjene reakcije na lek koje su prijavljene za paliperidon po kategoriji učestalosti procenjenoj iz kliničkih ispitivanja paliperidonpalmitata. Učestalosti su definisane na sledeći način: *veoma često* ( $\geq 1/10$ ); *često* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); *povremeno* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); *retko* ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); *veoma retko* ( $< 1/10000$ ) i *nepoznato* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti, neželjene reakcije na lek prikazane su prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija na lek				
	Učestalost				
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato <sup>a</sup>
<b>Infekcije i infestacije</b>		infekcija gornjih disajnih puteva, infekcija urinarnog trakta, grip	pneumonija, bronhitis, infekcija respiratornog sistema, sinuzitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, supkutani apsces	infekcija oka, akarodermatitis	
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>			smanjen broj leukocita, anemija	neutropenija, trombocitopenija, povećan broj eozinofila	agranulocitoza
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>			preosetljivost		anafilaktička reakcija
<b>Endokrini poremećaji</b>		hiperprolaktinemija <sup>b</sup>		neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona, prisustvo glukoze u urinu	
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		hiperglikemija, povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase, smanjen apetit	dijabetes melitus <sup>d</sup> , hiperinsulinemija, pojačan apetit, anoreksija, povećane vrednosti triglicerida u krvi, povećane vrednosti holesterola u krvi	dijabetesna ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vodom

<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	nesanic a <sup>e</sup>	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj sna, manija, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, sombulizacija, otupelosti, anorgazmija	poremećaj ishrane povezan sa spavanjem
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		parkinsonizam <sup>c</sup> , akatzija <sup>c</sup> , sedacija/ sombulizacija, distonija <sup>c</sup> , vrtoglavica, diskinezija <sup>c</sup> , tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna vrtoglavica, poremećaj pažnje, dizartrija, disgeuzija, hipoestezijska, parestezijska	neuroleptički maligni sindrom, cerebralna ishemija, neodgovoranje na nadražaje, gubitak svesti, smanjen stepen svesti, konvulzije <sup>c</sup> , poremećaj ravnoteže, izmenjena koordinacija, titubacija glave	dijabetična koma
<b>Poremećaji oka</b>			zamućen vid, konjunktivitis, suvo oko	glaukom, poremećaj pokreta oka, kolutanje oka, fotofobija, pojačano suzenje, hiperemija oka	Sindrom meke dužice ( <i>floppy iris</i> )(intraoperativni)
<b>Poremećaji uha i lavirinta</b>			vertigo, tinitus, bol u uhu		
<b>Kardiološki Poremećaji</b>		tahikardija	atrioventrikularni blok, poremećaj sprovođenja, produženi QT interval na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogramu,	atrijalna fibrilacija, sinusna aritmija	

			palpitacije		
<b>Vaskularni Poremećaji</b>		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, naleti crvenila	ishemija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		kašalj, zapašen nos	dispneja, faringolaringealni bol, epistaksa	sindrom apneje u snu, pulmonalna kongestija, kongestija respiratornog trakta, krepitacije, zviždanje pri disanju	hiperventilacija, aspiraciona pneumonija, disfonija
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, bol zuba	nelagodnost u abdomenu, gastroenteritis, disfagija, suva usta, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija creva, otečen jezik, inkontinencija stolice, fekalom, heilitis	ileus
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>		povećane vrednosti transaminaze	povećane vrednosti gama-glutamilttransferaze, povećane vrednosti enzima jetre		žutica
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suva koža, eritem, akne	reakcija kože uzrokovane primenom leka, hiperkeratoza, seboreični dermatitis, perut	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, promena boje kože</i>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		mišićno-koštani bol, bol u leđima, artralgija	povišena vrednost kreatin fosfokinaze u krvi, mišićni spazmi, ukočenost zglobova, mišićna slabost	rabdomioliza, oticanje zglobova	neuobičajeno držanje tela
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>			urinarna inkontinencija, polakiurija, dizurija	urinarna retencija	
<b>Trudnoća, puerperijum i</b>					sindrom obustave leka kod

