

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 700 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidoni palmitas 1 092 mg 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 BYANNLI u pacientů adekvátně léčených 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem**

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

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

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

*Přípravek BYANLI u pacientů adekvátně léčených 3měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem*  
 Podávání přípravku BYANLI má být zahájeno místo příští plánované dávky 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu ( $\pm$  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

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

> 11 měsíců	Injekce přípravku BYANGLI se nemá podávat. Léčbu znovu zahajte 1měsíčním injekčním paliperidon-palmitátem jak je popsáno v informacích k danému přípravku. Podávání přípravku BYANGLI 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 BYANGLI po dobu &gt; 6 měsíců a 3 týdny až po dobu &lt; 8 měsíců</b>		
Pokud poslední dávka přípravku BYANGLI byla	Podajte 1měsíční injekční paliperidon-palmitát (do deltového <sup>a</sup> svalu)	Poté podajte přípravek BYANGLI (do gluteálního svalu)
	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 BYANGLI po dobu ≥ 8 měsíců až po dobu ≤ 11 měsíců</b>			
Pokud poslední dávka přípravku BYANGLI byla	Podajte 1měsíční injekční paliperidon-palmitát (do deltového <sup>a</sup> svalu)		Poté podajte přípravek BYANGLI (do gluteálního svalu)
	1. den	8. den	1 měsíc po 8. dni
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	100 mg	100 mg	1 000 mg

<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 BYANGLI 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 BYANGLI 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 BYANGLI v dávce 700 mg. Dávka 1 000 mg přípravku BYANGLI se u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

Přípravek BYANGLI 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 × 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 protřepejte výše uvedeným postupem, aby se léčivý přípravek znovu suspendoval (viz *Informace určené zdravotnickým pracovníkům*).

### *Neúplné podání*

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

Nicméně v případě neúplně injekčně podané dávky se dávka zbylá v injekční stříkačce nemá znovu injekcí podávat a další dávku podat nelze, protože velikost skutečně podané dávky je obtížné odhadnout. Pacient se má pečlivě sledovat a do doby příští plánované 6měsíční injekce přípravku BYANNNLI 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 BYANLI se nemá používat k léčbě akutních agitovaných nebo závažných psychotických stavů, kdy je potřebné okamžité zvládnutí příznaků.

##### Interval QT

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

##### Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

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

##### Tardivní dyskineze/extrapyramidové symptomy

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

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

##### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U paliperidonu byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Pacienty s anamnézou klinicky významného nízkého počtu leukocytů nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby přípravkem BYANLI 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 BYANLI ukončit a sledovat počet leukocytů do návratu k normálu. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku BYANLI.

##### 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 BYANLI je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat zhoršení kontroly glukózy.

## Změny tělesné hmotnosti

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

## Použití u pacientů s prolaktin-dependentními nádory

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

## Ortostatická hypotenze

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

## Epileptické záchvaty

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

## Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou plazmatické koncentrace paliperidonu zvýšené. Pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  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 nevymizel během 4 hodin, okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

### Regulace tělesné teploty

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

### Žilní tromboembolismus (VTE)

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

### Antiemetický účinek

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

### Podání

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

### Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS)

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

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

### Pomocné látky

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

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Opatrnost se doporučuje při předepisování přípravku 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 BYANNNLI 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 BYANNNLI 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 BYANNNLI a lithiem nebyly provedeny, farmakokinetická interakce však není pravděpodobná.

##### Možný účinek jiných léčivých přípravků na přípravek BYANNNLI

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 BYANNNLI a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku BYANNNLI a dávku případně snížit. Je nutno mít na zřeteli dlouhodobý účinek přípravku BYANNNLI.

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 kojit.

#### Fertilita

Při neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 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 BYANLLI, byly infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy a parkinsonismus.

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí 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>c</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>c</sup> , sedace/somnolence, dystonie <sup>c</sup> , závrať, dyskineze <sup>c</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>c</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 labirintu</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 gamaglutamyl-transferázy, zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</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 tkáň</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>c</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, hematom 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 risperidonom (jakákoli léková forma) nebo perorálním paliperidonom 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 spasmy, emprostotonus, okulogyrickou krizi, oromandibulární dystonii, risus sardonius, tetanii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové kontrakce, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyraci, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus) a tremor (zahrnuje tremor, akční tremor).

### *Změny tělesné hmotnosti*

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

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

	PP3M <sup>1</sup> (n=219)	BYANLI (n=473)
Procentní změna tělesné hmotnosti		
Pokles $\geq 7$ %	15 (6,8 %)	43 (9,1 %)
Vzestup $\geq 7$ %	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 dvojitě zaslepené výchozí hodnoty hladin prolaktinu -2,19 (13,61)  $\mu\text{g/l}$  u mužů a -4,83 (34,39)  $\mu\text{g/l}$  u žen ve skupině léčené 6měsíčním paliperidon-palmitátem a ve skupině léčené 3měsíčním paliperidon-

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

#### Skupinové účinky

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### **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 H1-histaminergní a alfa 2-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+) a (-) enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

