

## **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 v 3,5 ml, což odpovídá paliperidonum 700 mg.

### 1 000 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 1 560 mg v 5 ml, 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 ( $\pm$  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 BYANLI u pacientů adekvátně léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem**

Pokud poslední dávka 1měsíčního injekčního paliperidonu je	Zahajte podávání přípravku BYANLI 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 ( $\pm$  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

<b>Pokud se plánovaná dávka vynechá a od poslední injekce uplynulo</b>	<b>Postup</b>
maximálně 6 měsíců a 3 týdny	Injekce přípravku BYANCLI 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 BYANCLI 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 BYANCLI se nemá podávat. Použijte doporučený režim k opětovnému podávání 1měsíčních injekcí paliperidon-palmitátu, jak je uveden v tabulce dále.
> 11 měsíců	Injekce přípravku BYANCLI se nemá podávat. Léčbu znovu zahajte 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem jak je popsáno v informacích k danému přípravku. Podávání přípravku BYANCLI lze pak zahájit poté, co se pacient bude adekvátně léčit 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem, nejlépe po dobu čtyř měsíců nebo déle.

<b>Doporučený režim k opětovnému zahájení léčby po vynechání přípravku BYANCLI po dobu &gt; 6 měsíců a 3 týdny až po dobu &lt; 8 měsíců</b>		
<b>Pokud poslední dávka přípravku BYANCLI byla</b>	<b>Podejte 1měsíční injekční paliperidon-palmitát (do deltového<sup>a</sup> svalu)</b>	<b>Poté podejte přípravek BYANCLI (do gluteálního svalu)</b>
	1. den	1 měsíc po 1. dni
700 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	150 mg	1 000 mg

<b>Doporučený režim k opětovnému zahájení léčby po vynechání přípravku BYANCLI po dobu ≥ 8 měsíců až po dobu ≤ 11 měsíců</b>			
<b>Pokud poslední dávka přípravku BYANCLI byla</b>	<b>Podejte 1měsíční injekční paliperidon-palmitát (do deltového<sup>a</sup> svalu)</b>		<b>Poté podejte přípravek BYANCLI (do gluteálního svalu)</b>
	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

<sup>a</sup> 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 BYANNNLI 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 BYANNNLI 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  $\geq 50$  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 BYANNNLI v dávce 700 mg. Dávka 1 000 mg přípravku BYANNNLI se u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

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

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek BYANNNLI 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 BYANNNLI u dětí a dospívajících ve věku  $< 18$  let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek BYANNNLI 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 BYANNNLI je tenkostěnná 1½-palcová jehla velikosti 20 G (0,9 mm  $\times$  38 mm), bez ohledu na tělesnou hmotnost. Přípravek BYANNNLI se musí podávat pouze pomocí tenkostěnné jehly, která se dodává v balení přípravku BYANNNLI. Jehly z 3měsíčního nebo 1měsíčního balení injekčního paliperidon-palmitátu nebo jiné komerčně dostupné jehly se k podávání přípravku BYANNNLI 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 BYANNNLI.** Pokud před podáním injekce uplyne více než pět minut, znovu injekční stříkačku

protřeptejte výše uvedeným postupem, aby se léčivý přípravek znovu suspendoval (viz *Informace určené zdravotnickým pracovníkům*).

#### *Neúplné podání*

Přípravek BYANNLI je silně koncentrovaný přípravek, který k úplné resuspendaci a k zabránění ucpání jehly během podávání injekce vyžaduje specifické kroky. Správné protřeptání může snížit pravděpodobnost neúplného podání injekce. Přeprava a uchovávání 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 BYANNLI 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 paliperidonom ukončit. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku BYANNLI.

#### Tardivní dyskineze/extrapiramidové symptomy

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminových receptorů jsou spojovány s indukci 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 psychostimulancií (např. methylfenidátem), tak paliperidonom se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou léčivých přípravků by se mohly objevit extrapyramidové příznaky. Doporučuje se postupně ukončit léčbu stimulancií (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 BYANNLI 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 BYANNLI podávat s opatrností.