<b>perinatalna stanja</b>					novorođenčeta (videti odeljak 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije <sup>e</sup> , ginekomastija, galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u dojkama	prijapizam, nelagodnost u dojkama, nabreklost dojki, uvećanje dojki, vaginalni sekret	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		pireksija, astenija, zamor, reakcija na mestu davanja injekcije	edem lica, edem <sup>c</sup> , povišena telesna temperatura, poremećaj hoda, bol u grudima, nelagodnost u grudima, opšta slabost, induracija	hipotermija, jeza, žeđ, sindrom obustave primene leka, apsces na mestu ubrizgavanja, celulitis na mestu ubrizgavanja, cista na mestu ubrizgavanja, hematoma na mestu ubrizgavanja	snižena telesna temperatura, nekroza na mestu ubrizgavanja, ulkus na mestu ubrizgavanja
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			pad		

<sup>a</sup> Učestalost neželjenih reakcija je određena kao „nepoznato” jer nisu bile zabeležene u kliničkim ispitivanjima sa paliperidonpalmitatom. One su proizašle ili iz spontanijh prijava nakon stavljanja leka na tržište čija se učestalost ne može odrediti ili su proizašle iz podataka kliničkih ispitivanja sa risperidonom (bilo kojom formulacijom) ili oralnim paliperidonom i/ili iz prijava nakon njihovog stavljanja na tržište.

<sup>b</sup> Videti odeljak „Hiperprolaktinemija“ u nastavku.

<sup>c</sup> Videti odeljak „Ekstrapiramidni simptomi“ u nastavku.

<sup>d</sup> U placebom kontrolisanim studijama, dijabetes melitus je bio prijavljen kod 0,32% ispitanika koji su lečeni injekcijom paliperidonpalmitata jednom mesečno u odnosu na stopu od 0,39% u grupi koja je primala placebo. Ukupna incidenca iz svih kliničkih studija je bila 0,65% kod svih ispitanika lečenih injekcijom paliperidon palmitata jednom mesečno.

<sup>e</sup> **Nesanica uključuje:** početnu nesanicu (otežano usvajanje), nesanicu tokom noći (otežano održavanje sna); **Konvulzije uključuju:** *grand mal* napade; **Edem uključuje:** generalizovani edem, periferni edem, testasti edem; **Poremećaj menstrualnog ciklusa uključuje:** kašnjenja menstrualnog krvarenja, neredovan menstrualni ciklus, oligomenoreju.

Neželjena dejstva zabeležena sa formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, zato su profili neželjenih reakcija na ova jedinjenja (uključujući i oralne formulacije i one koje se primenjuju injekcijom) međusobno povezani.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Anafilaktička reakcija*

Slučajevi anafilaktičke reakcije posle ubrizgavanja paliperidon palmitata u obliku 1-mesečne injekcije bili su prijavljeni retko tokom perioda nakon stavljanja leka na tržište kod pacijenata koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (videti odeljak 4.4).

##### *Reakcije na mestu primene injekcije*

U kliničkim ispitivanjima leka BYANNLI, 10,7 % ispitanika prijavilo je neželjenu reakciju u vezi sa mestom primene injekcije (4,5% kod ispitanika koji su primali kao poredbeni paliperidon palmitat u 3-mesečnim injekcijama). Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan, niti je doveo do obustave terapije. Na osnovu kliničke procene istraživača, induracija, crvenilo i otoci nisu bili prisutni ili su bili blagi u  $\geq 95\%$  procena. Bol na mestu ubrizgavanja koji su ispitanici ocenjivali vizuelnom analognom skalom, bio je mali, a intenzitet se sa vremenom smanjivao.

##### *Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)*

U kliničkim ispitivanjima leka BYANNLI, akatizija je zabeležena kod 3,6 %, diskinezija kod 1,5%, distonija kod 0,6%, parkinsonizam kod 5,0%, i tremor kod 0,2% ispitanika.

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS) uključivali su objedinjenu analizu sledećih izraza: parkinsonizam (koji uključuje ekstrapiramidalni poremećaj, ekstrapiramidalne simptome, fenomen „on-off“, Parkinsonovu bolest, parkinsoničnu krizu, hipersekreciju pljuvačke, mišićno-koštanu ukočenost, parkinsonizam, salivaciju, rigidnost sa fenomenom zupčastog točka, bradikineziju, hipokineziju, lica nalik na masku, stegnutost mišića, akineziju, rigiditet potiljka, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam, izmenjen glabelarni refleks, i parkinsonični tremor u mirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (uključuje diskineziju, horeju, poremećaj kretanja, mišićne trzaje, horeoatetozu, atetozu i mioklonus), distonija (uključuje distoniju, cervikalni spazam, emprostotonus, okulogirnu krizu, oromandibularnu distoniju, *risus sardonicus*, tetaniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurototonus, spazam jezika i trizmus), kao i tremor (uključuje tremor i akcioni tremor).