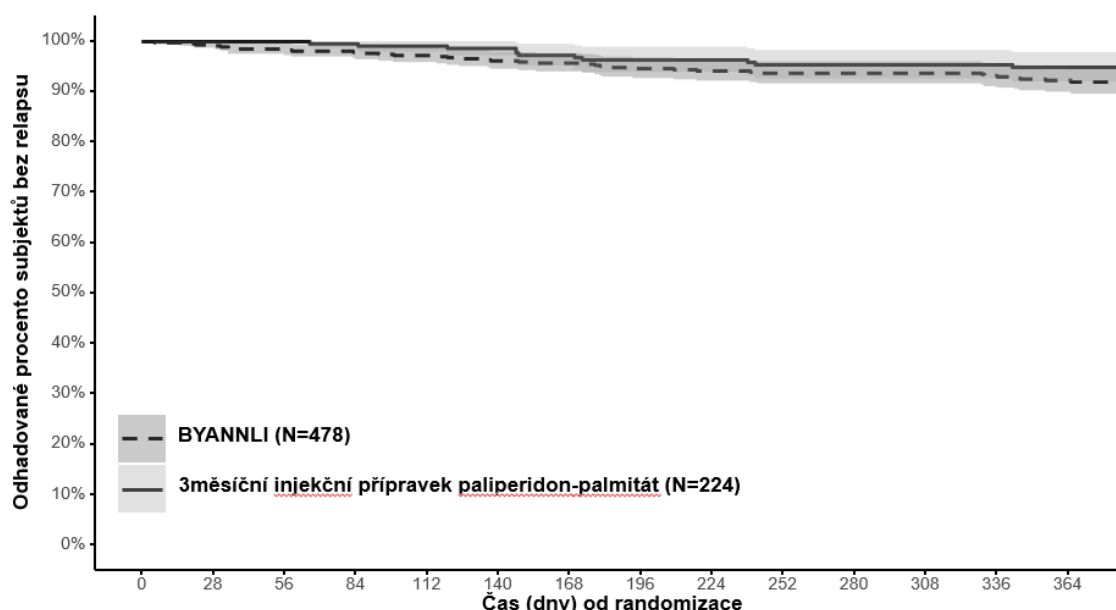
Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným antagonistou receptorů D2, o kterých se předpokládá, že zmírňují příznaky schizofrenie, působí méně katalepticky a snižuje motorické funkce v menším rozsahu než tradiční neuroleptika. Dominující centrální serotoninový antagonismus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

### Klinická účinnost

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

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

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



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

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

Bylo stanoveno, že účinnost přípravku 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  $AUC_{6m\text{měsíců}}$  přípravku BYANLI v rozmezí 700 - 1 000 mg přibližně odpovídaly dávce. Medián poměru maximální:minimální koncentrace v ustáleném stavu je přibližně 3,0.

Vazba racemického paliperidonu na plazmatické proteiny je 74 %.

### Biotransformace a eliminace

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

metabolizována izoenzymy cytochromu P450, zahrnujícími CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

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

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

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

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

#### Porucha funkce jater

Paliperidon není v játrech významně metabolizován. Ačkoliv přípravek BYANLI nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování požadována. Ve studii s perorálním paliperidonom 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 podání 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:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PAPÍROVÁ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BYANNLI 700 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce paliperidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidonum 700 mg (ve formě paliperidoni palmitas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**

1 předplněná injekční stříkačka o objemu 3,5 ml

1 jehla

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání do gluteálního svalu



Podávejte jednou za 6 měsíců



Injekční stříkačkou 15 sekund **VELMI RYCHLE** třepjte pohyby nahoru a dolů, poté opakujte

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Podávejte pouze pomocí jehly dodané v balení.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Přeppravujete a uchovávejte TOUTO STRANOU NAHORU  
ULOŽTE VODOROVNĚ

NAHORU

Vložte šipky směřující nahoru

DOLŮ

Přeppravujete a uchovávejte TOUTO STRANOU DOLŮ

ULOŽTE VODOROVNĚ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1453/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

BYANNLI 700 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTECH NEBO STRIPECH**

**ŠTÍTEK BLISTROVÉHO PLATA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

BYANNLI 700 mg injekce  
paliperidonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**

Vyžaduje specifické protřepání, aby se zabránilo ucpání.  
*Přečtěte si Informace určené zdravotnickým pracovníkům.*

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

BYANNLI 700 mg injekce  
paliperidonum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Gluteální i.m.



Rychle protřepejte

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

700 mg

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PAPÍROVÁ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje paliperidonum 1 000 mg (ve formě paliperidoni palmitas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 20, makrogol 4 000, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

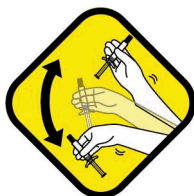
Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
1 předplněná injekční stříkačka o obsahu 5 ml  
1 jehla

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání do gluteálního svalu



Podávejte jednou za 6 měsíců



Injekční stříkačkou 15 sekund **VELMI RYCHLE** třepajte pohyby nahoru a dolů, poté opakujte

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.



**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Podávejte pouze pomocí jehly dodané v balení.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Přeppravujete a uchovávejte TOUTO STRANOU NAHORU  
ULOŽTE VODOROVNĚ

NAHORU

Vložte šipky směřující nahoru

DOLŮ

Přeppravujete a uchovávejte TOUTO STRANOU DOLŮ

ULOŽTE VODOROVNĚ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1453/008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

BYANNLI 1 000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTECH NEBO STRIPECH**

**ŠTÍTEK BLISTROVÉHO PLATA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

BYANNLI 1 000 mg injekce  
paliperidonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**

Vyžaduje specifické protřepání, aby se zabránilo ucpání.  
*Přečtěte si Informace určené zdravotnickým pracovníkům.*

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

BYANNLI 1 000 mg injekce  
paliperidonum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Gluteální i.m.



Rychle protřepejte

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 000 mg

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**BYANCLI 700 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce**

**BYANCLI 1 000 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce**  
paliperidonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek BYANCLI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BYANCLI používat
3. Jak se přípravek BYANCLI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek BYANCLI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek BYANCLI a k čemu se používá**

Přípravek BYANCLI obsahuje léčivou látku paliperidon, která patří do skupiny antipsychotických léků.

Přípravek BYANCLI se používá jako udržovací léčba příznaků schizofrenie u dospělých pacientů.

Pokud jste dobře reagoval(a) na léčbu injekčním paliperidon-palmitátem podávaným jednou měsíčně nebo jednu za tři měsíce, může lékař zahájit léčbu přípravkem BYANCLI.