### Epileptické záchvaty

Přípravek BYANNLI 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  $\geq 50$  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 nevyšel 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 BYANNNLI 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 BYANNNLI všichni 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 BYANNNLI do cévy.

## Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS)

U pacientů léčených přípravky s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem, jako je BYANNNLI, 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 alfa 1-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 BYANNNLI 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 BYANNNLI 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 fertilním 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 fertilním 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 kojít.

### 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 BYANNLI.

#### 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 BYANNLI, 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 četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo <sup>a</sup>
<b>Infekce a infestace</b>		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	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			snížení počtu leukocytů, anemie	neutropenie, trombocytopenie, zvýšení počtu eozinofilů	agranulocytóza
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivita		anafylaktická reakce
<b>Endokrinní poruchy</b>		hyperprolaktinémie <sup>b</sup>		nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči	

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		hyperglykémie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinémie, zvýšení chuti k jídlu, anorexie, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	diabetická ketoacidóza, hypoglykémie, polydipsie	intoxikace vodou
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie <sup>e</sup>	agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, mánie, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, stav zmatenosti, somnambulismus, otupělost, anorgasmie	porucha příjmu potravy spojená se spánkem
<b>Poruchy nervového systému</b>		parkinsonismus <sup>c</sup> akatize <sup>e</sup> , sedace/somnolence, dystonie <sup>e</sup> , závrať, dyskineze <sup>e</sup> , 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 <sup>e</sup> , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy	diabetické kóma
<b>Poruchy oka</b>			rozmazané vidění, konjunktivitida, suché oko	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, fotofobie, zvýšení tvorby slz, překrvení oka	syndrom plovoucí duhovky (peroperační)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			vertigo, tinitus, bolest ucha		
<b>Srdeční poruchy</b>		tachykardie	atrioventrikulární blokáda, porucha vedení vzruchu, prodloužení QT na EKG, syndrom posturální ortostatické tachykardie, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	fibrilace síní, sinusová arytmie	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, návaly	ischémie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		kašel, nosní kongesce	dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, plicní kongesce, kongesce dýchacích cest, chropy, sípání	hyperventilace, aspirační pneumonie, dysfonie

<b>Gastrointestinální poruchy</b>		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
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšení aminotransferáz	zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			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
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmy, ztuhlost kloubů, svalová slabost	rhabdomyolýza, otok kloubů	abnormální držení těla
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			inkontinence moči, polakisurie, dysurie	retence moči	
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b>					syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		amenorea	erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, porucha menstruace <sup>e</sup> , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů	priapismus, prsní diskomfort, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, vaginální výtok	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		pyrexie, astenie, únava, reakce v místě vpichu	otok obličeje, otok <sup>e</sup> , 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, hematoma v místě vpichu	snížení tělesné teploty, nekróza v místě vpichu, vřed v místě vpichu
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			pád		

- 
- <sup>a</sup> 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.
- <sup>b</sup> Viz „hyperprolaktinémie“ níže.
- <sup>c</sup> Viz „extrapyramidové příznaky“ níže.
- <sup>d</sup> 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.
- <sup>e</sup> **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  $\geq 95$  % 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 spasmus, 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 dvojité zaslepené výchozí tělesné hmotnosti do dvojité 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 (dvojité zaslepené) výchozí do konečné tělesné hmotnosti**

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

<sup>1</sup> PP3M – 3měsíční injekční paliperidon-palmitát

*Hyperprolaktinémie*

Ve 12měsíčním klinickém hodnocení přípravku BYANLI byla průměrná hodnota změny z dvojité zaslepené výchozí hodnoty hladin prolaktinu -2,19 (13,61) µg/l u mužů a -4,83 (34,39) µg/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 dvojité 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 prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 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 podpurná 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-HT<sub>2</sub> receptory a dopaminergní D<sub>2</sub> receptory. Paliperidon také blokuje alfa<sub>1</sub>-adrenergní receptory a v mírně menším rozsahu rovněž H<sub>1</sub>-histaminergní a alfa<sub>2</sub>-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+) a (-) enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným antagonistou receptorů D<sub>2</sub>, 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.