##### *Promene telesne mase*

U kliničkom ispitivanju leka BYANNLI u trajanju od 12 meseci, broj ispitanika sa neuobičajenim procentom promene telesne mase od početka do kraja dvostruko-slepeg perioda lečenja prikazan je u tabeli, u nastavku. Ukupna srednja vrednost promena telesne mase od početka do kraja dvostruko-slepeg perioda lečenja bila je +0,10 kg za pacijente koji su primali BYANNLI i +0,96 kg za one koji su primali paliperidonpalmitat u 3-mesečnim injekcijama. Kod ispitanika starosti od 18 do 25 godina, srednja (SD) promena težine od -0,65 (4,955) kg zabeležena je u grupi koja je primala lek BYANNLI, a +4,33 (7,112) kg u grupi koja je primala paliperidonpalmitat u 3-mesečnim injekcijama. Za gojazne ispitanike (ITM 25 do < 30), zabeležena je srednja promena težine od -0,53 kg grupi koja je primala lek BYANNLI i +1,15 kg u grupi koja je primala paliperidonpalmitat u 3-mesečnim injekcijama.

#### **Broj pacijenata sa neuobičajenim procentom promene telesne mase od početka do kraja dvostruko-slepeg perioda lečenja**

Procentat promene telesne mase	PP3M <sup>1</sup> (N=219)	BYANNLI (N=473)
Smanjenje $\geq 7\%$	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Povećanje $\geq 7\%$	29 (13,2%)	50 (10,6%)

PP3M<sup>1</sup> paliperidonpalmitat u 3-mesečnim injekcijama



### Hiperprolaktinemija

U kliničkom ispitivanju leka BYANNLI u trajanju od 12 meseci, srednja (SD) promena koncentracije prolaktina od početka dvostruko-slepeg perioda lečenja iznosila je -2,19 (13,61) µg/L za muškarce, a -4,83 (34,39) mikrograma/L za žene u grupi koja je primala paliperidonpalmitat u 6-mesečnim injekcijama; u grupi koja je primala paliperidonpalmitat u 3-mesečnim injekcijama promena je iznosila 1,56 (19,08)° mikrograma/L za muškarce, i 9,03 (40,94) mikrograma/L za žene. Tokom ove dvostruko-slepe faze kod 3 žene (4,3%) u grupi koja je primala paliperidonpalmitat u 3-mesečnim injekcijama i 5 žena (3,3%) u grupi koja je primala paliperidonpalmitat u 6-mesečnim injekcijama došlo je do amenoreje.

### Dejstva koja se odnose na klasu lekova

Kod primene antipsihotika može doći do produženja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srca i *Torsade de pointes*.

Uz lečenje antipsihoticima prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze (nepoznata učestalost).

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Uopšteno, očekivani znaci i simptomi su oni koji proizilaze iz prekomerno izraženih poznatih farmakoloških dejstava paliperidona, tj. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produženje QT intervala i ekstrapiramidalni simptomi. Kod jednog pacijenta posle predoziranja oralnim oblikom paliperidona prijavljene su *Torsade de pointes* i ventrikularna fibrilacija. U slučaju akutnog predoziranja mora se uzeti u obzir mogućnost predoziranja većim brojem lekova.

### Zbrinjavanje

Kod procene potrebnog lečenja i oporavka treba uzeti u obzir produženo oslobađanje leka i dugo poluvreme eliminacije paliperidona. Ne postoji specifični antidot za paliperidon. Potrebno je primeniti opšte potporne mere. Treba uspostaviti i održavati prohodnost disajnih puteva i obezbediti odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti praćenje kardiovaskularne funkcije što treba da uključuje kontinuirani elektrokardiografski monitoring kako bi se uočile moguće aritmije. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba korigovati odgovarajućim merama kao što su intravenska nadoknada tečnosti i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma treba primeniti antiholinergičke lekove. Pacijenta je potrebno strogo nadzirati i nastaviti praćenje sve do oporavka.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

## 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Psiholeptici, ostali antipsihotici

**ATC šifra:** N05AX13

Lek BYANNLI sadrži racemsku smešu (+)- i (-)-paliperidona.