Schizofrenie je onemocnění s „pozitivními“ a „negativními“ příznaky. Pozitivní znamená nadbytek příznaků, které normálně nejsou přítomny. Osoba se schizofrenií může například slyšet hlasy nebo vidět věci, které nejsou skutečné (označují se jako halucinace), může věřit věcem, které nejsou pravdivé (označují se jako bludy), nebo může být neobvykle podezřívavá k ostatním. Negativní znamená nepřítomnost chování nebo pocitů, které jsou normálně přítomny. U osoby se schizofrenií se může například zdát, že je stažená do sebe, může být emočně oploštěná nebo může mít potíže s jasným a logickým vyjadřováním. Lidé s tímto onemocněním mohou také pociťovat depresi, úzkost, provinilost nebo napětí.

Přípravek BYANCLI může pomoci zmírnit příznaky Vašeho onemocnění a snížit pravděpodobnost, že se Vaše příznaky vrátí.

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BYANCLI používat**

#### **Nepoužívejte přípravek BYANCLI**

- jestliže jste alergický(á) na paliperidon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na risperidon.

#### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku BYANCLI se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Tento přípravek nebyl studován u starších pacientů s demencí. U starších pacientů s demencí, kteří jsou léčeni podobnými léčivými přípravky, však může být zvýšené riziko cévní mozkové příhody nebo úmrtí (viz bod 4).

Všechny léky mají nežádoucí účinky, přičemž některé nežádoucí účinky tohoto přípravku mohou zhoršovat příznaky jiných onemocnění. Proto je důležité, abyste se svým lékařem probral(a) jakýkoli z následujících stavů, které se mohou potenciálně při léčbě tímto přípravkem zhoršit:

- jestliže máte Parkinsonovu chorobu
- jestliže máte typ demence zvaný „demence s Lewyho tělisky“
- jestliže u Vás bylo v minulosti zjištěno onemocnění, jehož příznaky jsou vysoká teplota a svalová ztuhlost (rovněž označované jako neuroleptický maligní syndrom)
- jestliže jste u sebe někdy zaznamenal(a) mimovolní škubavé pohyby v obličeji, jazyka nebo v jiných částech těla, které nemůžete ovládat (tardivní dyskineze)
- jestliže víte, že jste měl(a) v minulosti nízkou hladinu bílých krvinek v krvi (což mohlo, ale nemuselo, být způsobeno jinými léčivými přípravky)
- jestliže máte diabetes (cukrovku) nebo jste k němu náchylný(á)
- jestliže jste měl(a) nádorové onemocnění prsu nebo nádor podvěsku mozkového (hypofýzy)
- jestliže kvůli srdečnímu onemocnění nebo léčbě srdečního onemocnění máte sklon k nízkému krevnímu tlaku
- jestliže máte nízký krevní tlak po náhlém postavení nebo posazení
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty
- jestliže máte potíže s ledvinami
- jestliže máte potíže s játry
- jestliže u Vás dochází k prodloužené a/nebo bolestivé erekci
- jestliže máte obtíže s regulací tělesné teploty nebo s přehříváním
- jestliže máte neobvykle vysokou hladinu hormonu prolaktinu v krvi nebo máte nádor, který je pravděpodobně závislý na prolaktinu
- jestliže se u Vás nebo u někoho z Vaší rodiny již někdy vyskytly potíže s krevními sraženinami, protože antipsychotika jsou spojována s tvorbou krevních sraženin.

Jestliže se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, informujte o tom svého lékaře, aby Vám případně mohl upravit dávkování nebo po nějakou dobu více sledovat Váš zdravotní stav.

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených tímto přípravkem byly velmi vzácně pozorovány nebezpečně nízké počty určitého typu bílých krvinek, které jsou třeba pro boj s infekcí v krvi, může Vám lékař kontrolovat počet bílých krvinek.

I když jste dříve snášel(a) perorální (užívaný ústy) paliperidon nebo risperidon, po podání injekce přípravku BYANLI se může vzácně objevit alergická reakce. Vyhleďte okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví vyrážka, otok hrdla, svědění nebo problémy s dýcháním, protože to mohou být příznaky závažné alergické reakce.

Tento přípravek může způsobovat nárůst nebo úbytek tělesné hmotnosti. Významná změna tělesné hmotnosti může negativně ovlivnit Váš zdravotní stav. Lékař by Vám měl pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených tímto přípravkem byla pozorována cukrovka (diabetes mellitus) nebo její zhoršení, má Vám lékař kontrolovat známky vysoké hladiny cukru v krvi. U pacientů s již existující cukrovkou je nutno kontrolovat hladinu glukózy v krvi pravidelně.

Vzhledem k tomu, že tento přípravek může omezovat nucení ke zvracení, existuje možnost, že může zakrýt normální tělesnou reakci při požití toxických látek nebo jiné zdravotní potíže.

### **Operace šedého zákalu**

Pokud se u Vás plánuje operace oka, určitě nezapomeňte svému lékaři sdělit, že užíváte tento lék. To je proto, že během operace šedého očního zákalu se:

- zornice (černý kruh ve středu oka) nemusí zvětšit podle potřeby
- v průběhu operace se může vyskytnout ochablost duhovky (barevné části oka), což může vést k poškození oka.

### **Děti a dospívající**

Nepoužívejte tento přípravek u dětí a dospívajících do 18 let. Není známo, zda je u těchto pacientů bezpečný a účinný.

### **Další léčivé přípravky a přípravek BYANLI**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Používání tohoto přípravku s karbamazepinem (k léčbě epilepsie a stabilizaci nálady) může vyžadovat úpravu dávky tohoto přípravku.

Vzhledem k tomu, že tento přípravek účinkuje především v mozku, může vzájemné ovlivňování s jinými léky, které rovněž působí v mozku, způsobit vystupňování nežádoucích účinků, jako je ospalost nebo jiné účinky na činnost mozku podobně jako jiné psychiatrické léky, opioidy (přípravky k léčbě silné bolesti), antihistaminika (přípravky k léčbě alergie) nebo léky na spaní.

Informujte svého lékaře, pokud používáte tento přípravek a zároveň delší dobu užíváte perorální (užívaný ústy) risperidon nebo paliperidon. Může být třeba změnit dávku přípravku BYANLI.