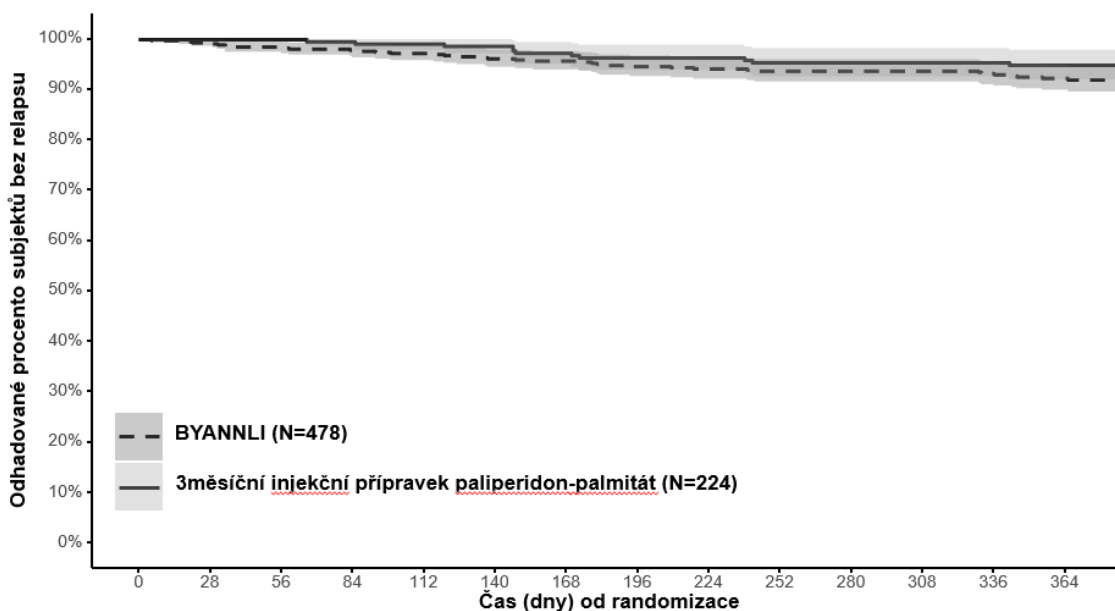
### Klinická účinnost

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 1 měsíčním 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 dvojité 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 střídá s placebem) nebo 4 injekce 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu každé 3 měsíce s pravidelnými plánovanými návštěvami mezi injekcemi. V průběhu dvojité 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 dvojité 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, dvojité 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 BYANLI 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 BYANLI u všech podskupin pediatrické populace u schizofrenie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika přípravku BYANLI 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 BYANLI bude trvat déle. Koncentrace paliperidonu v plazmě byly studovány pouze do 6 měsíců po podání přípravku BYANLI. Na základě populačních farmakokinetických simulací se očekává, že koncentrace paliperidonu zůstanou v plazmě přibližně až 4 roky po jedné dávce 1 000 mg přípravku BYANLI. Očekává se, že koncentrace paliperidonu setrvávající v oběhu přibližně 4 roky po jedné dávce 1 000 mg přípravku BYANLI bude nízká (< 1 % průměrných hladin v rovnovážném stavu).

Údaje uvedené v tomto odstavci jsou založeny na populační farmakokinetické analýze. Po jedné intramuskulární injekci přípravku BYANLI 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  $AUC_{6\text{měsíců}}$  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  $^{14}\text{C}$ -paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo týden po podání jedné perorální dávky 1 mg  $^{14}\text{C}$ -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 s perorálním paliperidonem 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 paliperidonu 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 podání 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 krabičce.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### 700 mg

3,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (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 × 38 mm).

### 1 000 mg

5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (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 × 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 třepjte 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 BYANNLI 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: 30. ledna 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

06/2026

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