### Mehanizam dejstva

Paliperidon je selektivni blokator dejstva monoamina, čija se farmakološka svojstva razlikuju od svojstava klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno vezuje na serotoninске 5-HT<sub>2</sub> i dopaminske D<sub>2</sub> receptore. Paliperidon takođe blokira i alfa 1-adrenergičke receptore, i u nešto manjoj meri H<sub>1</sub> histaminske i alfa 2-adrenergičke receptore. Farmakološko delovanje (+)- i (-)- enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slično.

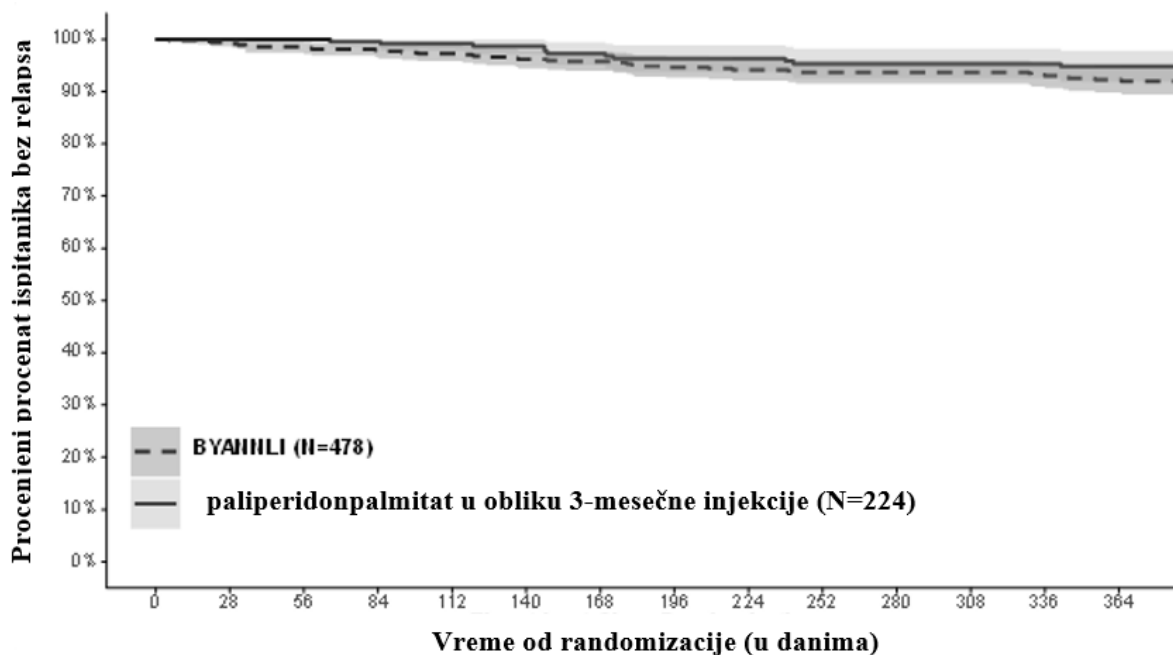
Paliperidon se ne vezuje za holinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan antagonist D<sub>2</sub> receptora, za koji se veruje da ublažava simptome shizofrenije, on uzrokuje manju katepsiju i manje smanjuje motorne funkcije od klasičnih neuroleptika. Dominantni centralni antagonizam serotonina može da ublaži svojstvo paliperidona da izaziva ekstrapiramidalna neželjena dejstva.

### Klinička efikasnost

Efikasnost leka BYANNLI u terapiji shizofrenije kod ispitanika koji su prethodno odgovarajuće lečeni paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije tokom najmanje četiri meseca ili paliperidonpalmitatom u obliku 3-mesečne injekcije tokom najmanje jednog tromesečnog ciklusa procenjena je u jednom multicentričnom, intervencijskom, randomizovanom, dvostruko slepom, aktivnim lekom kontrolisanom sa paralelnim grupama 3. faze ispitivanju odsustva inferiornosti kod odraslih. Primarni ishod je bio vreme do relapsa.