Vzhledem k tomu, že tento přípravek může snižovat krevní tlak, je zapotřebí postupovat opatrně při jeho používání spolu s jinými léky, které snižují krevní tlak.

Tento přípravek může snižovat účinek přípravků k léčbě Parkinsonovy choroby a syndromu neklidných nohou (např. levodopa).

Tento přípravek může způsobovat abnormalitu elektrokardiogramu (EKG) projevující se dlouhou dobou, kterou potřebuje elektrický impuls k průchodu určitou částí srdce (označuje se termínem „prodloužení intervalu QT“). Mezi další léky, které vykazují tento účinek, patří některé léky užívané k léčbě srdečního rytmu nebo infekce a další přípravky k léčbě duševních onemocnění (antipsychotika).

Pokud jste v minulosti měl(a) epileptické záchvaty (křeče), může tento přípravek zvyšovat možnost jejich vzniku. Mezi další léky, které vykazují tento účinek, patří některé přípravky užívané k léčbě deprese nebo infekce a další antipsychotika.

Přípravek BYANLI má být používán s opatrností společně s léky, které zvyšují aktivitu centrálního nervového systému (psychostimulancia, jako je methylfenidát).

### **Přípravek BYANLI s alkoholem**

Vyvarujte se pití alkoholu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

#### *Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět*

Očekává se, že jedna dávka tohoto léčivého přípravku zůstane v těle až 4 roky, což může být pro dítě riziko. Přípravek BYANLI se proto má používat u žen plánujících početí pouze v případě, kdy je to nezbytně nutné.

#### *Těhotenství*

Tento přípravek nesmíte používat během těhotenství, pokud jste se o tom neporadila se svým lékařem. U novorozenců, jejichž matky užívaly paliperidon v posledním trimestru (poslední tři měsíce



těhotenství), se mohou vyskytnout tyto příznaky: třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, spavost, neklid, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy. Novorozence je nutno pečlivě sledovat, a pokud se u Vašeho dítěte objeví kterýkoliv z těchto příznaků, kontaktujte lékaře.

#### *Kojení*

Tento přípravek může přejít z matky na dítě prostřednictvím mateřského mléka. Může tak poškodit dítě a to dokonce i dlouho po podání poslední dávky. Pokud tento přípravek používáte nebo jste ho používala v posledních 4 letech, neměla byste kojit.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Během léčby tímto přípravkem se mohou vyskytnout závratě, extrémní únava a zrakové obtíže (viz bod 4). Je zapotřebí s tím počítat při činnostech, které vyžadují plnou pozornost, např. při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů.

#### **Přípravek BYANLI obsahuje sodík**

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

### **3. Jak se BYANLI používá**

Tento přípravek podává lékař nebo jiný zdravotnický pracovník. Lékař Vám sdělí, kdy máte dostat další injekci. Je důležité, abyste nevynechal(a) naplánovanou dávku. Pokud nejste schopen(a) dodržet termín návštěvy lékaře, co nejdříve mu zavolejte a dohodněte si nový termín.

Injekci přípravku BYANLI budete jednou za 6 měsíců dostávat do hýždí.

V závislosti na příznacích může lékař při další plánované injekci buď zvýšit, nebo snížit množství léčivého přípravku, které dostáváte.

#### Pacienti s problémy s ledvinami

Pokud máte mírné problémy s ledvinami, lékař určí, zda je přípravek BYANLI vhodný na základě dávky 1měsíčního nebo 3měsíčního injekčního paliperidon-palmitátu, kterou jste dosud dostával(a). Dávka 1 000 mg přípravku BYANLI se nedoporučuje.

Pokud máte středně těžkou nebo těžkou poruchu funkce ledvin, nemá se tento přípravek používat.

#### Starší osoby

Pokud máte sníženou funkci ledvin, může Vám lékař upravit dávku tohoto přípravku.

#### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku BYANLI, než mělo**

Tento lék Vám bude podáván pod lékařským dohledem; je proto nepravděpodobné, že Vám bude podáno příliš velké množství.

U pacientů, kterým bylo podáno příliš mnoho paliperidonu, se mohou objevit následující příznaky: ospalost nebo útlum, zrychlený srdeční tep, nízký krevní tlak, abnormální nálezy na elektrokardiogramu (záznam elektrické aktivity srdce) nebo pomalé či abnormální pohyby obličeje, těla nebo rukou či nohou.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek BYANLI**

Pokud nebudete injekce dostávat, mohou se příznaky schizofrenie zhoršit. Tento lék nepřestávejte používat, pokud Vám to neřekl Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Závažné nežádoucí účinky**

Pokud se u Vás objeví některý z následujících nežádoucích účinků, můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči. Ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice:

- Krevní sraženiny v žilách, zvláště dolních končetin. Tento nežádoucí účinek je vzácný (může postihnout až 1 z 1 000 lidí). Příznaky zahrnují:
  - otok, bolest a zarudnutí dolní končetiny (hluboká žilní trombóza)
  - bolest na hrudi a dýchací potíže vyvolané krevními sraženinami, které se cévami dostaly do plic (plicní embolie).
- známky cévní mozkové příhody, četnost tohoto nežádoucího účinku není známa (z dostupných údajů ji nelze určit).  
Příznaky zahrnují:
  - náhlá změna duševního stavu
  - náhlá slabost nebo necitlivost obličeje, rukou nebo nohou, zejména pouze na jedné straně, nebo nezřetelná řeč, i když jen na krátký okamžik.
- Neuroleptický maligní syndrom. Tento nežádoucí účinek je vzácný (může postihnout až 1 z 1 000 lidí). Příznaky zahrnují:
  - horečku, svalovou ztuhlost, pocení nebo sníženou úroveň vnímání.
- Proloužená erekce, která může být bolestivá (priapismus). Tento nežádoucí účinek je vzácný (může postihnout až 1 z 1 000 lidí).
- Škubavé nebo trhavé rytmické pohyby jazyka, úst a obličeje nebo jiné části těla, které nemůžete ovládat (tardivní dyskineze). Tento nežádoucí účinek se vyskytuje méně často (může postihnout až 1 ze 100 lidí).
- Závažná alergická reakce (anafylaktická reakce), četnost není známa (z dostupných údajů ji nelze určit). Příznaky zahrnují:
  - horečku,
  - otok úst, obličeje, rtů nebo jazyka,
  - dušnost,
  - svědění, kožní vyrážku a někdy pokles krevního tlaku.

I když jste dříve snášel(a) perorální (užívaný ústy) risperidon nebo perorální paliperidon, mohou se po podání injekce paliperidonu vzácně objevit alergické reakce.

- Syndrom plovoucí duhovky, kdy může duhovka (barevná část oka) během operace oka ochabnout. Může to vést až k poškození oka (viz také "*Operace šedého zákalu*" v bodě 2). Četnost není známa (z dostupných údajů ji nelze určit).
- Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza. Závažná nebo život ohrožující vyrážka s puchýři a olupováním kůže, která se může začít vyskytovat v ústech a kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů a může se šířit na jiné části těla. Četnost není známa (z dostupných údajů ji nelze určit).

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře nebo okamžitě jděte do nejbližší nemocnice.

- Agranulocytóza, nebezpečně nízký počet určitého typu bílých krvinek, potřebných k boji s infekcí v krvi. Četnost tohoto nežádoucího účinku není známa (z dostupných údajů ji nelze určit).

##### **Další nežádoucí účinky**

**Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 osob**

- obtíže s usínáním nebo se spánkem.

### **Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 osob**

- příznaky nachlazení, infekce močových cest, příznaky podobné chřipce.
- přípravek BYANLI může zvyšovat hladiny hormonu zvaného „prolaktin“, zjištěné při krevních testech (což může, nebo nemusí vést k objevení se příznaků). Vyskytnou-li se příznaky zvýšené hladiny prolaktinu, mohou zahrnovat: (u mužů) otok prsů, problémy s dosažením nebo udržením erekce nebo jiné sexuální poruchy; (u žen) nepříjemný pocit v prsech, výtok mléka z prsů, vynechávání menstruace nebo jiné problémy s menstruací.
- vysoké hladiny cukru v krvi, nárůst tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu.
- podrážděnost, deprese, úzkost.
- parkinsonismus: Tento stav může zahrnovat pomalý nebo zhoršený pohyb, pocit ztuhlosti nebo napětí svalů (způsobující trhavé pohyby) a někdy i pocit náhlého přerušování pohybu (tzv. zamrznutí) a jeho následné obnovení. Další příznaky parkinsonismu zahrnují šouravou chůzi, třes v klidu, zvýšenou tvorbu slin a/nebo slinění a ztrátu výrazu v obličeji.
- pocit neklidu, ospalosti nebo snížené pozornosti.
- dystonie: Tento stav zahrnuje pomalé nebo prodloužené mimovolní stahy svalů. I když může postihnout jakoukoli část těla (a může vést k neobvyklému držení těla), dystonie často postihuje svaly v obličeji, včetně nenormálních pohybů očí, úst, jazyka nebo čelisti.
- závrať.
- dyskineze: Tento stav se týká mimovolních pohybů svalů a může zahrnovat opakující se, křečovitě nebo kroutivě pohyby nebo záškuby.
- třes (chvění).
- bolest hlavy.
- rychlý tlukot srdce.
- vysoký krevní tlak.
- kašel, ucpaný nos.
- bolest břicha, zvracení, pocit na zvracení, zácpa, průjem, špatné zažívání, bolest zubů.
- zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz v krvi.
- bolest kostí nebo svalů, bolest zad, bolest kloubů.
- vynechávání menstruace.
- horečka, slabost, únava.
- reakce v místě vpichu injekce včetně svědění, bolesti nebo otoku.

### **Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 osob**

- zápal plic, zánět průdušek (bronchitida), infekce dýchacích cest, infekce vedlejších nosních dutin, infekce močového měchýře, infekce ucha, zánět mandlí, plísňová infekce nehtů, infekce kůže.
- snížení počtu bílých krvinek.
- anemie (chudokrevnost).
- alergická reakce.
- diabetes (cukrovka) nebo jeho zhoršení, zvýšení hladiny inzulínu (hormon, který kontroluje hladiny cukru v krvi) v krvi.
- zvýšení chuti k jídlu.
- ztráta chuti k jídlu vedoucí k podvýživě a nízké tělesné hmotnosti.
- vysoké hladiny triglyceridů (tuku) v krvi, zvýšení cholesterolu v krvi.
- poruchy spánku, povznesená nálada (mánie), snížení sexuální touhy, nervozita, noční můry.
- mdloby, neustálá potřeba pohybovat některou částí těla, závrať po postavení se, porucha pozornosti, problémy s řečí, ztráta vnímání chuti nebo nenormální vnímání chuti, snížená citlivost kůže na bolest a dotek, brnění, mravenčení nebo necitlivost kůže.
- rozmazané vidění, infekce oka nebo zčervenání očí, suché oko.
- pocit točení hlavy (závrať), zvonění v uších, bolesti ucha.
- přerušování vedení vzruchu mezi horní a dolní částí srdce, abnormální elektrická vodivost v srdci, prodloužení QT intervalu srdce, rychlý tlukot srdce po postavení se, pomalý tlukot srdce, abnormální záznam elektrické vodivosti v srdci (na elektrokardiogramu neboli EKG), chvějivý pocit v hrudi nebo pocit bušení v hrudi (palpitace).