Ova studija se sastojala od perioda otvorene primene koji je uključivao skrining, prelazak i održavanje, a potom je sledio dvostruko-slepi period od 12 meseci kada su pacijenti randomizovani da primaju ili lek BYANNLI ili paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije. 702 odgovarajuće lečena pacijenta su randomizovana u odnosu 2:1 da primaju lek BYANNLI (478 pacijenata) ili paliperidon-palmitat u obliku 3-mesečne injekcije (224 pacijenta). Pacijenti su primili ili 2 ciklusa injekcija leka BYANNLI (ukupno 4 injekcije, odnosno; lek BYANNLI naizmenično sa placebo) ili 4 injekcije 3-mesečne doze paliperidonpalmitata u razmaku od 3 meseca na redovnim zakazanim posetama tokom dvostruko-slepog perioda. Korekcija doze nije bila dozvoljena tokom dvostruko-slepog perioda. Pacijenti su ostali u ovom periodu ispitivanja sve do pojave relapsa, dok nisu ispunili kriterijume za obustavu leka/prekid ili do završetka ispitivanja.

U ovom dvostruko-slepom periodu ispitivanja, relaps je zabeležen kod 7,5% pacijenata u grupi koja je primala lek BYANNLI i kod 4,9% pacijenata koji su primali paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije. Razlika procenjena metodom *Kaplan-Meier*-a (lek BYANNLI – paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije) iznosila je 2,9% (95% CI: -1,1% do 6,8%). *Kaplan-Meier*-ov grafikon (u granicama intervala pouzdanosti od 95%) vremena od randomizacije do pretećeg relapsa tokom dvostruko-slepog, odgovarajuće kontrolisanog perioda od 12 meseci tokom koga su pacijenti primali BYANNLI 700 i 1000 mg, odnosno paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije u dozama od 350 mg i 525 mg prikazan je na Slici 1.



Slika 1: Kaplan-Meier-ov grafikon (u granicama intervala pouzdanosti od 95%) procenata ispitanika bez relapsa

Rezultati efikasnosti bili su dosledni u svim podgrupama pacijenata (pol, starost i rasa) u obe terapijske grupe.

Utvrđeno je da efikasnost leka BYANNLI nije bila inferiorna u odnosu na paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije kod odraslih sa dijagnozom shizofrenije po klasifikaciji DSM-5 (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*). Gornja granica intervala pouzdanosti od 95% (6,8%) bila je manja od 10%, što je prethodno utvrđeno kao granica koja potvrđuje odsustvo inferiornosti.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka BYANNLI u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa shizofrenijom. Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika leka BYANNLI prikazana je samo posle glutealne primene.

#### Resorpcija i distribucija

Zbog izuzetno slabe rastvorljivosti u vodi, paliperidonpalmitat u obliku 6-mesečne injekcije se posle intramuskularne injekcije sporo rastvara pre nego što se hidrolizuje u paliperidon i resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Oslobođanje aktivne supstance posle jedne doze paliperidonpalmitata u obliku 3-mesečne injekcije počinje već prvog dana i traje do kraja 18 meseci. Očekuje se da oslobođanje leka BYANNLI traje još duže. Koncentracije paliperidona u plazmi ispitivane su samo do 6 meseci po primeni leka BYANNLI. Na osnovu simulacije populacione farmakokinetike, očekuje se da se koncentracije paliperidona u plazmi zadrže do približno 4 godine posle jednokratne doze leka BYANNLI od 1000 mg. Očekuje se i da ove zaostale koncentracije paliperidona tokom te 4 godine posle pojedinačne doze leka BYANNLI od 1000 mg budu male (< 1% prosečnih koncentracija u stanju ravnoteže).

Podaci navedeni u ovom odeljku baziraju se na populacionoj farmakokinetičkoj analizi. Nakon jedne intramuskularne injekcije od 700 mg ili 1000 mg leka BYANLI u glutealni mišić koncentracije paliperidona u plazmi postepeno rastu do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi, koje se očekuju 33. dana, odnosno 35. dana. Profil oslobađanja i režim doziranja leka BYANLI dovode do održanih terapijskih koncentracija tokom 6 meseci. Vrednosti  $C_{max}$  i  $PK_{max}$  leka BYANLI bile su približno proporcionalne dozi u rasponu od 700 mg do 1000 mg. Medijana odnosa između maksimalnih i minimalnih koncentracija (pred narednu dozu) u stanju ravnoteže iznosi približno 3,0.