- nízký krevní tlak, nízký krevní tlak po postavení se (vzhledem k tomu mohou někteří lidé používající tento lék cítit mdlobu, závrať nebo mohou po náhlém postavení se nebo posazení se omdlít).
- dušnost, bolest v krku, krvácení z nosu.
- nepříjemné pocity v břiše, infekce žaludku nebo střev, obtíže s polykáním, sucho v ústech, nadměrné nadýmání nebo plynatost.
- zvýšení hladiny GGT (jaterní enzym zvaný gamaglutamyltransferáza) v krvi, zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi.
- kopřivka, svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, ekzém, suchá kůže, zarudnutí kůže, akné, absces (dutina vyplněná hnisem) pod kůží, šupinatá, svědivá kůže ve kšticí nebo jinde po těle.
- zvýšení CPK (kreatinfosfokinázy), enzymu přítomného v krvi.
- svalové stahy, ztuhlost kloubů, svalová slabost.
- inkontinence (únik) moči, časté močení, bolesti při močení.
- erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, vynechávání menstruace nebo jiné problémy s menstruací (u žen), zvětšení prsů u mužů, sexuální dysfunkce, bolesti prsů, výtok mléka z prsů.
- otok obličeje, úst, očí nebo rtů, otok těla, rukou nebo nohou.
- zvýšení tělesné teploty.
- změna způsobu chůze.
- bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, pocit nemoci.
- ztvrdnutí kůže.
- pád.

**Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob**

- infekce oka.
- zánět kůže způsobený roztoči.
- zvýšení počtu eozinofilů (typ bílých krvinek) v krvi.
- snížení počtu krevních destiček (napomáhají zastavovat krvácení).
- nepřiměřené vylučování hormonu, který kontroluje objem moči.
- cukr v moči.
- život ohrožující komplikace nekontrolované cukrovky.
- nízký krevní cukr.
- nadměrné pití vody.
- zmatenost.
- ztuhnutí nebo nereagování při bdělosti (katatonie).
- náměšičnost.
- nedostatek emocí.
- neschopnost dosáhnout orgasmu.
- nereagování na podněty, ztráta vědomí, nízká úroveň vědomí, epileptické záchvaty (křeče), porucha rovnováhy.
- abnormální koordinace.
- glaukom (zvýšení nitroočního tlaku).
- problémy s pohyby očí, protáčení očí, přecitlivělost očí na světlo, zvýšená tvorba slz, zarudnutí očí.
- třes hlavy, který nemůžete kontrolovat.
- fibrilace síní (abnormální srdeční rytmus), nepravidelný tlukot srdce.
- zrudnutí.
- problém s dýcháním ve spánku (spánková apnoe).
- překrvení plic, překrvení dýchacích cest.
- praskavé zvuky v plicích.
- sípání.
- zánět slinivky břišní.
- otok jazyka.
- nemožnost udržet stolicí, velmi tvrdá stolice, neprůchodnost střev.

- rozpraskané rty.
- kožní vyrážka související s lékem, zesílení kůže, lupy.
- otok kloubů.
- rozpad svalové tkáně („rhabdomyolýza“).
- neschopnost se vymočit.
- nepříjemné pocity v prsech, zvětšení prsních žláz, zvětšení prsů.
- vaginální výtok.
- velmi nízká tělesná teplota, zimnice, pocit žízně.
- abstinenční příznaky.
- nahromadění hnisu způsobené infekcí v místě vpichu injekce, hluboká kožní infekce, cysta v místě vpichu, modřiny v místě vpichu.

#### **Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit**

- nebezpečně nadměrný příjem vody.
- porucha příjmu potravy spojená se spánkem (jezení ve spánku).
- kóma (bezvědomí) v důsledku nekontrolované cukrovky.
- rychlý, mělký dech, zápal plic vyvolaný vdechnutím jídla, porucha hlasu.
- snížení kyslíku v určitých částech těla (kvůli sníženému proudění krve).
- zastavení pohybu střev, které způsobí ucpání.
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka).
- změna barvy kůže.
- abnormální držení těla.
- novorozenci narození matkám používajícím přípravek BYANLI během těhotenství mohou mít nežádoucí účinky léčiva a/nebo příznaky z vysazení, jako je podrážděnost, pomalé nebo prodloužené svalové stahy, třes, ospalost, problémy s dýcháním nebo potíže s příjmem potravy.
- pokles tělesné teploty.
- odumřelé kožní buňky v místě vpichu injekce, vřed v místě vpichu injekce.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek BYANLI uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přeprava a uchovávání musí probíhat ve vodorovné poloze. Ohledně správné polohy viz šipky na papírové krabičce přípravku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co BYANLI obsahuje**

Léčivou látkou je paliperidonum.

Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku BYANLI 700 mg obsahuje paliperidoni-palmitas 1 092 mg, což odpovídá paliperidonum 700 mg ve 3,5 ml.

Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku BYANLI 1 000 mg obsahuje paliperidoni-palmitas 1 560 mg, což odpovídá paliperidonum 1 000 mg v 5 ml.

Pomocnými látkami jsou:

polysorbát 20

makrogol 4 000

monohydrát kyseliny citronové

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

hydroxid sodný (k úpravě pH)

voda pro injekci

### **Jak BYANLI vypadá a co obsahuje toto balení**

BYANLI je bílá až téměř bílá injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce (pH je přibližně 7,0). Lékař nebo sestra budou před podáním injekce injekční stříkačkou velmi rychle třepat, aby se její obsah resuspendoval.

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku a 1 jehlu.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

### **Výrobce**

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

#### **Malta**

AM MANGION LTD.

Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel.: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

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

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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



**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

### Informace určené zdravotnickým pracovníkům

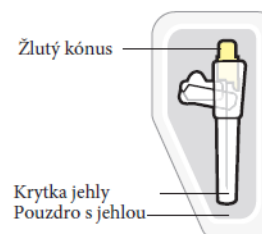
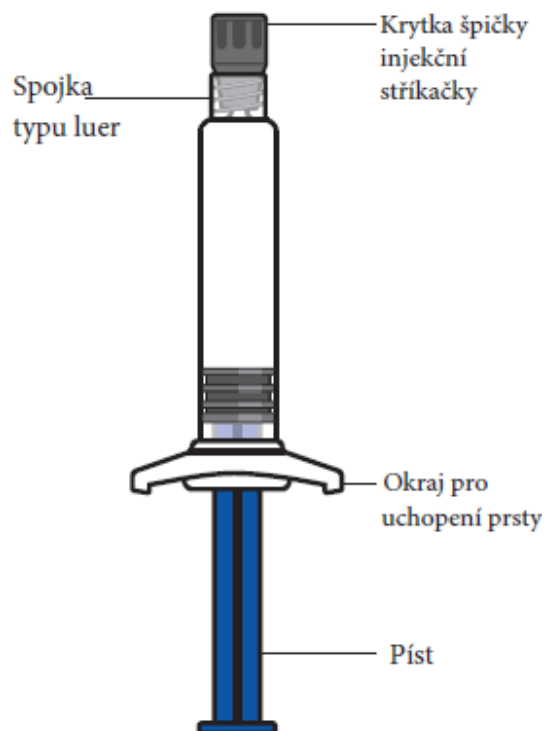
Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky a zdravotnický pracovník si ji má přečíst zároveň s plnou informací o přípravku (souhrnem údajů o přípravku).

#### Důležité bezpečnostní shrnutí

	<p>Injekční stříkačkou s krytkou špičky směřující nahoru třepajte <b>VELMI RYCHLE</b> nejméně 15 sekund, nakrátko přestaňte, poté opět 15 sekund protřepávejte.</p>
<p><b>Přeprava a uchování</b></p> 	<p>Přeprava a uchování papírové krabičky ve vodorovné poloze zlepšuje možnost resuspendace tohoto silně koncentrovaného léčivého přípravku.</p>
<p><b>Příprava</b></p>	<p>Přípravek BYANNLI (6měsíční injekční suspenze paliperidon-palmitátu s prodlouženým uvolňováním) vyžaduje delší a rychlejší protřepávání než 1měsíční injekční suspenze paliperidon-palmitátu s prodlouženým uvolňováním.</p> <p>Přípravek BYANNLI má zdravotnický pracovník podat v jedné injekci.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Dávku nerozdělujte do několika injekcí. Přípravek BYANNLI je určen k intramuskulárnímu podání pouze do gluteálního svalu.</li><li>- Podejte injekci pomalu, hluboko do svalu, přičemž dbejte na to, aby nedošlo k podání do cévy.</li></ul>
<p><b>Dávkování</b></p>	<p>Přípravek BYANNLI podávejte jednou za 6 měsíců.</p>
<p><b>Tenkostěnná bezpečnostní jehla</b></p>	<p>Je důležité, aby se používala pouze tenkostěnná bezpečnostní jehla (1½ palce 20G, tj. 0,9 mm × 38 mm) dodaná v soupravě. Je navržena tak, aby se dala použít pouze u přípravku BYANNLI.</p>



Tenkostěnná bezpečnostní jehla  
⚠  
20G 1½"  
Používejte pouze jehlu, která je  
součástí této supravý

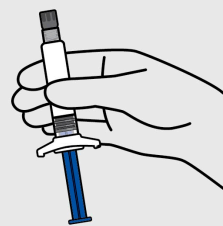


Tenkostěnná bezpečnostní jehla

## 1. Příprava injekce.

Tento vysoce koncentrovaný přípravek vyžaduje k resuspendaci specifické kroky.

Injekční stříkačku vždy držte tak, aby krytka špičky směřovala nahoru.

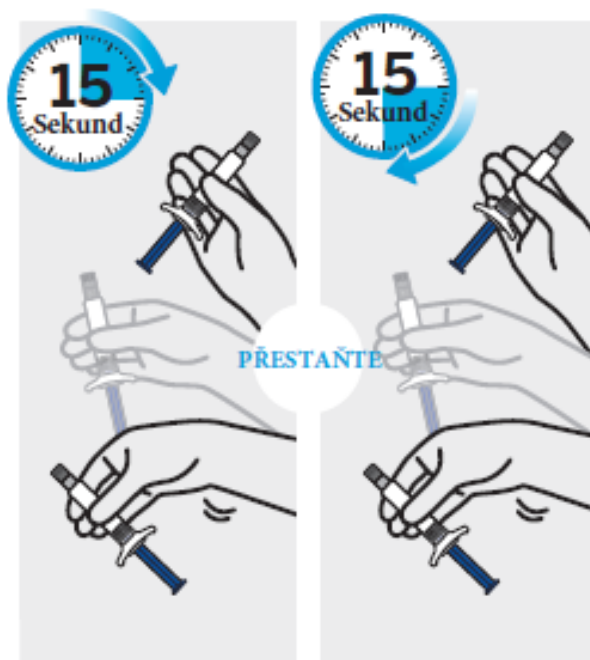


K zajištění úplné resuspendace injekční stříkačkou třepejte:

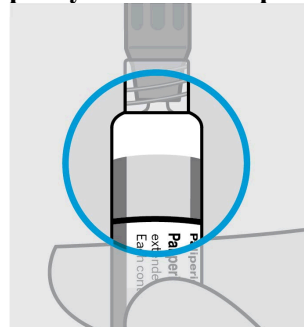
- krátkým VELMI RYCHLÝM pohybem nahoru a dolů
- s uvolněným zápěstím

Injekční stříkačkou třepejte VELMI RYCHLE nejméně 15 sekund, nakrátko přestaňte, poté opět 15 sekund protřepávejte.