Vezivanje racemskog paliperidona za proteine plazme iznosi 74%.

### Biotransformacija i eliminacija

U jednom ispitivanju oralnog  $^{14}C$ -paliperidona sa trenutnim oslobađanjem, nedelju dana posle primene jednokratne oralne doze od 1 mg  $^{14}C$ -paliperidona sa trenutnim oslobađanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromenjenom obliku, što upućuje na činjenicu da se paliperidon u jetri ne metabolizuje u velikoj meri. Približno 80% primenjene radioaktivne doze izlučeno je u urinu, a 11% u fecesu. *In vivo* su utvrđena četiri metabolička puta, od kojih ni na jedan ne otpada više od 10% doze: dealkilacija, hidrosilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 učestvuju u metabolizmu paliperidona, nema dokaza *in vivo* da ovi izoenzimi igraju važnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da posle oralne primene paliperidona nema značajne razlike u prividnom klirensu paliperidona između brzih i sporih metabolizera supstrata CYP2D6. *In vitro* ispitivanja na mikrozomima ljudske jetre pokazala su kako paliperidon ne inhibira značajno metabolizam lekova koje metabolizuju izoenzimi citohroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da je paliperidon supstrat P-glikoproteina a u velikim koncentracijama slab inhibitor P-glikoproteina. Nema podataka iz *in vivo* ispitivanja, i nije utvrđena klinička relevantnost.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, medijana prividnog biološkog poluvremena paliperidona posle glutealne primene leka BYANLI u dozi od 700 mg iznosi 148 dana, a kada se primenjuje 1000 mg iznosi 159 dana.

### Dugodelujuća 6-mesečna injekcija paliperidonpalmitata u poređenju sa drugim oblicima paliperidona

Lek BYANLI je dizajniran tako da oslobađa paliperidon tokom perioda od 6 meseci, dok se paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije primenjuje jednom mesečno, onaj u obliku 3-mesečne injekcije primenjuje jednom na svaka 3 meseca. Lek BYANLI u dozama od 700 mg i 1000 mg dovodi do izloženosti paliperidonu sličnoj onoj sa odgovarajućim dozama paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne ili 3-mesečne injekcije ili odgovarajućim dozama tableta paliperidona sa produženim oslobađanjem jednom dnevno (videti odeljak 4.2).

### Oštećenje funkcije jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizuje u velikoj meri. Iako lek BYANLI nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. U jednom ispitivanju oralnog paliperidona kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B), koncentracije slobodnog paliperidona u plazmi bile su slične kao kod zdravih ispitanika. Paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

### Oštećenje funkcije bubrega

Lek BYANNLI nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Dispozicija pojedinačne oralne doze od 3 mg tableta paliperidona sa produženim oslobađanjem ispitivana je kod ispitanika sa različitim stepenima funkcije bubrega. Eliminacija paliperidona se smanjila sa smanjenjem procenjenog klirensa kreatinina. Kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega ukupni klirens paliperidona bio je smanjen za prosečno 32% kod blagog ( $CrCl = 50$  do  $< 80$  mL/min), 64% kod umerenog ( $CrCl = 30$  do  $< 50$  mL/min) i 71% kod teškog ( $CrCl = 10$  do  $< 30$  mL/min) oštećenja funkcije bubrega, što odgovara prosečnom porastu izloženosti ( $PIK_{inf}$ ) za 1,5; 2,6 i 4,8 puta, redom, u odnosu na zdrave ispitanike.

#### Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane sa životnim dobom.

#### Indeks telesne mase (engl. *Body mass index*, BMI)/ telesna masa

Smanjena vrednost  $C_{max}$  zabeležena je kod ispitanika sa prekomernom telesnom masom i kod gojaznih ispitanika. U prividnom stanju ravnoteže sa lekom BYANNLI, najmanje koncentracije bile su slične kod ispitanika sa normalnom telesnom masom, sa prekomernom telesnom masom i kod gojaznih ispitanika.