**Pokud před podáním injekce uplyne více než 5 minut, protřepejte injekční stříkačku VELMI RYCHLE s krytkou špičky směrem nahoru alespoň 30 sekund, aby se lék resuspendoval.**



Zkontrolujte výskyt pevných částic v suspenzi



Dobře promísená



- Jednotlivá, hustá a mléčně bílá
- Je normální vidět vzduchové bubliny

Špatně promísená

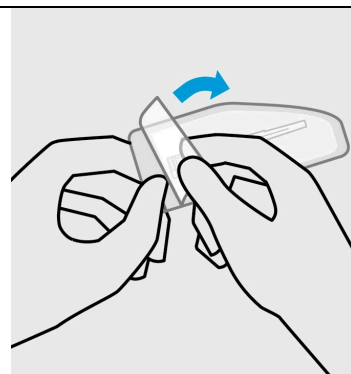


- Pevné částice po stranách a ve vršku injekční stříkačky
- Nerovnoměrné promísení
- Řídká tekutina

**Přípravek se může ucpat.** Pokud k tomu dojde, injekční stříkačkou s krytkou špičky směřující nahoru třepejte VELMI RYCHLE nejméně 15 sekund, přestaňte, poté opět 15 sekund protřepávejte.

### Otevřete pouzdro s jehlou

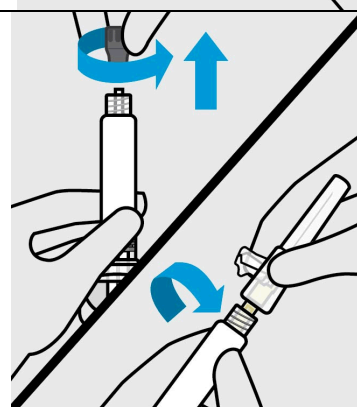
Sloupněte kryt pouzdra.  
Pouzdro s jehlou položte na čistou plochu.



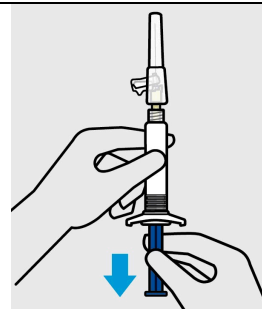
### Sejměte krytku špičky injekční stříkačky a nasad'te jehlu

1. Držte injekční stříkačku tak, aby krytka špičky směřovala vzhůru.
2. Krytkou otočte a sejměte ji.
3. Nasad'te bezpečnostní jehlu na injekční stříkačku jemným otáčivým pohybem, aby nedošlo k prasknutí nebo poškození nástavce jehly. Před podáním vždy zkontrolujte známky poškození nebo netěsnosti.

**Používejte pouze jehlu, která je součástí této soupravy.**

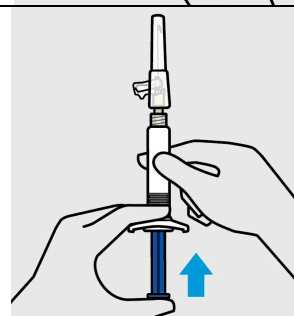


1. Vytažení pístu
2. Injekční stříkačku držte ve svislé poloze špičkou nahoru.
3. Jemně vytahujte píst, aby se ze špičky injekční stříkačky vytáhl veškerý ztuhlý přípravek. To usnadní stlačení pístu během podávání injekce.



### Odstraňte vzduchové bubliny

Píst opatrně stlačujte, dokud ze špičky jehly nevyjde kapka tekutiny.



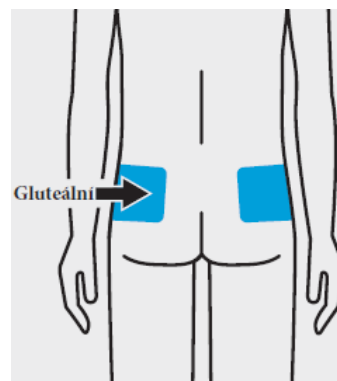
## 2. Pomalu podejte injekcí celý obsah a přesvědčte se

Vyberte a očistěte horní vnější kvadrant gluteálního svalu k podání injekce

**Nepodávejte** žádnou jinou cestou.

Místo injekce otřete alkoholovým tampónem a nechejte jej oschnout.

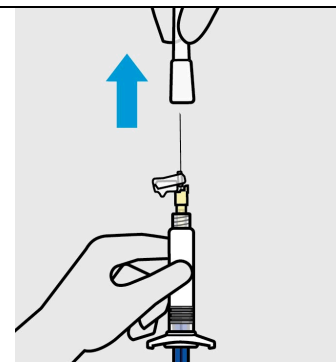
Po očištění se místa podání injekce **nedotýkejte**, neovívejte ho a ani na něj nefoukejte.



## Sejměte krytku jehly

Přímým pohybem sejměte krytku z jehly.

Krytkou **neotáčejte**, protože by se mohla uvolnit jehla ze stříkačky.



## Pomalu podejte injekcí a přesvědčte se

Pomocí pomalého, pevného konzistentního tlaku píst zcela zatlačte. Mělo by to trvat přibližně 30 - 60 sekund.

**Pokud cítíte odpor, píst nadále stlačujte. Je to normální.**

**Zatímco je jehla ve svalu,  
přesvědčte se, že byl podán  
celý obsah stříkačky.**

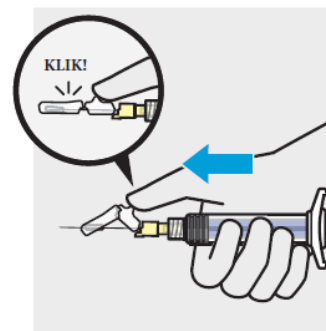


Jehlu vytáhněte ze svalu.

### 3. Po podání injekce

#### Zajistěte jehlu

Po dokončení injekce pomocí palce nebo o rovný povrch jehlu zajistěte bezpečnostním mechanismem. Jehla je zajištěna poté, co uslyšíte „cvaknutí“.



#### Řádně zlikvidujte a místo podání injekce zkontrolujte

Injekční stříkačku zlikvidujte do schválené nádoby na ostré předměty.

V místě podání injekce může být malé množství krve nebo tekutiny. Na kůži přitlačujte vatový tampón nebo gázu, dokud se krvácení nezastaví.

Místo podání injekce netřete.

Pokud to bude potřeba, místo podání injekce překryjte.