#### Rasa

Populaciona farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane sa rasom.

#### Pol

Populaciona farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane sa polom.

#### Pušački status

Na osnovu *in vitro* ispitivanja u kojima su korišćeni enzimi jetre ljudi, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; pušenje zato ne treba da utiče na farmakokinetiku paliperidona. Dejstvo pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije ispitivano sa lekom BYANNLI. Populaciona farmakokinetička analiza na osnovu podataka sa oralnim paliperidonom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem pokazala je nešto manju izloženost paliperidonu kod pušača u poređenju sa nepušačima. Ta razlika verovatno nije klinički relevantna.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidonpalmitata primenjenog intramuskularnom injekcijom (u obliku 1-mesečne injekcije) kao i oralno primenjenog paliperidona na pacovima i psima, pokazala su pretežno farmakološka dejstva, poput sedacije i promena na mlečnim žlezdama i genitalijama izazvanih prolaktinom. Kod životinja lečenih paliperidonpalmitatom zabeležena je zapaljenska reakcija na mestu primene intramuskularne injekcije. Ponekad je dolazilo do stvaranja apscesa.

U ispitivanjima reprodukcije pacova sa oralno primenjenim risperidonom, koji se u velikoj meri pretvara u paliperidon i kod pacova i kod ljudi, uočena su neželjena dejstva na telesnu masu na rođenju i preživljavanje mladunčadi. Nakon intramuskularne primene paliperidonpalmitata skotnim ženjkama pacova u dozama do najveće doze (160 mg/ kg/ dan) što odgovara 1,6 puta većem nivou izloženosti nego kod ljudi uz primenu najveće preporučene doze od 1000 mg, nisu zabeleženi ni embriotoksičnost, ni malformacije. Drugi antagonisti dopamina koji su se davali skotnim životinjama uzrokovali su negativna dejstva na učenje i razvoj motorike kod mladunaca.

Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U ispitivanjima kancerogenosti oralne primene risperidona na pacovima i miševima zabeležen je povećan broj adenoma hipofize (kod miševa), endokrinih adenoma pankreasa (kod pacova) i adenoma mlečnih žlezda (u obe vrste). Kancerogeni potencijal intramuskularno ubrizgavanog paliperidonpalmitata ispitan je na pacovima. Utvrđen je statistički značajan porast broja adenokarcinoma mlečnih žlezda kod ženki pacova pri dozama od 10, 30 i 60 mg/ kg/ mesec. Kod mužjaka pacova je uočen statistički značajno povećanje broja adenoma i karcinoma mlečnih žlezda pri dozama od 30 i 60 mg/ kg/ mesec, što je nivo izloženosti 0,3 odnosno 0,6 puta veći od onoga pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 1000 mg. Ovi tumori mogu biti povezani sa produženim antagonizmom dopaminskih D2 receptora i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih tumorskih nalaza kod glodara u smislu rizika za ljude nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Polisorbat 20;  
Polietilenglikol 4000;  
Limunska kiselina, monohidrat;  
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti);  
Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.  
Transportovati i čuvati u horizontalnom položaju. Za ispravnu orijentaciju pratite strelice na kartonskoj ambalaži.

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je injekcioni špric od kopolimera cikloolefina, sa čepom (brombutil guma) i graničnikom klipa (brombutil guma), telom klipa (plastičnim – PP) i graničnikom (nastavak za prste – *finger flange* od homopolipropilena).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan napunjeni injekcioni špric, jednu iglu i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Ovaj lek treba transportovati i čuvati u horizontalnom položaju da se poboljša sposobnost ovog visoko koncentrisanog leka da se resuspenduje i da se spreči začepljenje igle.

Špric treba veoma brzo tresti najmanje 15 sekundi, a onda posle kraće pauze ponovo tresti još 15 sekundi. Pre ubrizgavanja suspenziju treba pažljivo pregledati. Kada je dobro promešan, ovaj lek je ujednačen, gust i mlečno bele boje. Detaljna uputstva za upotrebu i rukovanje lekom BYANLI nalaze se u Uputstvu za lek (pogledajte odeljak *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ PRVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

BYANGLI, 700 mg, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem: 515-01-02557-22-001  
BYANGLI, 1000 mg, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem: 515-01-02558-22-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 15.08.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2023.